Московский технологический университет
Институт тонких химических технологий

На правах рукописи

Фесенко Анастасия Андреевна

α-ТОЗИЛЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ В СИНТЕЗЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

02.00.03 – ″Органическая химия″

Диссертация на соискание ученой степени
доктора химических наук

Научный консультант:
доктор химических наук,
профессор Шуталев А.Д.

Москва - 2017

Оглавление

Список использованных сокращений …….. 4
1. Введение ……. 5
2. *N*-(Арилсульфонилметил)замещенные амиды угольной кислоты:
синтез и использование в качестве α-амидоалкилирующих реагентов
(*Литературный обзор*) ……. 9
2.1. Общие представления о реакции α-амидоалкилирования и
α-амидоалкилирующих реагентах …….. 9
2.2. Использование *N*-(арилсульфонилметил)замещенных амидов
угольной кислоты в реакциях α-амидоалкилирования нуклеофилов ……. 23
2.2.1. Амидоалкилирование *O*-, *S*-, *N*-, *P*- и *H*-нуклеофилов …… 24
2.2.2. Амидоалкилирование *C*-нуклеофилов …….. 30
2.2.2.1. Реакции с π-нуклеофилами – алкенами, алкинами, аренами ……...31
2.2.2.2. Реакции с металлоорганическими соединениями …… 39
2.2.2.3. Реакции с цианид-анионом и его эквивалентами ……. 50
2.2.2.4. Реакции с енолятами и родственными соединениями ……. 54
2.2.2.5. Реакции с прочими *C*-нуклеофилами ……87
3. *N*-(Тозилметил)замещенные амиды угольной кислоты в синтезе
азотсодержащих гетероциклов (*Обсуждение результатов*) ……. 90
3.1. Синтез электрофильных амидоалкилирующих реагентов –
N-(тозилметил)замещенных амидов угольной кислоты ……... 93
3.2. Синтез 5-алкилтио-, 5-арилтио-, 5-арилсульфонил- и 5-диэтоксифосфорил-
4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов(тионов, иминов)
и их ациклических форм …….. 95
3.3. Синтез 5-алкилтио-, 5-арилтио-, 5-арилсульфонил- и 5-диэтоксифосфорил-
1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов(тионов, иминов) …… 107
3.4. Синтез 5-функционально замещенных гексагидропиримидин-2-онов(тионов) …….113
3.5. Синтез 4- и/или 6-трифторметилзамещенных гексагидро-
и тетрагидропиримидин-2-онов …… 116
3.6. Синтез 5-функционально замещенных 1,2-дигидропиримидин-2-онов ……. 118
3.7. Синтез соединений пиримидинового ряда и их ациклических
предшественников на основе (C-N-C + C-C + N)-конденсации …….. 127
3.8. Синтез 5-функционально замещенных тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов ……. 130
3.9. Синтез гидразонов 4-(3-оксоалкил)(тио)семикарбазидов и
их гетероциклизация …… 131
3.9.1. Синтез на основе этилкарбамата ……... 131
3.9.2. Синтез 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов кислотно-

катализируемой циклизацией 4-(3-арил-3-оксопропил)тиосемикарбазидов и их гидразонов …….. 143
3.10. Синтез 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов катализируемым основаниями расширением цикла 3-амино-4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов …… 165
3.11. Синтез 14-членных гексаазамакроциклов на основе семикарбазонов …… 173
3.12. Синтез 1,2,4-триазепан-3-тионов(онов) …… 179
3.13. Синтез гетероциклов с использованием амидоалкилирующих реагентов, содержащих дополнительные функциональные группы …… 187
3.13.1. Амидоакилирующие реагенты на основе α-галогензамещенных альдегидов в синтезе фуранов и пирролов …… 187
3.13.2. Амидоакилирующие реагенты на основе β-азидоальдегидов в синтезе пиридо[4,3-*d*]пиримидинов …… 190
3.13.3. Амидоакилирующие реагенты на основе β-азидоальдегидов в синтезе производных пиридина …….. 200
3.13.4. Амидоакилирующие реагенты на основе α-азидоальдегидов в синтезе функционализированных производных пиррола …… 205
3.13.5. Амидоалкилирующие реагенты на основе α-азидоальдегидов в синтезе пирроло[3,4-*d*]пиримидинов …….. 216
3.14. Амидоалкилирующие реагенты на основе α-ацилоксизамещенных альдегидов в синтезе 1,3-диазепинов и пирролов. Реакции расширения и сужения цикла. …… 217
3.14.1. Синтез тетрагидропиримидиновых предшественников ……... 218
3.14.2. Синтез фунционализированных тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов реакцией расширения пиримидинового цикла …… 228
3.14.3. Механизм расширения тетрагидропиримидинового цикла под действием нуклеофильных реагентов …… 246
3.14.4. Диастереоселективность реакции расширения пиримидинового цикла …… 252
3.14.5. Синтез 2,3-дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов и их перегруппировка в 3-(аминометилен)-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-2-оны под действием оснований …. 257
3.14.6. Синтез 1-карбамоил-1*H*-пирролов реакций сужения диазепинового цикла в присутствии кислот ……... 262
4. Экспериментальная часть …… 268
5. Выводы …… 565
6. Список литературы …… 567

Список использованных сокращений

acac	ацетилацетон
Boc	*трет*-бутилоксикарбонил
Cbz	бензилоксикарбонил
m-CPBA	*м*-хлорнадбензойная кислота
CTAB	бромид гексадецилтриметиламмония
DABCO	1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DIPEA	диизопропилэтиламин
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DMAP	4-диметиламинопиридин
DTAD	ди-*трет*-бутилазадикарбоксилат
HMPA	гексаметилфосфортриамид
LiHDMS	бис(триметилсилил)амид лития
NaHDMS	бис(триметилсилил)амид натрия
TMG	1,1,3,3-тетраметилгуанидин
TBAB	бромид тетрабутиламмония
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
TBME	*трет*-бутилметиловый эфир
TBDMS	трет-бутилдиметилсилил
vs	*versus*, по сравнению с
AA	α-амидоалкилирование
КССВ	константа(ы) спин-спинового взаимодействия

1. Введение

Актуальность работы. Реакция α-аминометилирования (реакция Манниха), заключающаяся во введении аминометильного фрагмента в органические соединения путем конденсации аминов (как правило, вторичных) с формальдегидом и нуклеофильными реагентами (*Схема 1*), в настоящее время является одним из важнейших инструментов органического синтеза (обзоры см. [1-4]). Типичным примером реакции Манниха может служить взаимодействие гидрохлорида диметиламина с формальдегидом и ацетоном, приводящее с высоким выходом к образованию гидрохлорида аминокетона **1** (*Схема 1*).

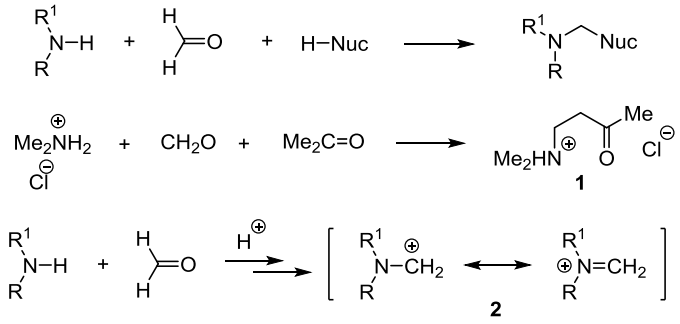


Схема 1

Одним из ограничений реакции Манниха является необходимость использования в ней достаточно сильных нуклеофильных реагентов, так как со слабыми нуклеофилами (например, с неактивированными аренами, гетероаренами и т.д.) эта реакция не идет. Это связано с умеренной электрофильностью промежуточно образующихся катионов **2** из-за делокализации в них положительного заряда.

Важной модификацией реакции Манниха, значительно расширяющей ее синтетический потенциал, является реакция α-амидоалкилирования (обзоры см. [5-11]), заключающаяся во введении амидометильного фрагмента в органические соединения (*Схема 2*).

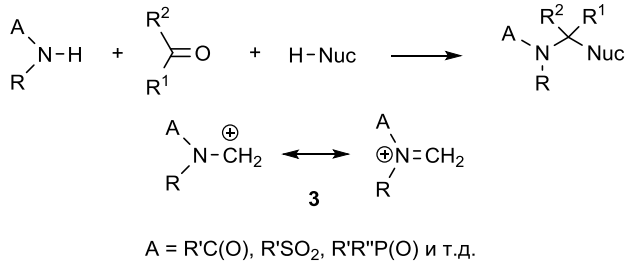
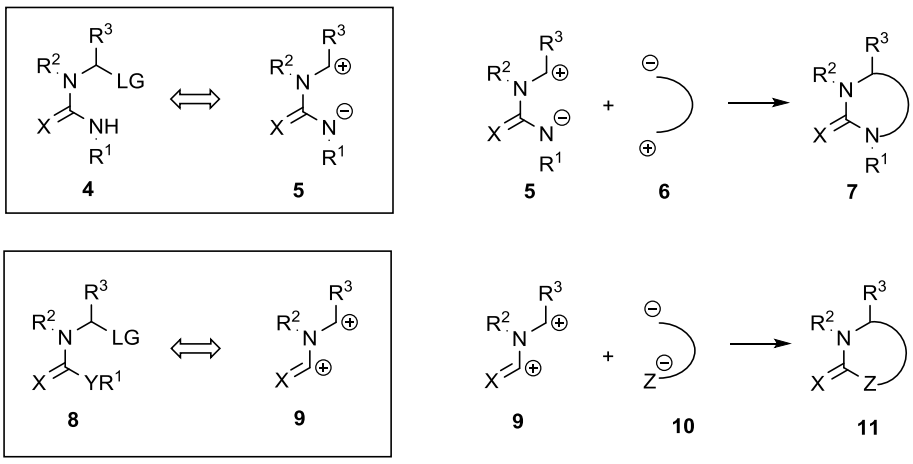


Схема 2

В реакции амидоалкилирования в качестве азотного компонента могут использоваться амиды различных кислот: амиды карбоновых кислот, угольной кислоты, сульфокислот, кислот

фосфора и т.д. Наличие при атоме азота электроноакцепторного заместителя существенно увеличивает электрофильность промежуточных катионов **3** (*Схема 2*), что приводит к протеканию реакций даже со низконуклеофильными субстратами. Значительным преимуществом реакции амидоалкилирования по сравнению с реакцией Манниха является возможность более широкого варьирования структуры всех компонентов конденсации. В связи со сказанным в настоящее время реакция амидоалкилирования широко используется в органическом синтезе как общий метод образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом, в частности в синтезе различных гетероциклических соединений.

В качестве амидного компонента для создания электрофильных амидоалкилирующих реагентов как правило используются алифатические, ароматические и гетероароматические амиды. Примеры использования в синтезах гетероциклов амидоалкилирующих реагентов на основе амидов угольной кислоты − мочевин, тиомочевин, гуанидинов, семикарбазидов, карбаматов, тиокарбаматов и т.д. ограничены. В то же время реагенты на основе мочевин, тиомочевин и гуанидинов **4** (*Схема 3*) имеют электрофильный центр в α-положении к одному из атомов азота и нуклеофильный центр на другом атоме азота. Таким образом они являются синтетическими эквивалентами электрофильно-нуклеофильных синтонов **5** и при реакциях с нуклеофильно-электрофильными реагентами **6** могут превращаться в различные азотсодержащие гетероциклические соединения **7**.



LG - уходящая группа; X = O, S, NR'; Y = O, S; Z = C, N, O, S и т.д.

Схема 3

С другой стороны реагенты на основе карбаматов, тиокарбаматов и дитиокарбаматов **8** (*Схема 3*) имеют два электрофильных центра и являются синтетическими эквивалентами бис-электрофильных синтонов **9**. При реакциях этих соединений с бис-нуклеофильными реагентами **10** можно ожидать образование большого разнообразия азотсодержащих гетероциклов **11**.

Следует отметить, что значительное расширение синтетических возможностей изложенной выше методологии синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений может быть

достигнуто при наличии в амидоалкилирующих реагентах **4** и **8** дополнительных реакционных центров (например, в группе R^3). Кроме того, получающиеся гетероциклы являются полифункциональными и поэтому могут служить исходными соединениями для последующих трансформаций, связанных с модификациями заместителей, реакциями расширения или сужения циклов, перегруппировками, аннелированием и т.д.

На основании всего вышесказанного очевидно, что использование указанных типов амидоалкилирующих реагентов в синтезе гетероциклических соединений является очень перспективным.

Важное значение для успешного протекания реакций амидоалкилирования играет уходящая группа (LG) в амидоалкилирующих реагентах (*Схема 3*). Последние должны легко получаться, быть активны и, в то же время, достаточно стабильны. Ранее на кафедре органической химии МИТХТ им. М. В. Ломоносова было показано, что таким требованиям отвечают *N*-(тозилметил)-замещенные амиды [12-15]. Таким образом представлялось целесообразным осуществить синтез ряда *N*-(тозилметил)замещенных мочевин, тиомочевин, гуанидинов, семикарбазонов, карбаматов с последующим изучением реакций этих соединений с нуклеофильными реагентами, содержащими дополнительный электрофильный или нуклеофильный центры в явном или замаскированном виде. При использовании енолятов кетонов в качестве нуклеофилов становится возможным синтез таких важных классов гетероциклических соединений, как пиримидины, 1,3-оксазины, 1,3-диазепины, 1,2,4-триазепины, пиридины, фураны, пирролы, пирролопиримидины, пиридопиримидины, полиазамакроциклы и т.д. Следует отметить, что различные представители этих соединений широко встречаются в природе, а также проявляют разнообразные виды биологической активности.

Диссертационная работа является частью научных исследований, проводившихся в МИТХТ им. М.В. Ломоносова на кафедре органической химии им И.Н. Назарова* в рамках госбюджетных тем и грантов: ”Новые мотивы в синтезе гетероциклических семикарбазидов и тиосемикарбазидов” (проектная часть государственного задания № 4.1849.2014/К), “Создание нового поколения полифункциональных азотсодержащих ациклических и гетероциклических соединений для решения проблем экологии, медицины и техники” (№ 1-Б-9-329), ”Новые полиазациклы и полиазамакроциклы” (15-03-07564), “Новые стратегические методы синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, основанные на реакциях расширения и сужения циклов“ (МК-2956.2013.3), “Синтез и использование бета-оксоалкилмочевин (тиомочевин) для получения пяти-, шести-, семичленных и макроциклических азотсодержащих гетероциклов“ (МК-4400.2011.3), “Создание новых подходов к синтезу функционализированных производных пиррола, пиридина и азепина с использованием последовательности реакций Штаудингера/аза-Виттига“ (12-03-31853) и т.д.

---

* В настоящее время кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии Московского технологического университета (Институт тонких химических технологий).

Цели и задачи работы. Целью являлась разработка новой общей методологии синтеза различных азотсодержащих гетероциклов, основанной на реакции амидоалкилирования енолятов кетонов тозилзамещенными амидами угольной кислоты.

Для достижения поставленной цели решались следующие основные задачи:

а) синтез *N*-(тозилметил)замещенных амидов угольной кислоты;

б) изучение реакций амидоалкилирования полученными реагентами енолятов кетонов, содержащих в α-положении различные функциональные группы;

в) превращение продуктов амидоалкилирования в ранее неизвестные или редкие типы азотсодержащих гетероциклов.

Научная новизна. Разработана новая общая методология синтеза азотсодержащих гетероциклов, основанная на реакции *N*-(тозилметил)замещенных амидов угольной кислоты с енолятами функционализированных кетонов с последующими трансформациями полученных продуктов амидоалкилирования. Эта методология, не имеющая мировых аналогов, была использована для получения недоступных или редких классов гетероциклов: функционально замещенных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов(тионов, иминов), 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов(тионов, иминов), 1,2-дигидропиримидин-2-онов, тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов, 1,2,3,4-тетрагидропиридинов, пирролов, 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов, дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов, пирролин-2-онов, 1-карбамоилпирролов; тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-онов(тионов), 14-членных циклических бис-семикарбазонов, пиридо[4,3-*d*]пиримидинов, пирроло[3,4-*d*]пиримидинов и др.

В ходе исследования был обнаружен и изучен ряд ранее неизвестных реакций, в том числе, новые реакции расширения цикла (превращение 3-амино-4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов в тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионы, превращение 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов в 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-оны или в дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-оны), новые реакции сужения цикла (кислотно-катализируемое превращение тетрагидро- или дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов в 1-карбамоилпирролы, катализируемое основаниями превращение дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов в пирролин-2-оны), новые реакции гетероциклизации (гидразонов γ-оксоалкил-семикарбазидов и -тиосемикарбазидов в тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-оны и их 3-тиоксоаналоги, а также в 14-членные гетероциклические бис-семикарбазоны), новые перегруппировки (5-уреидо-4,5-дигидрофуранов в 1-карбамоилпирролы, 4-гидрокси-5-тозилгексагидропиримидин-2-иминов в 6-тозилметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-имины) и каскадные реакции (превращение 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов в трициклические 1,3-диазепин-2-оны) и т.д. На основании обширных экспериментальных данных, а также квантово-химических расчетов предложены схемы протекания указанных выше химических реакций. Установлены особенности строения и реакционной способности синтезированных ранее неизвестных или редких классов гетероциклических соединений.

Практическая значимость. Разработанный в ходе выполнения исследования набор методов и подходов является новым инструментом органического синтеза, который можно эффективно использовать для направленного получения различных азотсодержащих соединений. Синтезированные в работе классы соединений могут служить основой для создания лекарственных препаратов, новых материалов, комплексообразователей и других веществ с практически полезными свойствами.

2. *N*-(Арилсульфонилметил)замещенные амиды угольной кислоты: синтез и использование в качестве α-амидоалкилирующих реагентов

(*Литературный обзор*)

Реакция α-амидоалкилирования (АА) заключается во введении амидометильного фрагмента в органические субстраты и протекает при действии *N*-алкиламидов, содержащих уходящую группу в α-положении к атому азота, α-амидоалкилирующих реагентов (АА реагентов), на различные нуклеофилы. Эта реакция широко используется в современной синтетической химии в качестве важного метода создания связи углерод-углерод и углерод-гетероатом (обзоры см. [5-11]). В качестве амидного фрагмента в реакции АА, как правило, выступают амиды карбоновых кислот. В значительно меньшей степени изучено использование других амидов, в частности, амидов угольной кислоты, а также их тиоксо- и иминоаналогов. Важное значение для успешного протекания реакции АА играет уходящая группа в АА реагентах. Среди большого разнообразия использованных уходящих групп особое место занимают арилсульфонильные группы. АА реагенты, содержащие эти группы, характеризуются доступностью, стабильностью и высокой реакционной способностью. В настоящем обзоре описаны литературные данные по методам синтеза *N*-(арилсульфонилметил)замещенных амидов угольной кислоты и их использованию в органическом синтезе в качестве АА реагентов.

2.1. Общие представления о реакции α-амидоалкилирования и α-амидоалкилирующих реагентах

Реакцию АА можно рассматривать как реакцию нуклеофильного замещения уходящей группы в АА реагентах **12** под действием нуклеофилов, приводящее к образованию соответствующих α-замещенных амидов **13** (*Схема 4*).

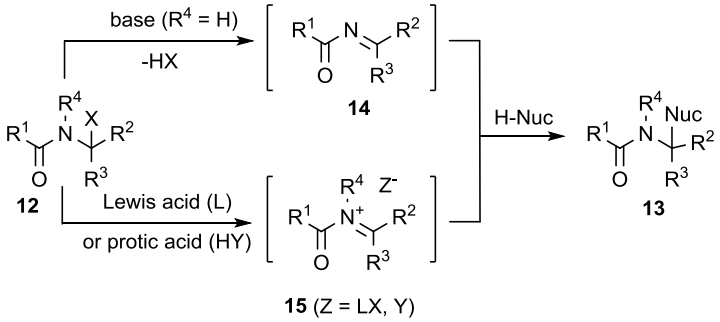


Схема 4

Реакция АА является важной модификацией реакции Манниха, значительно расширяющей синтетический потенциал последней. Реакция Манниха имеет ряд недостатков, в том числе, она

включает, в основном, аминометилирование с участием формальдегида в качестве карбонильного компонента, продукты аминоалкилирования легко вступают в дальнейшие побочные реакции, реакция ограничивается аминометилированием углеродных нуклеофилов (обзоры см. [1-4]). Область применения реакции АА значительно шире, благодаря большому разнообразию доступных α-амидоалкилирующих реагентов **12**, которые могут быть получены из сильно различающихся по структуре исходных соединений. Электроноакцепторный эффект *N*-ацильной группы приводит к тому, что реакционная способность электрофильных интермедиатов реакции АА, а именно *N*-ацилиминов **14** или *N*-ацилиминиевых катионов **15**, значительно выше по сравнению с иминами и иминиевыми катионами, являющимися интермедиатами реакции аминоалкилирования. В результате нуклеофилы, не вступающие в реакцию Манниха, могут вступать в реакцию амидоалкилирования. Наличие ацильной группы также частично предотвращает побочные реакции, протекающие при α-аминоалкилировании. В реакции α-амидоалкилирования могут быть использованы различные нуклеофилы, включая *O*-, *S*-, *N*-, *P*-, *H*- и *C*-нуклеофилы.

В большинстве реакций АА активными частицами являются высоко реакционноспособные, существующие непродолжительное время *N*-ацилимины **14** или *N*-ацилиминиевые катионы **15** (*Схема 4*). Интермедиаты **14** или **15** перехватываются внешними или внутренними нуклеофилами с образованием продуктов α-амидоалкилирования **13**. Только некоторые *N*-ацилимины и *N*-ацилиминиевые соли, обладающие электронодонорными заместителями, являются устойчивыми и могут быть выделены. Поэтому, большинство *N*-ацилиминов или *N*-ацилиминиевых катионов получаются *in situ* из α-амидоалкилирующих реагентов **12** в кислых или в основных условиях.

Большое значение для проведения реакции АА имеет выбор электрофильных амидоалкилирующих реагентов. Они должны обладать высокой реакционной способностью, доступностью, а также устойчивостью при хранении и в условиях реакции. Существенным фактором, влияющим на процесс амидоалкилирования, является характер уходящей группы. Ниже рассмотрена краткая характеристика некоторых наиболее распространенных АА реагентов.

а) N-(1-гидроксиалкил)амиды

N-(1-Гидроксиалкил)амиды (**12** X = OH; *Схема 4*) являются одним из важнейших классов АА реагентов [5, 16]. Несмотря на то, что количество стабильных соединений этого типа ограничено, они широко используются для получения других более устойчивых АА реагентов [17]. Кроме этого, они часто являются первичными интермедиатами в многочисленных реакциях, где АА реагент образуется *in situ* из амида и альдегида.

Основным способом синтеза *N*-(1-гидроксиалкил)амидов **16** является обратимая реакция первичных или вторичных амидов с достаточно электрофильными альдегидами в кислых, основных или нейтральных условиях (*Схема 5*). Большинство этих соединений, так называемых “метилоламидов”, получено при взаимодействии первичных амидов с формальдегидом (**16** R^2 = H) [16, 18, 19]. Относительно стабильные соединения **16** образуются также при использовании альдегидов, содержащих в α-положении электроноакцепторные заместители (хлораль, фтораль,

бромаль, дихлорэтаналь, дибромэтаналь, глиоксиловая кислота и ее эфиры и т.д.) [5, 20, 21]. В реакции с формальдегидом успешно применялись различные имиды [18, 19].

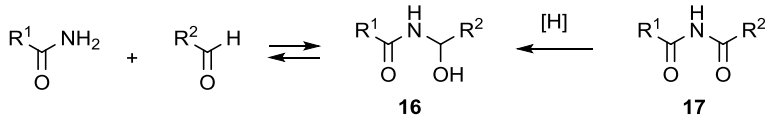


Схема 5

Следует отметить, что в случае большинства алифатических и ароматических альдегидов их реакция с амидами не останавливается на стадии получения *N*-(1-гидроксиалкил)амидов, а протекает дальше с образованием алкилиден- или арилиден-бис-амидов [5, 22].

Эффективным методом получения *N*-(1-гидроксиалкил)амидов **16** является также селективное восстановление одной из карбонильных групп в ациклических или циклических имидах (*Схема 5*) [9, 23-25]. В качестве восстановителей, как правило, используются $NaBH_4$, $LiEt_3BH$ или DIBAL-H. Побочными продуктами в этой реакции являются продукты дальнейшего восстановления образующихся (гидроксиалкил)амидов.

Поскольку гидроксильная группа в *N*-(1-гидроксиалкил)амидах **16** является плохо уходящей, то для генерирования реакционноспособных *N*-ацилиминиевых катионов **15**, способных вступать в реакции с подходящими нуклеофильными реагентами, необходимо создавать сильно кислую среду. Так, большинство реакций АА ароматических соединений обычно протекает в конц. серной кислоте, что приводит к образованию побочных продуктов (смеси изомеров и продукты полизамещения). С алифатическими субстратами в среде сильных кислот также могут протекать различные побочные реакции. Например, получить продукт АА малонового эфира *N*-(гидроксиметил)бензамидом или *N*-(гидроксиметил)фталимидом в конц. серной кислоте не удалось, а реакция циклогексан-1,3-диона с *N*-(гидроксиметил)бензамидом в этих условиях дала целевой продукт лишь с выходом 36% [26].

б) N,N′-алкилиден- и N,N′-арилиден-бис-амиды

Реакция ароматических и алифатических альдегидов с двумя молекулами первичного амида в присутствии кислот при повышенных температурах приводит к образованию соответствующих *N*,*N*′-арилиден- и *N*,*N*′-алкилиден-бис-амидов **18** ($R^1 = R^3$) (*Схема 6*) [5, 11, 27, 28]. Вторичные амиды и карбаматы также вступают в эту реакцию [27, 29, 30].

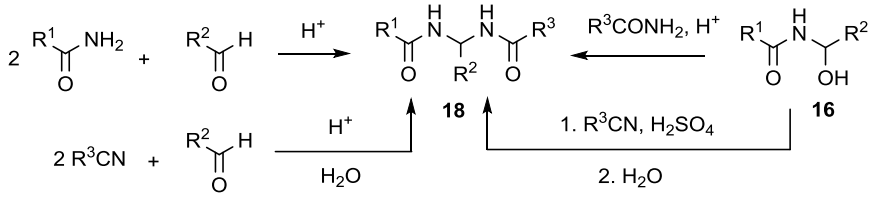


Схема 6

При действии амидов на *N*-метилоламиды в растворах кислот образуются бис-амиды **18** (R^2 = H) [5]. Другой способ получения соединений **18** включает реакцию нитрилов с *N*-метилол-

амидами или *N*-метилолимидами в присутствии конц. H_2SO_4 (модифицированная реакция Риттера) [5, 31]. Бис-амиды **18** также образуются в реакции нитрилов с альдегидами в кислых условиях (конц. H_2SO_4, 80% H_3PO_4, $ClSO_3H$, HCO_2H или HCl) [32].

N,*N*′-Арилиден- и *N*,*N*′-алкилиден-бис-амиды **18** являются устойчивыми, кристаллическими соединениями, удобными для использования, но обладают низкой АА способностью. Поэтому реакции АА с их участием протекают в жестких условиях (например, конц. H_2SO_4, горячая полифосфорная кислота или кипящая AcOH) и с использованием достаточно сильных нуклеофилов [5-11]. При этом в условиях реакции с большой вероятностью могут идти побочные процессы, особенно в случае алифатических *C*-нуклеофилов. Кроме этого, уходящая группа сама является амидом, что иногда затрудняет выделение продукта АА.

в) N-(1-алкоксиалкил)амиды и N-(1-триметилсилилоксиалкил)амиды

(1-Алкоксиалкил)амиды **19** могут быть получены из легкодоступных *N*-ацил-α-амино кислот **20** с использованием электрохимического декарбоксилирования/алкоксилирования (обычно метоксилирования) (реакция Хофера-Места) (*Схема 7*) [33-36]. Обычно эта реакция проводится в метаноле в присутствии различных оснований (MeONa, NEt_3, пиридин, NaOAc, Cs_2CO_3, LiH, KOH и т.д.).

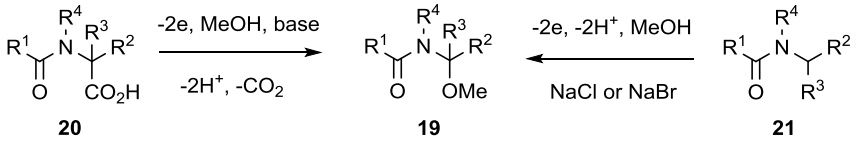


Схема 7

Электрохимическое окисление амидов, лактамов или карбаматов **21** является другим эффективным способом синтеза *N*-(1-алкоксиалкил)амидов **19** (*Схема 7*) [37-39]. Кроме того, соединения **19** получаются кислотно-катализируемым алкоголизом *N*-(1-гидроксиалкил)амидов **16** под действием первичных или вторичных спиртов [17, 40, 41], алкоголизом *N*-(1-галоген-алкил)амидов [42, 43], прямой реакцией амидов с альдегидами в спиртах в присутствии кислот [44], присоединением амидов к виниловым эфирам [45], а также восстановлением циклических имидов в присутствии спиртов [25, 46].

В реакцию амидоалкилирования *N*-(1-алкоксиалкил)амиды вступают, как правило, при активации кислотами Бренстеда (например, конц. H_2SO_4, HCl, AcOH, CF_3COOH, MsOH, TsOH) или кислотами Льюиса ($AlCl_3$, $TiCl_4$, $SnCl_4$, $BF_3{\cdot}Et_2O$ и т.д.) [6-8].

Сравнительно недавно была продемонстрирована эффективность использования *N*-(1-триметилсилилоксиалкил)амидов в качестве АА реагентов. *N*-(1-Триметилсилилоксиалкил)-формамиды **22** были получены реакцией бис(триметилсилил)формамида с альдегидами или кетонами в присутствии TMSOTf [47], а *N*-(1-триметилсилилоксиалкил)амиды **23** - реакцией *N*-Cbz-амидов **24** с DIBAL-H и, далее, с TMSOTf [48-51] (*Схема 8*).

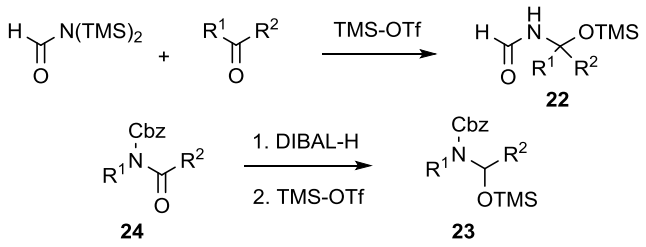


Схема 8

Показано, что соединения **23** в присутствии кислот Льюиса способны вступать в реакцию АА различных нуклеофилов.

г) N-(1-ацилоксиалкил)амиды

N-(1-Ацилоксиалкил)амиды получают обычно ацилированием соответствующих *N*-(1-гидроксиалкил)амидов ацилгалогенидами, ацилгалогенидами в присутствии пиридина, уксусным ангидридом в присутствии конц. H_2SO_4 или пиридина и т.д. [5, 52]. Другой метод их синтеза заключается в электрохимическом окислении *N*-ацил-α-аминокислот (реакция Хофера-Места), а также *N*-алкил- или *N,N*-диалкиламидов в растворе подходящей органической кислоты [33, 53, 54]. Ключевые полупродукты синтеза β-лактамных антибиотиков − 4-ацетоксиазетидин-2-оны были получены окислением азетидин-2-онов под действием надуксусной кислоты в присутствии $OsCl_3$ [55, 56]. 4-Ацетоксиазетидин-2-оны могут быть синтезированы также окислением 4-ацетилзамещенных азетидин-2-онов по Байеру-Виллигеру под действием *м*-хлорнадбензойной кислоты [57].

Вследствие достаточно высокой стабильности карбоксилат-аниона *N*-(1-ацилоксиалкил)-амиды являются более эффективными АА реагентами по сравнению с рассмотренными выше *N*-(1-гидроксиалкил)-, *N*-(1-алкоксиалкил)-, *N*-(1-триметилсилилоксиалкил)амидами, *N,N′*-алкилиден- и *N,N′*-арилиден-бис-амидами. Реакции АА с использованием *N*-(1-ацилоксиалкил)-амидов протекают не только в присутствии кислот Бренстеда или Льюиса, но и в присутствии оснований.

д) N-(1-галогеналкил)амиды

N-(1-Галогеналкил)амиды являются самыми реакционноспособными из всех АА реагентов, поэтому их трудно выделять, очищать и хранить, вследствие чего их обычно получают *in situ* [5]. В основном, синтез *N*-(1-галогеналкил)амидов основан на реакции соответствующих *N*-(1-гидроксиалкил)производных с тионилхлоридом, PCl_5, PBr_5, PCl_3, PBr_3, конц. HCl, конц. HBr и т.д. [58-62]. Следует отметить, что из-за ограниченной доступности исходных *N*-(1-гидроксиалкил)-амидов, большинство полученных таким путем (галогеналкил)амидов являются производными формальдегида или α-галогенальдегидов.

N-(1-Галогеналкил)амиды могут быть получены также *in situ* при действии на имины галогенангидридами кислот в присутствии $AlCl_3$ или триэтиламина [43, 63]. Фотохимическим α-галогенированием *N*-алкил- или *N,N*-диалкиламидов под действием Cl_2, Br_2 или NBS были

синтезированы некоторые *N*-(1-галогеналкил)- или *N,N*-ди(1-галогеналкил)амиды [64, 65]. *N*-(хлорметил)амиды также генерировались *in situ* при обработке первичных амидов параформом и сухим хлороводородом в инертных растворителях [66]. *N*-(1-Бромалкил)амиды образуются из соответствующих *N*-ацилированных α-аминокислот реакцией Хунсдикера [67].

N-(1-Галогеналкил)амиды легко вступают в реакцию АА с различными нуклеофилами и в кислых и в основных условиях.

е) N-[1-(бензотриазол-1-ил)алкил]амиды

N-[1-(Бензотриазол-1-ил)алкил]амиды **25** являются сравнительно новыми АА реагентами (*Схема 9*) (обзоры см. [68-72]). Они легко получаются конденсацией бензотриазола, альдегида и первичного или вторичного амида при кипячении в бензоле или толуоле в присутствии каталитического количества TsOH с азеотропной отгонкой воды или в уксусной кислоте [73-77].

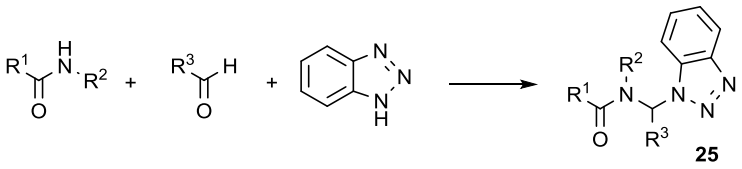


Схема 9

N-[1-(Бензотриазол-1-ил)алкил]амиды **25** достаточно легко вступают в реакции АА различных *O*-, *N*-, *S*-, *P*-, *H*- и *C*-нуклеофилов.

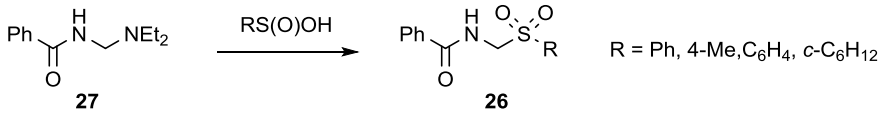
ж) N-(1-алкилтиоалкил)- и N-(1-арилтиоалкил)амиды

N-(1-Алкилтиоалкил)- и *N*-(1-арилтиоалкил)амиды легко образуются замещением гидрокси-, алкокси-, ацилокси-, сульфонильной или бензотиазол-1-ильной группы в соответствующих α-замещенных *N*-алкиламидах под действием высоко нуклеофильных тиолов, тиофенолов или их натриевых солей [78-81]. Описан также удобный метод синтеза *N*-(1-R-тиоалкил)амидов, основанный на конденсации первичных амидов с альдегидами и бензолсульфиновой кислотой с последующим добавлением соответствующих тиолятов натрия к полученным *N*-(1-фенилсульфонилалкил)амидам без их выделения [82].

Алкилтио- и арилтиогруппы являются сравнительно плохоуходящими, поэтому *N*-(1-алкилтиоалкил)- и *N*-(1-арилтиоалкил)амиды обладают низкой амидоалкилирующей способностью.

з) N-(1-алкилсульфонилалкил)- и N-(1-арилсульфонилалкил)амиды

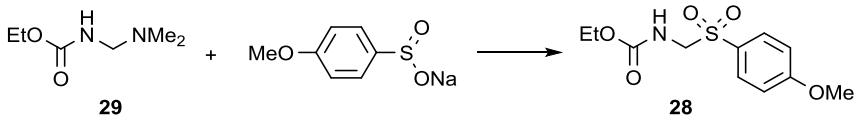
В последнее время широкое применение в качестве эффективных АА реагентов нашли *N*-(1-алкилсульфонилалкил)- и *N*-(1-арилсульфонилалкил)амиды. Эти соединения являются легкодоступными кристаллическими веществами, устойчивыми при хранении и обладающими высокой амидоалкилирующей способностью. Первые представители этого класса соединений, сульфоны **26**, были получены в 1957 году реакцией *N*-(диэтиламинометил)бензамида (**27**) с сульфиновыми кислотами при кипячении в толуоле (*Схема 10*) [83].



27 **26**

Схема 10

Аналогично, в 1962 году синтезировали этил (4-метоксифенилсульфонилметил)карбамат (**28**) реакцией этил (диметиламинометил)карбамата (**29**) с 4-метоксибензолсульфиновой кислотой (*Схема 11*) [84].



29 **28**

Схема 11

В последующие годы метод, основанный на нуклеофильном замещении атома галогена, гидрокси-, алкокси- и ацилоксигруппы в соответствующих α-замещенных *N*-алкиламидах под действием сульфиновых кислот или их солей, широко использовался для синтеза различных *N*-(1-алкилсульфонилалкил)- и *N*-(1-арилсульфонилалкил)амидов (*Схема 12*) [78, 85-87].

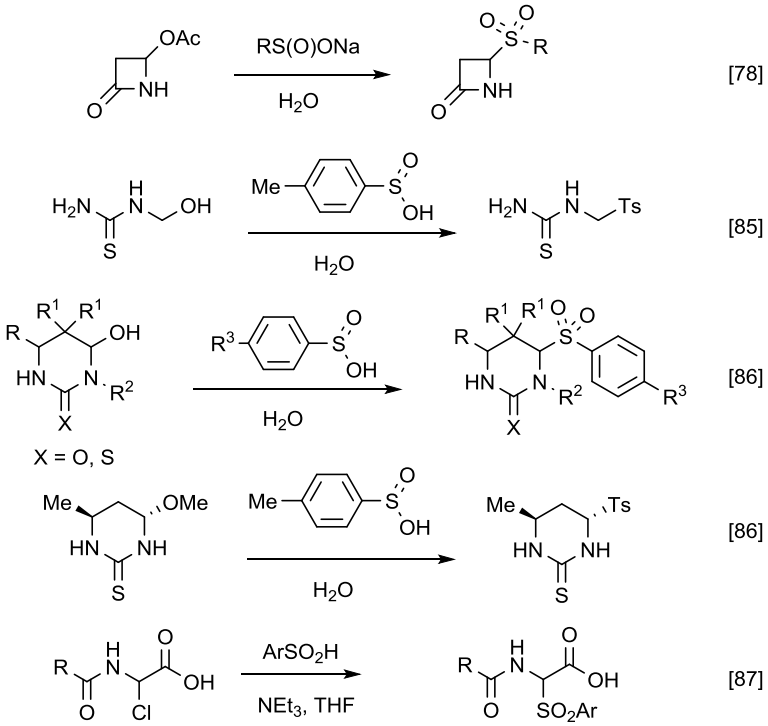


Схема 12

Синтез α-сульфонилзамещенных *N*-алкиламидов приведенным выше способом описан также в патентной литературе [88-90].

Важнейшим методом получения *N*-(1-алкилсульфонилалкил)- и *N*-(1-арилсульфонил-алкил)амидов является трехкомпонентная конденсация различных первичных или вторичных амидов с альдегидами и сульфиновыми кислотами (*Схема 13*).

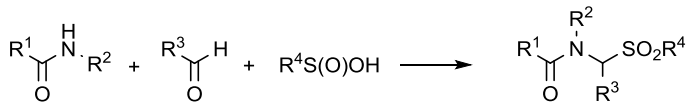


Схема 13

Впервые этот метод описан в 1964 году на примере синтеза этил (алкилсульфонилметил)- и (арилсульфонилметил)карбаматов **30** (*Схема 14*). Эти соединения получались при реакции формальдегида (1.1 эквив) с этилкарбаматом (1 эквив) и соответствующим сульфинатом натрия (1 эквив) (R = Et, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$) в смеси H_2O-MeOH в присутствии HCOOH (pH 3-4). Реакция протекала при комнатной температуре в течение 5-30 дней. Сульфоны **30** выпадали из реакционных масс в виде осадков, которые отфильтровывали и получали соединения **30** с выходами 50-75% (в случае R = Et выделение продукта проводили экстракцией) [91].

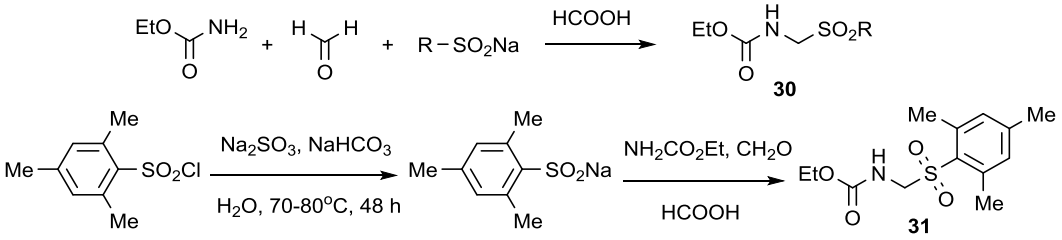


Схема 14

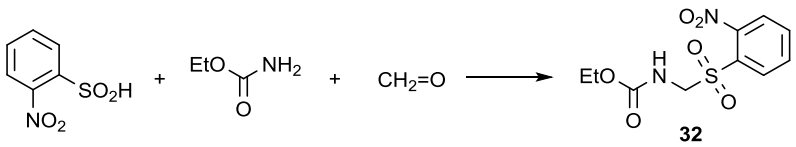
По аналогичной методике с использованием соответствующих сульфинатов натрия эти же авторы синтезировали сульфоны **30** (R = 3-MeC_6H_4, 3-$MeOC_6H_4$, 3-ClC_6H_4, 3-$CF_3C_6H_4$, 3-$NO_2C_6H_4$) (70°C, 1 ч) с выходами 60-87% [92].

Поскольку этил *N*-(тозилметил)карбамат **30** (R = 4-MeC_6H_4) является исходным соединением для получения тозилдиазометана [84, 93] его синтез был детально отработан и опубликован в сборнике *Organic Synthesis* [94]. Эта методика основана на конденсации безводного *n*-толуолсульфината натрия (1 эквив) (отмечается, что некоторые коммерческие источники предоставляют недостаточно чистую или содержащую воду соль, в этом случае выходы продукта существенно снижаются) с водным раствором формальдегида (1.2-1.4 эквив) и этилкарбаматом (1.2 эквив) в воде в присутствии HCOOH. Реакционную массу перемешивают при 70-75°C в течение 2 ч (продукт выпадает в виде масла), при 5°C масло кристаллизуется. Выход сульфона, полученного согласно данной методике, составляет 83-90% [94].

В работе [95] описан синтез сульфона **31** реакцией водного раствора сульфината натрия, полученного восстановлением мезитиленсульфонилхлорида под действием Na_2SO_3 ($NaHCO_3$, H_2O, 70-80°C, 48 ч), с этилкарбаматом (4 эквив) и формальдегидом (4 эквив) в присутствии HCOOH (pH = 3). Реакционную массу (с осадками) перемешивают при 60°C в течение 1 недели, осадок отфильтровывают, кристаллизуют и получают соединение **31** с выходом 52% (*Схема 14*).

Синтез *N*-(сульфонилметил)амидов проводился не только реакцией амидов и формальдегида с сульфиновыми кислотами, генерированными *in situ* из их солей действием HCOOH, но и с

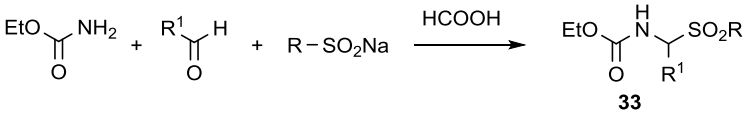
использованием заранее полученных сульфиновых кислот. Так, конденсацией *о*-нитробензолсульфиновой кислоты (1 эквив), формальдегида (1.5 эквив) и этилкарбамата (1.5 эквив) в воде при 70°C в течение 12 часов с последующей экстракцией продукта CH_2Cl_2, упариванием экстракта и обработкой остатка диэтиловым эфиром с выходом 18% был получен сульфон **32** (*Схема 15*) [96].



32

Схема 15

В описанной выше трехкомпонентной конденсации вместо формальдегида успешно использовались другие алифатические, ароматические и гетероароматические альдегиды. Так, в работе [97] описан синтез сульфонов **33** реакцией этилкарбамата с различными альдегидами и сульфинатами натрия в присутствии муравьиной кислоты (*Схема 16*).



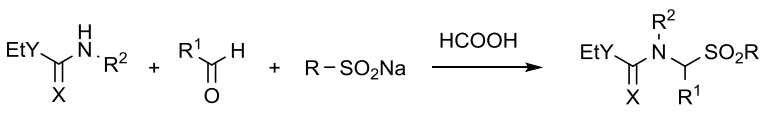
33

R = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-MeC_6H_4, $PhCH_2$;
R^1 = H, Me, Et, Pr, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$, 3-$NO_2C_6H_4$, 3-ClC_6H_4

Схема 16

Конденсацию проводили с использованием трех методик. Согласно первой методике смешивали водный раствор сульфината натрия и карбамата с раствором альдегида (небольшой избыток) в MeOH и доводили pH реакционной массы до 2-3 добавлением HCOOH. Далее реакционную массу выдерживали при комнатной температуре в течение 5-30 дней и отфильтровывали выпавший осадок продукта **33** (выходы 43-70%). Первая модификация этой методики заключалась в добавлении раствора альдегида не в MeOH, а в HCOOH (2-6 дней, выходы 58-90%). Вторая модификация включала нагревание реакционной массы при 70°C в течение 1 ч (без MeOH), с последующим охлаждением и фильтрованием выпавшего осадка (выходы 20-95%). Было показано, что радикал R в сульфинатах натрия существенного влияния на выход сульфонов **33** не оказывает. Отмечалось также, что сульфоны **33** разлагаются при кристаллизации из кипящих растворителей.

В работе [98] показано, что в описанных выше условиях трехкомпонентная конденсация может протекать также при использовании *N*-монозамещенных этилкарбаматов ($R^2 \neq H$, X = Y = O) вместо этилкарбамата (*Схема 17*).



X, Y = O, S

34

Схема 17

В этой работе изучено влияние радикала R^2 в карбамате на образование продуктов конденсации **34**. Показано, что при наличии в карбамате *N*-алкильного заместителя реакция идет при повышенных температурах. С сульфиновой кислотой (R = 4-MeC_6H_4) и этил *N*-метилкарбаматом (R^2 = Me) продукты конденсации с алифатическими альдегидами (R^1 = H, Et, Pr, $PhCH_2$) были выделены с хорошими выходами. С ароматическими альдегидами (R^1 = Ph, 4-$NO_2C_6H_4$) и тиофен-2-карбальдегидом устойчивые продукты не образовывались. Этил *N*-этилкарбамат (R^2 = Et) и этил *N*-бензилкарбамат (R^2 = $PhCH_2$) реагировали с сульфиновой кислотой (R = 4-MeC_6H_4) и формальдегидом (R^1 = H), давая целевые продукты выходами 43 и 68%, соответственно. В то же время, аналогичная реакция с этил *N*-изопропилкарбаматом (R^2 = *i*-Pr) и этил *N*-фенилкарбаматом (R^2 = Ph) не идет.

Показано, что реакция *O*-этилтиокарбамата (R^2 = H, Y = O, X = S), *S*-этилтиокарбамата (R^2 = H, X = O, Y = S), *S*-этил-*N*-метилтиокарбамата (R^2 = Me, X = O, Y = S) или этил дитиокарбамата (R^2 = H, X = Y = S) с различными альдегидами и *n*-толуолсульфинатом натрия (R = 4-MeC_6H_4) в присутствии HCOOH приводит к образованию соответствующих продуктов конденсации **34** (*Схема 17*) [98, 99].

В качестве амидного компонента в описанной конденсации могут использоваться первичные и вторичные амиды карбоновых кислот [80, 100-102], сульфониламиды [100], лактамы [100], тиоамиды [103], мочевины и тиомочевины [103-106], *N*-гидроксимочевины и *N*-гидрокситиомочевины [103, 107], *N*-гидроксикарбаматы [108], гуанидины [109] и т.д. Дополнительные примеры синтеза α-амидосульфонов трехкомпонентной конденсацией амидов, альдегидов и сульфиновых кислот будут представлены в разделе 2.1. Этот способ синтеза описан также в патентной литературе (см., например, [110-117]).

Другим, менее значимым, чем два ранее описанных, методом получения *N*-(1-алкилсульфонилалкил)- и *N*-(1-арилсульфонилалкил)амидов является реакция легкодоступных α-гидроксисульфонов с амидами. Например, при кипячении (гидроксиметил)(тозил)сульфона с *N*-этилформамидом в бензоле в течение 3 часов с выходом 56% образуется амидосульфон **35** (*Схема 18*) [118].

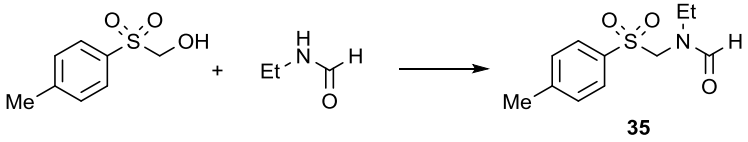


Схема 18

В качестве амидного компонента в этом способе использовались также карбаматы и циклические мочевины [119-121].

Важным методом получения α-амидосульфонов является окисление соответствующих α-амидосульфидов. Так, при окислении сульфида **36** действием H_2O_2 в хлороформе при комнатной температуре (20 ч) была выделена смесь сульфонов **37** и **38** в соотношении 1:3 (*Схема 19*) [122].

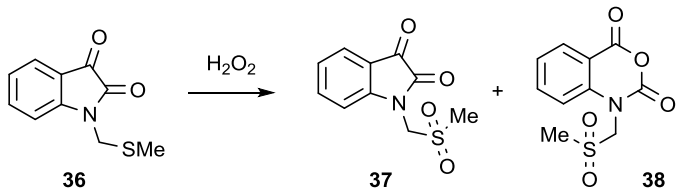


Схема 19

Эту смесь разделяли кристаллизацией, в результате чего сульфон **38** был получен с выходом 40%.

В работе [123] описан синтез CF_3-замещенного α-амидосульфона **39** из соединения **40** (*Схема 20*). Синтез включает ацилирование **40** уксусным ангидридом в пиридине (выход 93%) с последующим замещением ацетокси-группы на этилтио-группу под действием этилмеркаптана в присутствии NEt_3 (выход 70%) и ее окислением H_2O_2 в смеси Ac_2O-AcOH (выход 35%).

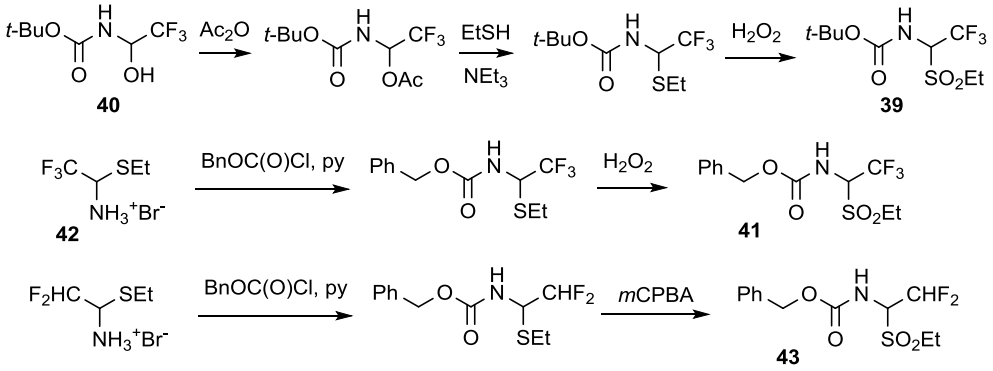


Схема 20

Похожим способом был получен другой CF_3-замещенный сульфон **41** реакцией гидробромида амина **42** с бензилхлорформиатом в пиридине (выход 78%) с последующим окислением продукта с H_2O_2 в смеси AcOH-уксусный ангидрид (выход 78%) [124]. Аналогично было получено дифторпроизводное **43**, в этом случае окисление тиогруппы проводили с использованием *м*-хлорпербензойной кислоты в смеси CH_2Cl_2-MeCN (выход 79%) (*Схема 20*) [125].

Сульфоны **44** синтезировали окислением сульфидов **45** с использованием $KMnO_4$ в уксусной кислоте (*Схема 21*) [126].

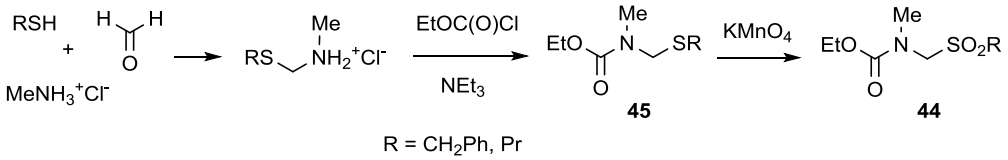


Схема 21

Сульфиды **45** получали конденсацией гидрохлорида метиламина, формальдегида и алкантиолов с последующим *N*-этоксикарбонилированием реакцией с хлорформиатом в присутствии NEt_3 в хлороформе.

Галогенметилзамещенные *N*-нитрокарбаматы **46** реагируют с тиофенолятом серебра в MeCN (Hal = Br при кипячении, Hal = I при комнатной температуре) с образованием сульфида **47** (*Схема 22*). При окислении **47** действием H_2O_2 в уксусной кислоте в течение 24 ч при комнатной температуре получена смесь сульфона **48** и соответствующего сульфоксида, из которой сульфон был выделен с выходом 52% с использованием препаративной ТСХ [127].

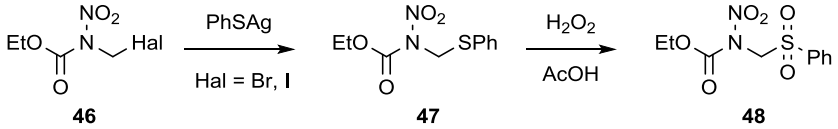


Схема 22

Сульфоны **49** были получены алкилированием замещенных гидантоинов хлорметилфенилсульфидом с последующим окислением атома серы в сульфидах **50** действием *м*-хлорпербензойной кислоты (*Схема 23*) [128]. После алкилирования второй NH-группы в гидантоинах **50** бензилбромидом в присутствии NaH и окисления тиогруппы были синтезированы сульфоны **51**.

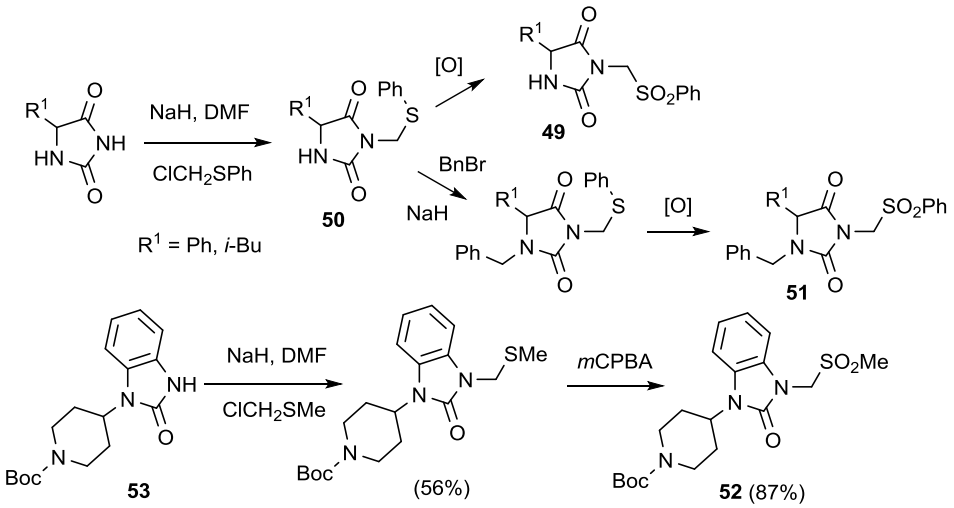


Схема 23

Аналогичный подход был использован для получения сульфона **52** из бензоимидазолин-2-она **53** (*Схема 23*) [129]. Алкилированием соединения **53** (метил)(хлорметил)сульфидом в присутствии NaH в ДМФА синтезировали *N*-метилтиометильное производное, которое окислением *м*-хлорпербензойной кислотой превращали в сульфон **52**.

При взаимодействии 1-хлорметилизоцианурата **54** с натриевой солью метилового эфира тиогликолевой кислоты в ДМФА при нагревании при 40-45°C в течение 2-3 ч было получено соединение **55** с выходом 60%. Окислением последнего под действием водного раствора H_2O_2 при комнатной температуре с выходом 90% синтезировали сульфон **56** (*Схема 24*) [130].

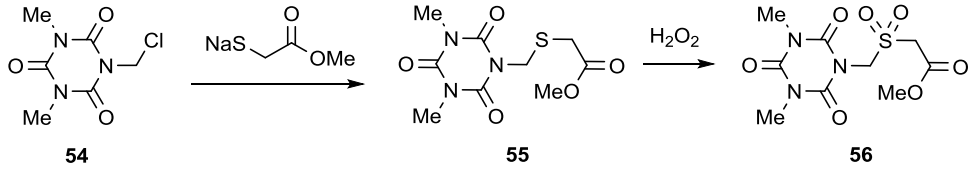


Схема 24

Реакцией соединения **56** с аммиаком или гидразином гидратом были получены амид и гидразид, соответственно. Эти соединения и их аналоги, имеющие более длинный линкер между атомом азота и сульфонильной группы, проявили бактериостатическую активность против микобактерий (*M. tuberculosis*) [131, 132].

N-Бензилкарбамоилазетидин-2-оны **58** были получены из 4-ацетоксипроизводных **57** (R = H, Et) реакцией с тиолами (R^1 = Ph, Bn) с последующим окислением тиогруппы под действием *m*-CPBA (*Схема 25*) [133]. Взаимодействием соединений **58** с бензилизоцианатом синтезировали сульфоны **59**.

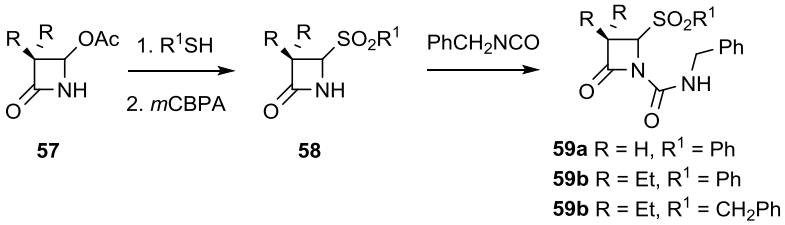


Схема 25

Действием на 2,4-бис(триметилсилилокси)-5-фторпиримидин алкилтиометилхлоридами (R = Me, Et) в присутствии $SnCl_4$ были получены 1-алкилтиометил-5-фторурацилы **60**. Окисление последних с использованием $NaIO_4$ в воде при температуре 90-100°C в течение 1.5 ч приводило к образованию сульфонов **61** с выходами 89-91% (*Схема 26*) [134].

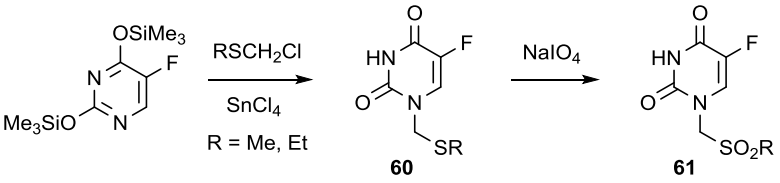


Схема 26

Запатентован метод получения замещенных α-уреидосульфонов окислением соответствующих уреидосульфидов *м*-хлорпербензойной кислотой [135, 136]. В свою очередь, уреидосульфиды синтезировали реакцией арилизоцианатов с (R-тиометил)аминами. Реакция окисления сульфидов лежит в основе синтеза различных α-амидосульфонов, обладающих различной биологической активностью [137-141].

Кроме описанных выше способов получения α-(R-сульфонил)амидов существуют также менее общие способы. Например, запатентован метод синтеза фенилсульфонилметил-производного пурина **62**, основанный на реакции алкилирования функционализированного пурина **63** хлорметилфенилсульфоном в присутствии K_2CO_3 в ДМФА (*Схема 27*) [142].

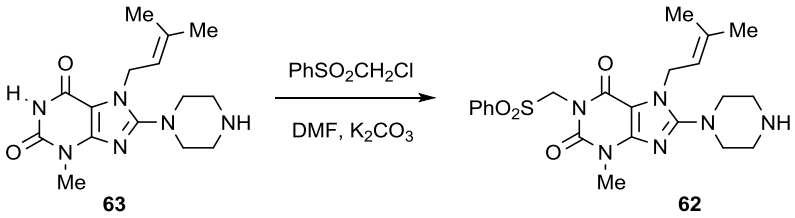


Схема 27

(Алкилсульфонилметил)- и (арилсульфонилметил)замещенные этилкарбаматы **64** (R = 4-$MeOC_6H_4$, 4-MeC_6H_4, CH_2Ph, Et, Bu, *t*-Bu, C_8H_{17}) могут быть получены из легко доступных сульфонилуксусных эфиров **65**. Первая стадия синтеза включает реакцию **65** с избытком $N_2H_4 \cdot H_2O$, в результате которой с высокими выходами образуются гидразиды **66**. Соединения **66** превращали в целевые продукты **64** с выходами 55-84% через промежуточное образование азидов с последующей перегруппировкой Курциуса в EtOH (*Схема 28*) [143].

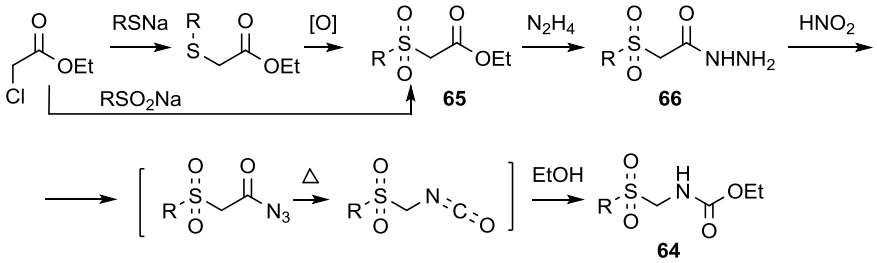


Схема 28

Аналогичный подход был использован в работе [144] для синтеза метил (1-фенилсульфонилциклопропил)карбамата из 1-фенилсульфонил-1-циклопропанкарбоновой кислоты. Кислоту последовательно превращали в хлорангидрид, ацилазид и, далее, перегруппировкой Курциуса в метаноле – в целевой продукт. Аналогично из этилового эфира 2-(2-нитрофенилсульфонил)уксусной кислоты был получен сульфон **32** (см. *Схему 15*) [96].

Описан синтез (фенилсульфонилметил)мочевины **68** из 3-арилзамещенных оксазиридинов **67** под действием (фенилсульфонил)метильного карбаниона. Соединения **67** были получены кислотно-катализируемой конденсацией ароматических альдегидов и *N*,*N*-диэтилмочевины с последующим окислением образовавшихся иминов *м*-хлорнадбензойной кислотой (*Схема 29*) [145].

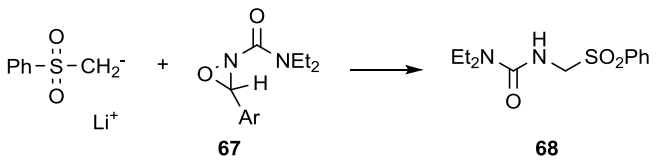


Схема 29

Описан метод введения различных заместителей в α-положение α-амидосульфонов, основанный на том, что арилсульфонильные группы стабилизируют соседний анионный центр [146, 147]. В качестве объектов исследования были выбраны *N*-тозилметиламиды **69** и **70**.

Показано, что эти соединения под действием бутиллития подвергаются α-литиированию и при обработке полученных продуктов различными электрофилами (алкилирующие и ацилирующие реагенты, альдегиды и кетоны) получаются соответствующие α-замещенные α-амидосульфоны **71** и **72** (*Схема 30*).

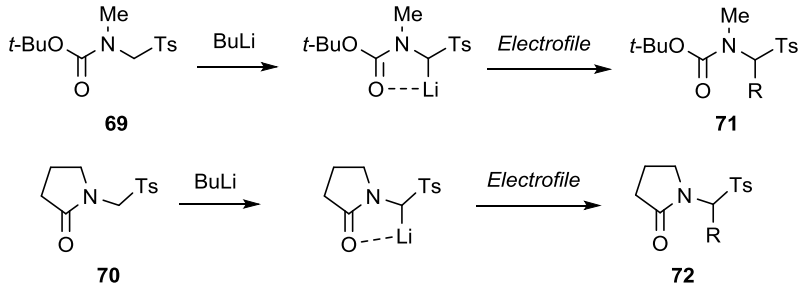


Схема 30

Как отмечалось ранее, *N*-(1-алкилсульфонилалкил)- и *N*-(1-арилсульфонилалкил)амиды, благодаря своей доступности, стабильности и высокой амидоалкилирующей способности, широко применяются в реакциях АА самых разных нуклеофилов. В зависимости от типа нуклеофила эти реакции могут протекать как в кислотных, так и в основных условиях. Кроме этого, указанные амидосульфоны являются ценными исходными соединениями в синтезе *N*-ацилиминов, которые, в свою очередь, также используются в качестве АА реагентов (обзоры см. [148, 149]).

2.2. Использование *N*-(арилсульфонилметил)замещенных амидов угольной кислоты в реакциях α-амидоалкилирования нуклеофилов

В ряду АА реагентов ряда *N*-(R-сульфонилметил)замещенных амидов особое место занимают соединения, полученные на основе амидов угольной кислоты – карбаматов, монотиокарбаматов, дитиокарбаматов, мочевин, тиомочевин, гуанидинов, семикарбазидов, тиосемикарбазидов и т.д. Главным образом, это обусловлено уникальным сочетанием в молекулах этих реагентов нескольких электрофильных и нуклеофильных центров, что обеспечивает их высокий синтетический потенциал.

На *Схеме 31* в общем виде показана реакция *N*-(R-сульфонилметил)замещенных амидов угольной кислоты **73** с нуклеофилами, в результате которой образуются продукты нуклеофильного замещения сульфонильной группы – соединения **74**.

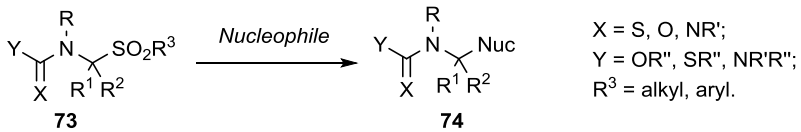


Схема 31

Наиболее ценные с синтетической точки зрения АА реагенты типа **73** имеют арилсульфонильную уходящую группу (R^3 = арил), как правило фенилсульфонильную или

тозильную. Эти реагенты являются самыми доступными, устойчивыми и обладают высокой реакционной способностью. Амидометильный фрагмент соединений **73** может являться частью не только ациклических молекул, но и быть включен (частично или полностью) в различные гетероциклические системы.

В качестве субстратов в реакциях АА используются различные *O*-, *S*-, *N*-, *P*, *H*-, *C*-нуклеофилы. Скорость реакции АА в значительной степени зависит от их нуклеофильности. В зависимости от активности нуклеофила реакции АА могут протекать без катализатора, в присутствии кислотного или основного катализатора.

Следует также отметить, что реакции АА нуклеофилов реагентами **73** могут быть межмолекулярными и внутримолекулярными, а первоначально образующиеся продукты АА могут претерпевать в условиях реакции дальнейшие превращения.

2.2.1. Амидоалкилирование O-, S-, N-, P- и H-нуклеофилов

В работе [150] описана реакция этил *N*-(1-тозилбензил)карбаматов, -монотиокарбаматов и -дитиокарбаматов **75** (Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$), а также этил *N*-(тозилметил)-карбамата **75** (R = H) с некоторыми *O*-, *S*-, *N*-, и *H*-нуклеофилами (*Схема 32*).

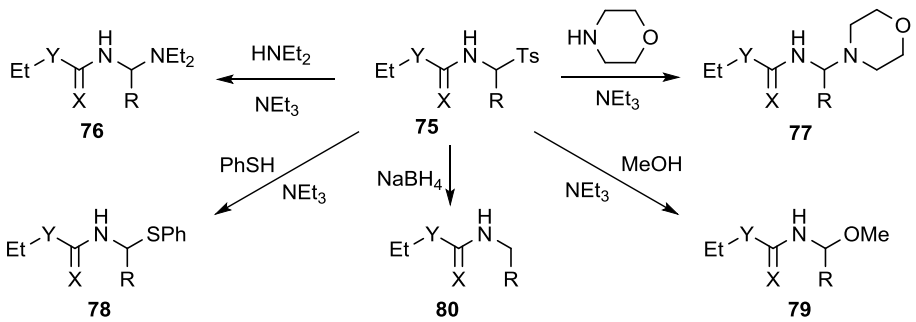


Схема 32

Показано, что реакция соединений **75** (R ≠ H) с Et_2NH, морфолином, PhSH и MeOH протекает в присутствии Et_3N при комнатной температуре и приводит к образованию продуктов замещения тозильной группы – соединениям **76**, **77**, **78** и **79**, соответственно. Карбаматы **75** (X = Y = O, R = H, 4-MeC_6H_4) реагируют с $NaBH_4$ в EtOH, в результате чего получаются продукты восстановления – соединения **80** (R = H, 4-MeC_6H_4). На основании того, что *N*-метилзамещенные аналоги соединений **75** не вступают ни в одну из перечисленных выше реакций, авторы делают вывод о том, что реакции АА протекают через элиминирование сульфиновой кислоты из соединений **75** с последующим присоединением нуклеофила по связи C=N образовавшихся ацилиминов.

Разработан способ получения Boc-защищенного α-(аминометил)пиррола **83**, являющегося промежуточным соединением для синтеза пептидов с метоксипиррольным фрагментом, основанный на реакции α-тозилзамещенного карбамата **82** с $NaBH_4$ (*Схема 34*) [151].

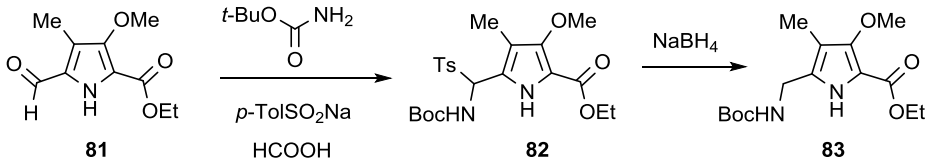


Схема 33

Сульфон **82** получают с выходом 82% реакцией пирролкарбальдегида **81** с *трет*-бутилкарбаматом и *п*-толуолсульфинатом натрия в присутствии HCOOH в смеси H_2O-ТГФ.

Восстановительное аминирование альдегидов с образованием Boc-защищенных аминов описано также в работе [152]. На первой стадии конденсацией различных алифатических, ароматических и гетероароматических альдегидов с арилсульфинатами натрия (Ar = Ph, 4-MeC_6H_4) и *трет*-бутилкарбаматом в смеси H_2O-MeOH в присутствии HCOOH в течение 24 ч при комнатной температуре были получены арилсульфонилзамещенные карбаматы **84** с выходами 54-80% (*Схема 34*). Реакция полученных сульфонов **84** с избытком $NaBH_4$ в ТГФ дала *N*-Boc-защищенные амины **85** с выходами 71-91% (R = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 2-фурил, Me, Et, *i*-Pr, *c*-C_6H_{11}).

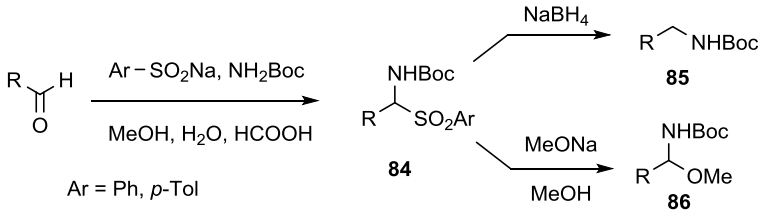


Схема 34

В работе [153] показано, что сульфоны **84** (R = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$CF_3C_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$, $PhCH_2$, *t*-Bu,1,3-тиазол-2-ил) при действии MeONa в MeOH с выходами 58-89% превращаются в α-метоксипроизводные **86** (*Схема 34*), которые далее использовались в диастереоселективном синтезе тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов.

4-Гидроксигексагидропиримидин-2-тионы **87** (R, R^1 = H, Me), 4-метоксигексагидропиримидин-2-тион **88**, 4-гидроксигексагидропиримидин-2-он **89** и 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тион **90** реагируют с бензол- и *п*-толуолсульфиновыми кислотами в воде при комнатной температуре с образованием соответствующих 4-арилсульфонилпиримидин-2-тионов **91** (R = R^1 = H, Ar = Ph; R = H, R^1 = Me, Ar = Ph; R = R^1 = Me, Ar = Ph; R = R^1 = H, Ar = 4-MeC_6H_4; R = H, R^1 = Me, Ar = 4-MeC_6H_4; R = R^1 = Me, Ar = 4-MeC_6H_4) и 4-арилсульфонилпиримидин-2-она **92** с высокими выходами (*Схема 35*) [86, 154].

Показано, что при нагревании в воде соединения **91** (R = H, R^1 = Me, Ar = Ph) и **92** легко гидролизуются в соответствующие гидроксипроизводные **87**, **89**, а при кипячении соединения **91** (R = H, R^1 = Me, Ar = Ph) в MeOH образуется 4-метоксипроизодное **88** [86]. 4-Фенилсульфонил-пиримидин **91** (R = H, R^1 = Me, Ar = Ph) реагирует с $NaBH_4$ в MeCN при комнатной температуре с образованием шестичленной циклической тиомочевины **93** с выходом 85% (*Схема 35*) [155].

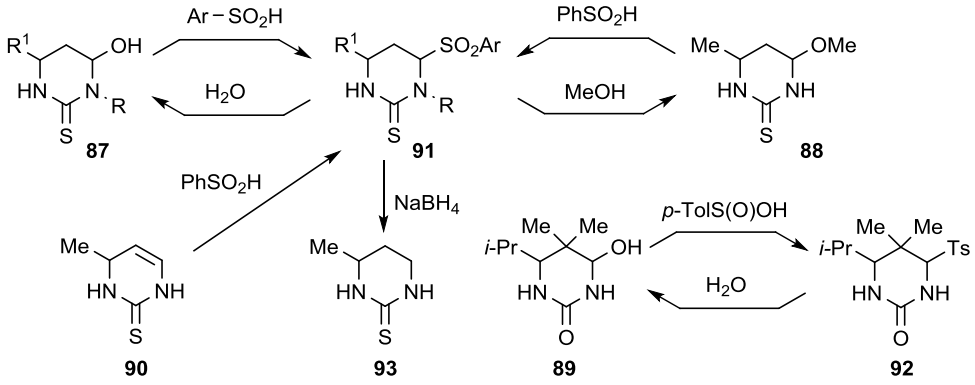


Схема 35

Разработан метод получения α-амидосульфидов **94**, основанный на замещении фенилсульфонильной группы в сульфонах **95** под действием тиолятов натрия. Соединения **95** получали *in situ* трехкомпонентной конденсацией альдегидов (1 эквив; R^1 = $PhCH_2CH_2$, *c*-C_3H_5, *c*-C_6H_{11}, $BnOCH_2$, *i*-Pr, *t*-Bu, C_6H_{13}, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$CF_3C_6H_4$), карбаматов (1.2 эквив; R^2 = *t*-Bu, $PhCH_2$) и бензолсульфиновой кислоты (1.2 эквив) в CH_2Cl_2 в течение 12 ч при комнатной температуре в присутствии $MgSO_4$ (*Схема 36*). После этого в образовавшуюся реакционную массу добавляли раствор тиолята натрия (2 эквив; R^3 = Ph, Et) в ТГФ и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Выходы продуктов **94** составили 69-96%, а при использовании стерически затрудненного альдегида *t*-BuCH=O выход снизился до 43% [82].

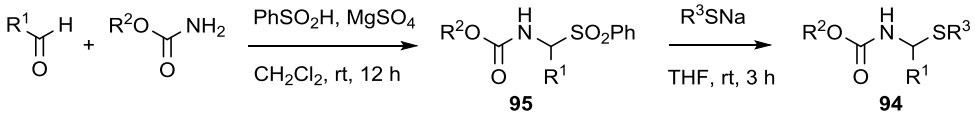


Схема 36

В работе [156] описана реакция сульфона **96** с некоторыми *O*-, *S*- и *N*-нуклеофилами. Сульфон **96** реагирует с бензиламином при кратковременном нагревании на водяной бане с образованием соединения **97** с выходом 79% (*Схема 37*). При нагревании этого сульфона в 50% водном диоксане на водяной бане в течение 4 ч или при обработке MeOH в присутствии триэтиламина происходит замещение сульфогруппы на гидрокси- или метоксигруппы с образованием соединений **98** и **99**, соответственно, с выходом 75%.

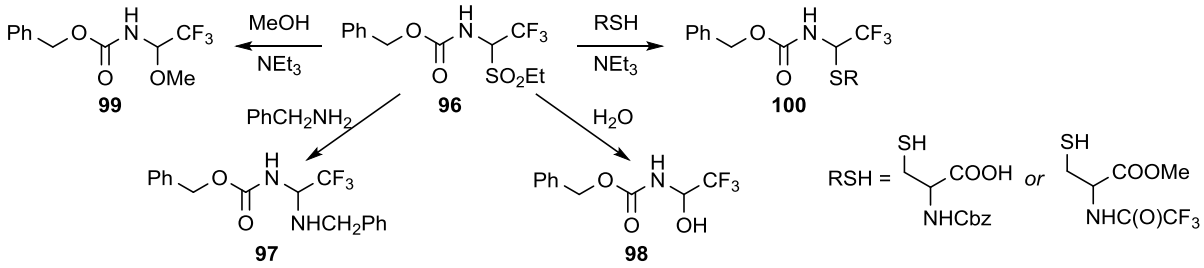


Схема 37

При действии на сульфон **96** *N*-Cbz-(*L*)-цистеина и метилового эфира *N*-(трифторацетил)-(*L*)-цистеина в присутствии триэтиламина в CH_2Cl_2 были получены соответствующие сульфиды **100** с выходами 72 и 74%, соответственно (*Схема 37*) [156].

Ациклические аналоги пуриновых азануклеозидов образовывались в реакции АА 2,6-дихлорпурина **101** под действием α-тозилкарбаматов **102** (*Схема 38*) [157]. Показано, что 2,6-дихлорпурин исключительно региоселективно алкилируется по атому азота N9 под действием карбамата **102** (R = *c*-C_6H_{11}) в воде при комнатной температуре в присутствии Na_2CO_3 (1.5 эквив) в течение 12 ч. При использовании других оснований (Li_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3, NaOH, KOH, NaOAc или KF) в воде или других растворителей (толуол, эфир, EtOH, CH_2Cl_2, ТГФ или ДМФА) с Na_2CO_3 выход соответствующего продукта **103** сильно снижается.

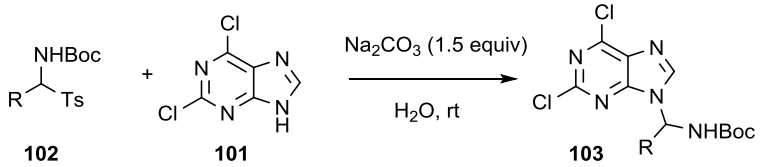


Схема 38

Изучена реакция карбамата **102** (R = *c*-C_6H_{11}) с другими 2,6-дизамещенными пуринами в оптимальных условиях (H_2O, Na_2CO_3) и показано, что наличие электроноакцепторного заместителя при С6 в пурине ускоряет реакцию, а электронодонорного – замедляет; заместитель при С2 практически не влияет на скорость реакции. Показано, что другие сульфоны **102** также вступают в реакцию с 2,6-дихлорпурином **101**, но выходы продуктов при этом сильно зависят от радикала R. При R = Et, Pr, *i*-Pr, *i*-Bu, *c*-C_6H_{11} выходы соответствующих продуктов **103** высокие (90-97%), при R = H или Me наблюдалось образование побочных продуктов и выход целевых продуктов **103** снизился (72 и 73%). При R = C_6H_{12}, Bn или 2,2-диметил-1,3-диоксалонил скорость реакции существенно снижалась, но при увеличении времени реакции до 24 ч выходы продуктов составили 68-81%, при R = Ph продукт был получен с низким выходом. В описанных условиях в реакцию с карбаматом **102** (R = *c*-C_6H_{11}) также вступали имидазол, 1*H*-бензо[*d*]-имидазол и 1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол с образованием ожидаемых продуктов АА с высокими выходами.

Этилкарбаматы **104** (R = 4-$CF_3C_6H_4$; 4-, 3- и 2-$NO_2C_6H_4$; 3,5-$(CF_3)_2C_6H_3$; 3,4-$Cl_2C_6H_3$, 2-Cl-4-$NO_2C_6H_3$; 4-ClC_6H_4; *c*-C_6H_{11}) реагируют с DEAD (3 эквив) в присутствии PPh_3 (3 эквив) в ТГФ при комнатной температуре в течение 12 ч с образованием функционализированных диэтил 1*H*-1,2,4-триазол-1,4(5*H*)-дикарбоксилатов **105** (*Схема 39*) [158].

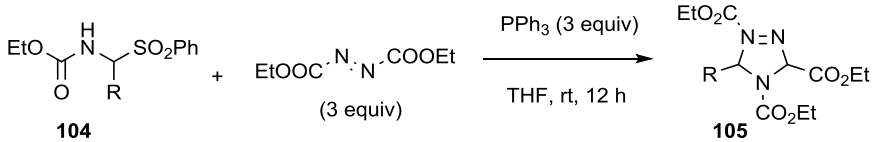


Схема 39

В ходе предварительных экспериментов было показано, что при действии DEAD (1.5 эквив) и PPh_3 (1.5 эквив) на *N*-Boc-защищенный имин бензальдегида в различных растворителях (ТГФ,

толуол, MeCN, CH_2Cl_2, ДМФА, эфир, диоксан, *t*-BuOH-ТГФ 1:1) образуются смеси *N*-Boc и *N*-COOEt замещенных триазолов в разном соотношении. Заместители в арильном радикале R сульфона **104** практически не оказывают влияния на выход продукта **105** (88-97%), при переходе к алифатическому заместителю (R = *c*-C_6H_{11}) выход соответствующего триазола незначительно понизился (76%). На примере соединения **104** (R = Ph) показано, что в описанных условиях другие фосфины (PPh_2Me, $PPhMe_2$, PBu_3) также катализируют реакцию с DEAD, но выходы снижаются с увеличением количества алкильных заместителей в фосфине; амины (TEA, DMAP, DABCO) реакцию не катализируют. *N*-Boc сульфон BocNHCH(Ph)SO_2Ph также реагирует с ди-*трет*-бутилазадикарбоксилатом (DTAD) (3 эквив) в присутствии фосфинов (3 эквив) (ТГФ, 20°C, 12 ч) с образованием 1,2,4-триазолов. При этом с PPh_3 был получен максимальный выход соответствующего триазола (37%), с другими фосфинами выход снижался, с аминами реакция не шла. Существенное снижение выхода в данном случае объяснялось стерическими затруднениями, создаваемыми *t*-Bu-группами (в сульфоне и в DTAD).

N-Boc-сульфоны (R = H, Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, Ph, 4-$MeOC_6H_4$) реагируют с диэтилфосфитом (2 эквив) в присутствии NaH (2 эквив) в ТГФ (20°C, 2 ч) с образованием *N*-Boc-аминоалкилфосфонатов **106** с выходами 55-83% (*Схема 40*) [159].

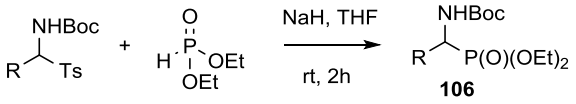


Схема 40

При уменьшении количества NaH и диэтилфосфита до 1 эквивалента в описанных условиях реакция с сульфонами до конца не доходила, выход продуктов сильно снижался, а техническая смесь после обработки реакционной массы содержала исходные сульфоны и диэтилфосфит.

α-Арилсульфонилзамещенные *трет*-бутилкарбаматы **107** [R = CH_2CH_2Ph, *c*-C_6H_{11}, *i*-Bu, $CH_3(CH_2)_5$, Et, Me, CH_2Ph] и бензилкарбаматы **107** [R = CH_2CH_2Ph, *c*-C_6H_{11}, *i*-Bu, $CH_3(CH_2)_4$, Me] реагируют с диметилфосфитом (2 эквив) в присутствии КОН (2 эквив) и хирального катализатора **A** (5 мол%) в толуоле при -78°C в течение 60 ч. В результате реакции были получены эфиры *N*-Boc- и *N*-Cbz-защищенных α-аминофосфоновых кислот **108** с выходами 66-97% и *ee* 79-95% (преобладание *R*-энантиомера) (*Схема 41*) [160].

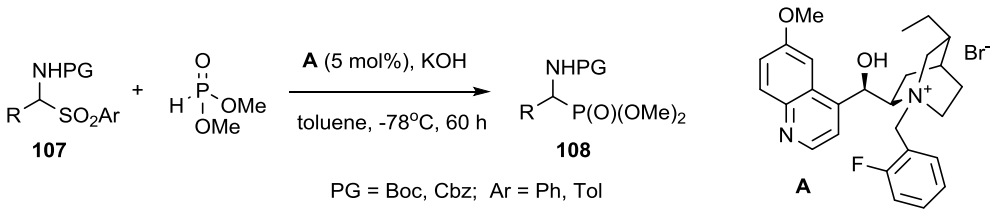


Схема 41

На примере *N*-Boc-сульфона **107** (R = CH_2CH_2Ph) было показано, что реакция протекает также с диэтил- и дибензилфосфитами, но энантиоселективность реакции при этом снижается. С

сульфонами, полученными из ароматических альдегидов, энантиоселективность оказалась очень низкой, так как образовавшиеся фосфонаты рацемизировались в основных условиях.

В работе [161] показано, что в реакции *N*-Cbz-сульфонов [R = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-*i*PrC_6H_4, 4- и 3-ClC_6H_4, 2,4-$Cl_2C_6H_3$, 4-BrC_6H_4, 4-FC_6H_4, 3-Cl-4-FC_6H_3, 2,4,6-$F_3C_6H_2$, 4-$MeOC_6H_4$, ванилил, 3,4-$(OCH_2O)C_6H_3$, 3,4,5-$(MeO)_3C_6H_2$, 4- и 3-$NO_2C_6H_4$, 2-нафтил, 2-фурил, 2-тиенил, CH_2Ph, Pr, $CH_3(CH_2)_3CH_2$, $(CH_3)_2CHCH_2$] с $P(OEt)_3$ (1.5 эквив) в присутствии $InCl_3$ (15 мол%) в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение 8-20 ч образуются α-амидофосфонаты **109** с выходами 71-92% (*Схема 42*).

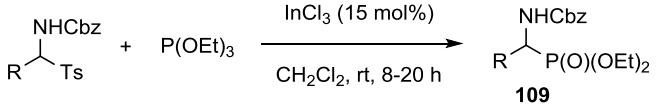


Схема 42

Другие кислоты Льюиса ($CeCl_3 \cdot 7H_2O$, $ZrCl_4$, VCl_3, $CuBr_2$) также катализировали эту реакцию, но ее скорость при этом существенно снижалась. Наличие в фенильном радикале сульфона электроноакцепторного заместителя увеличивало время реакции (15-20 ч). Такие функциональные группы в радикале сульфона, как простая эфирная, гидроксильная, галоген или нитрогруппа оставались незатронутыми. При катализе $InCl_3$ (15 мол%) сульфон (R = Ph) реагировал также с $P(OMe)_3$ и $P(OPh)_3$ (CH_2Cl_2, 20°C, 10 ч) с образованием ожидаемых фосфонатов с выходами 66 и 59%, соответственно; с $HP(O)(OPh)_2$, $HP(O)(OMe)_2$ и $HP(O)(OEt)_2$ реакция не протекала.

Каскадная реакция между α-амидосульфонами и альдегидами, промотируемая фосфинами, описана в работе [162]. Показано, что сульфоны **110a**,**b** реагируют с различными альдегидами в присутствии PBu_3 и основания с образованием производных α,β-дидегидроаминокислот **111** (*Схема 43*).

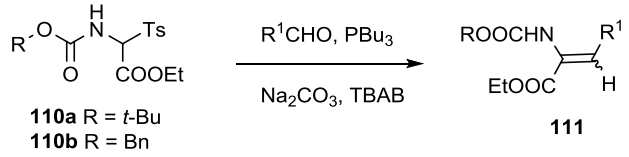


Схема 43

При действии ацетальдегида (2.0 эквив) на соединение **110a** в присутствии PBu_3 (1.5 эквив), Na_2CO_3 (1.2 эквив) и каталитического количества TBAB в ТГФ при комнатной температуре был получен этил 2-(*N*-Boc)амино-2-бутеноат в виде смеси (*Z*)- и (*E*)-изомеров (89:11) с выходом 96%. Аналогично протекает реакция **110a** с альдегидами (R^1 = Et, *i*-Pr, Ph), давая производные *N*-Boc-α,β-дидегидроаминокислот **111** с выходами 79-84%. Реакцию **110a** с 4-$MeOC_6H_4CHO$ проводили в толуоле в присутствии $Ti(OEt)_4$ (2.0 эквив), в этих условиях продукт был получен с выходом 70%. Реакция между 4-нитробутаналем, имеющим нитро- и карбонильную группы, и **110a** протекала хемоселективно с участием только альдегидной группы, продукт был выделен с выходом 84%. С

N,*N'*,*N''*-защищенным 3-гуанидинопропаналем реакция проходит в ТГФ при 60°C в течение 1.5 ч с образованием одного Z-изомера продукта (84%). Аналогично **110a** реагирует с 1-Cbz-индол-3-карбальдегидом, 1-Boc-индол-3-карбальдегидом и 1-Boc-имидазол-4-карбальдегидом, давая *Z*-изомеры соответствующих продуктов с высокими выходами. С (*R*)-изопропилиденглицериновым альдегидом продукт образуется преимущественно в виде Z-изомера (*Z*/*E* = 95/5) с выходом 94%. В описанных условиях различные производные α,β-дидегидроаминокислот были получены с использованием *N*-Cbz-защищенного сульфона **110b** и альдегидов (за исключением гуанидинопропаналя). Предполагается, что реакция начинается с амидоалкилирования трибутилфосфина под действием промежуточно образующихся ацилиминов с последующим переносом протона из α-положения к анионному атому азота, в результате чего возникают илиды фосфора, которые далее и вступают в реакцию с альдегидами.

Под действием *m*-CPBA (4 эквив) в CH_2Cl_2 в присутствии 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (TMG) (1.1 эквив) при комнатной температуре различные α-амидосульфоны (R^1 = Et, R = Ph, 4-FC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, 2-ClC_6H_4) окисляются в имиды **112** (40-85%) в течение 4 ч, реакция *трет*-бутилкарбамата (R^1 = *t*-Bu, R = Ph) завершается в течение 6 ч (*Схема 44*) [163].

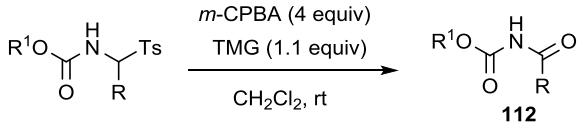


Схема 44

Наличие заместителя в *o*-положении фенильного кольца сильно снижает выход продукта (при R = 2-ClC_6H_4 выход **112** составил 40%), природа радикала R^1 на выход продукта не влияет (если R = Ph, то в случае R^1 = Et выход **112** составил 68%, R^1 = *t*-Bu – 70%). В отсутствие основания реакция не идет; при большем избытке TMG, в присутствии DBU или при использовании MeCN в качестве растворителя выход продукта существенно снижается. Предполагается, что на начальном этапе окисления происходит АА *m*-CPBA по атому кислорода под действием промежуточно образующихся ациламмониевых катионов с последующим превращением полученных продуктов в конечные соединения.

2.2.2. Амидоалкилирование С-нуклеофилов

Реакция амидоалкилирования *N*-(R-сульфонилметил)замещенными амидами угольной кислоты различных *C*-нуклеофилов является синтетически наиболее важной и изученной. В последующих разделах изложены литературные данные по использованию этой реакции в органической химии. Для удобства изложения материал систематизирован по типу используемого нуклеофила (π-нуклеофилы, металлоорганические соединения, еноляты и родственные соединения, карбанионы, стабилизированные соседним гетероатомом, цианид-анион и его эквиваленты).

2.2.2.1. Реакции с π-нуклеофилами – алкенами, алкинами, аренами

α-Тозилзамещенные *трет*-бутилкарбаматы **113** (R = Ph, 4- и 3-MeC_6H_4, 4- и 2-$MeOC_6H_4$, 4- и 3-FC_6H_4, 4-, 3- и 2-BrC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, 1-нафтил, 2-фурил, 2-тиенил, *i*-Pr, *c*-C_6H_{11}) реагируют с соединением **114** (R^1 = H) (1.2 эквив) в воде при 30°C в присутствии Na_2CO_3 (1.5 эквив) и 10 мол% ПАВ − бромида гексадецилтриметиламмония (CTAB) с образованием продуктов амидоалкилирования **115** с выходами 85-93% (*Схема 45*) [164]. В описанных условиях аналогичные продукты АА были получены реакцией сульфона **113** (R = Ph) с фенолами **114** (R^1 = Me, I), а также с 2-нафтолом, 6-бром-2-нафтолом и 1-нафтолом.

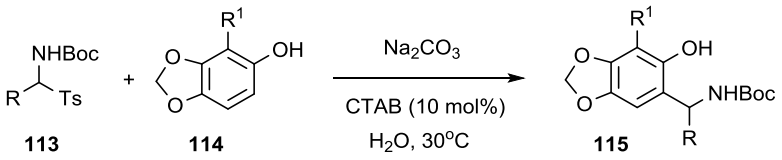


Схема 45

При изучении реакции АА фенолов **114** с использованием вместо соединений **113** других α-арилсульфонилзамещенных *трет*-бутилкарбаматов было показано, что скорость реакции зависит от заместителя в арилсульфонильном остатке: реакции сульфонов, имеющих электронодонорные группы в бензольном кольце в *п*-положении, завершались в течение 3 ч, наличие электроно-акцепторного заместителя в этом положении увеличивало время реакции до 5 ч, а присутствие заместителей в *м*- и *о*-положениях увеличивало время реакции до 10 ч.

Внутримолекулярная реакция АА бензольного кольца использовалась для получения производных тетрагидроизохинолина **116** и **117** (*Схема 46*) [165].

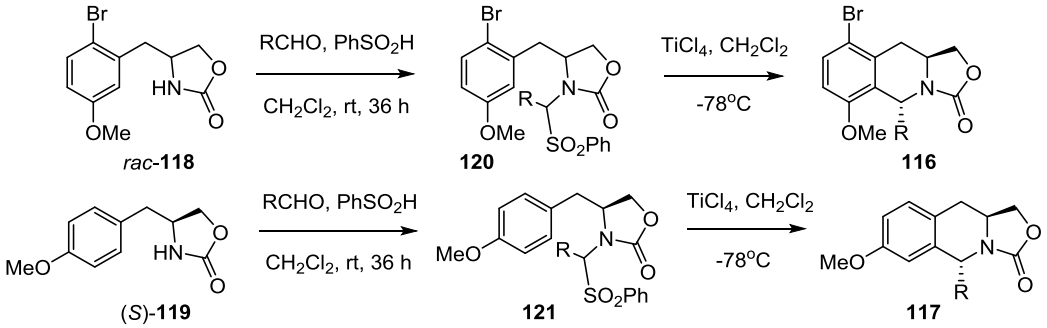


Схема 46

На первом этапе реакцией оксазолидинонов *rac*-**118** и (*S*)-**119** с различными альдегидами (R = Pr, C_5H_{11}, *i*-Pr, CH=$CHCH_3$, CH_2OBn, $CH_2OCH_2C_6H_4OMe$-4) и бензолсульфиновой кислотой в CH_2Cl_2 в присутствии $MgSO_4$ при комнатной температуре в течение 36 ч синтезировали сульфоны **120** и **121** в виде смесей диастереомеров. Образование тетрагидроизохинолинов **116** и **117** протекает при действии $TiCl_4$ на **120** и **121** в CH_2Cl_2 при -78°C. Во всех случаях тетрагидроизохинолины **116** и **117** были получены в виде единственного диастереомера

независимо от соотношения изомеров в исходных сульфонах.

Аналогичный подход использовался для синтеза аза-аналогов противоопухолевого препарата подофиллотоксина [166, 167]. На заключительных стадиях синтеза реакцией оксазолидинов **122** и **123** с различными альдегидами и бензолсульфиновой кислотой были получены экзоциклические сульфоны **124** и **125**, которые при обработке $TiCl_4$ в результате внутримолекулярной реакции АА полностью селективно превращались в целевые продукты **126** и **127** (*Схема 47*).

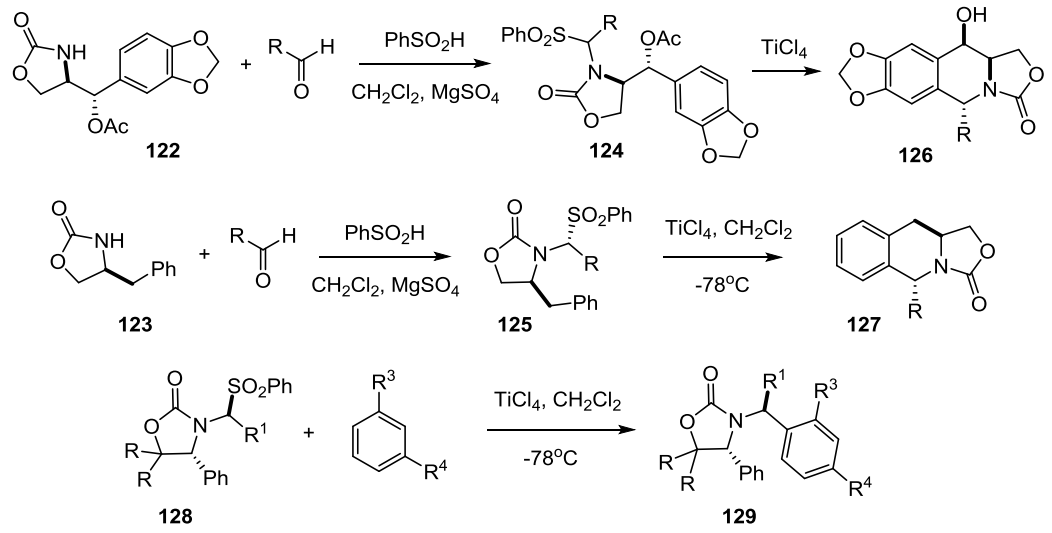


Схема 47

В работе [167] описана аналогичная реакция АА метоксибензола или 1,3-диметоксибензола сульфонами **128** [R = H, R^1 = *n*-C_7H_{15} и R = Me, R^1 = Me, Et, Ph, *n*-C_7H_{15}, *i*-Bu, $BnO(CH_2)_4$], протекающая в присутствии $TiCl_4$ (-78°C, CH_2Cl_2). Показано, что в результате реакции образуются *N*-замещенные оксазолидины **129** в виде смесей двух диастереомеров (*Схема 47*).

Реакцией сульфонов **130** с анизолом в присутствии эфирата трифторида бора с выходами 81-83% были поучены триарилметаны **131** (*Схема 48*) [168].

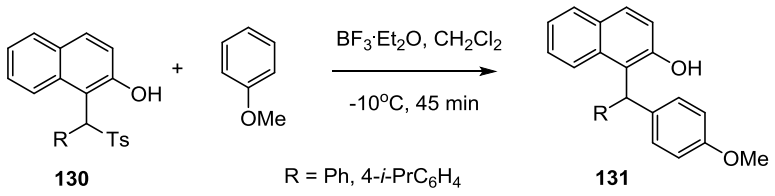


Схема 48

N-Cbz-сульфоны **132** (R = C_5H_{11}, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *i*-Bu, *c*-C_6H_{11}) при взаимодействии с гидроксинафтохиноном **133** в присутствии хирального катализатора **135** с последующим ацилированием превращаются в энантиомерно обогащенные производные нафтохинона **134** (выходы 72-100%, *ee* 39-66%) (*Схема 49*) [169].

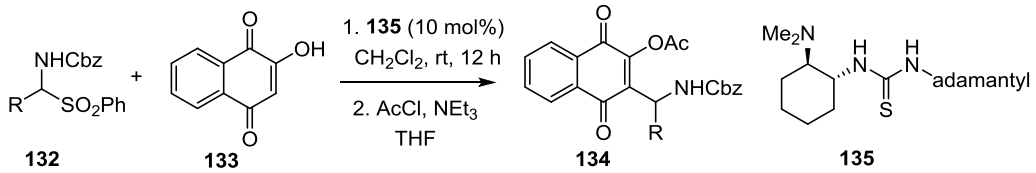


Схема 49

Использование в качестве исходного соединения *N*-Boc-сульфона (R = C_5H_{11}) привело к снижению выхода (с 91 до 67%) и *ee* (с 66 до 33%) по сравнению с аналогичным *N*-Cbz-сульфоном. Выход и энантиоселективность реакции растут при увеличении длины цепи и разветвленности радикала R, которые стабилизируют промежуточный ацилимин. С сульфонами, полученными из ароматических альдегидов, реакция не протекала.

В ряде работ описана реакция АА простых силиловых эфиров енолов. Так, было показано, что различные силиловые эфиры енолов **138** (ацетофенона, ацетона, диэтилкетона, циклопентанона и диизопропилкетона) реагируют с *N*-Cbz-сульфонами **136** (R = 4-ClC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4- и 2-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, Pr, *i*-Pr, CH_2Ph) в присутствии $Bi(OTf)_3 \cdot 4H_2O$ (0.5-1 мол%) в CH_2Cl_2 (0.2-4 ч) при комнатной температуре с образованием β-аминокетонов **140** (13 примеров) с выходами 77-92% (*Схема 50*) [170]. В похожих условиях, но в течение более продолжительного времени (1.5-18 ч) сульфоны **136** (R = 4- и 2-MeC_6H_4, Pr, CH_2Ph) реагируют с силиловыми ацеталями кетенов **137**, полученными из эфиров (фениловый эфир уксусной кислоты и метиловый эфир 2-метилпропановой кислоты) и тиоэфиров (этиловый эфир тиоуксусной кислоты), с образованием β-аминоэфиров **139** (6 примеров, выходы 61-78%).

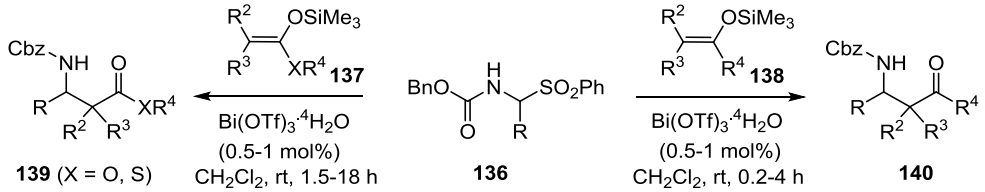


Схема 50

Реакция сульфонов **141** с силиловыми эфирами **142a,b** в присутствии $BiBr_3$ (10 мол%) (CH_2Cl_2, 20°C) протекает с образованием *N*-Cbz-защищенных β-аминокарбонильных соединений **143** (*Схема 51*) [171]. Другие катализаторы [$La(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$] или использование других растворителей (MeCN, Et_2O, MeOH, ТГФ) при катализе $BiBr_3$ дают продукты **143** с меньшими выходами. Увеличение количества катализатора $BiBr_3$ (более 10 мол%) на выход продуктов не влияет. Интермедиатами реакции являются ацилиминиевые катионы, возникающие при действии $BiBr_3$ на сульфоны **141**. С триметилсилиловым еноловым эфиром ацетофенона **142a** (R^1 = H, R^2 = Ph) было получено 8 соединений **143** [R = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-MeC_6H_4, 4- и 2-ClC_6H_4, 3,4-$(OCH_2O)C_6H_3$, $PhCH_2CH_2$, Pr] с выходами 61-86%, с ацеталем диметилкетена **142b** (R^1 = Me, R^2 = OMe) синтезировано 5 соединений (R = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 2-пиридил) с выходами 66-82%.

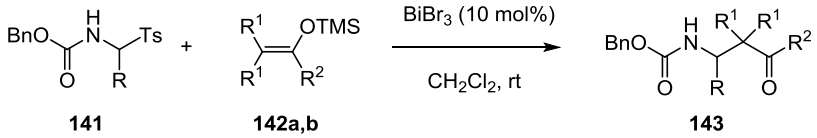


Схема 51

Разработан диастерео- и энантиоселективный синтез *N*-Boc-защищенных β-аминокетонов с *анти*-конфигурацией с использованием реакции Манниха, контролируемой α-силильной группой. При добавлении $TiCl_4$ (1.5 эквив) к растворам *N*-алкоксикарбонилиминов, образующихся при действии KH на сульфоны **144** (R = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-*t*-BuC_6H_4, 2-фурил) в CH_2Cl_2 (20°C, 1 ч), при -78°C получаются титановые комплексы иминов, которые реагируют с энантиомерно чистым α-силилированным силиловым эфиром енола (*Z*,*S*)-**145** при -90 – -78°C с образованием α'-силилированных α,β-дизамещенных β-аминокетонов (*S*,*R*,*S*)-**146** с выходами 88-92% и высокой *анти*-диастереоселективностью (*de* ≥ 96%) (*Схема 52*) [172].

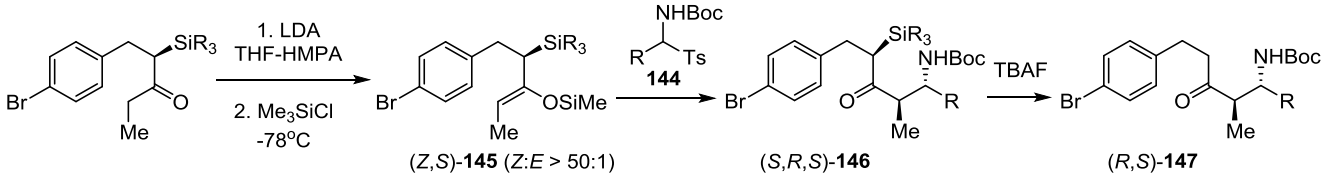


Схема 52

На примере сульфона **144** (R = Ph) показано, что при добавлении 1.1 эквивалента $TiCl_4$ выход продукта снижается с 90 до 70%. Использование $TiCl_4$ с сульфонами без предварительного получения иминов, также позволяет получать продукты **146**, но выходы при этом снижаются (70-80%). Для удаления направляющей диметил-*трет*-гексилсилильной группы (SiR_3) использовался NH_4F буфер и TBAF при -78°C, чтобы исключить эпимеризацию стереоцентра в α-положении в β-аминокетонах **147** (90-95%, *de* и *ee* ≥ 96%). Этот подход к диастерео- и энантиоселективному синтезу β-*N*-Boc-аминокетонов был запатентован [173].

α-Амидосульфоны [R = 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4-*i*-PrC_6H_4, 3,4,5-$(MeO)_3C_6H_2$, 4-NCC_6H_4, 4-FC_6H_4, 2-фуранил, 2-тиенил, 2-нафтил, Et, Pr, *i*-Bu] взаимодействуют с 2-(триметилсилилокси)фураном в CH_2Cl_2 в присутствии каталитического количества $InCl_3$ (20°C, 3-10 ч) с образованием γ-бутенолактоновых производных **148**, имеющих Cbz-защищенную аминогруппу (*Схема 53*) [174].

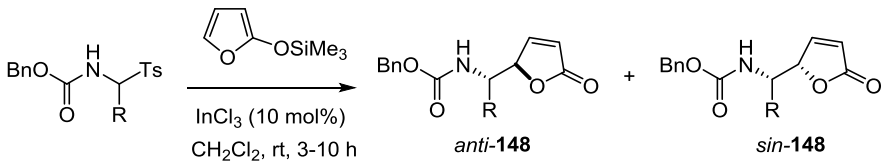


Схема 53

Во всех случаях преобладал *анти*-изомер **148** (содержание в смеси 61-72%). При использовании других катализаторов [$BF_3{\cdot}OEt_2$, $Sc(OTf)_3$, $Bi(OTf)_3$, $FeCl_3$, $ZrCl_4$, VCl_3] выход продукта существенно снижался. Предполагается, что реакция протекает через промежуточное образование ацилиминиевых катионов.

В работе [175] описана реакция α-тозилзамещенных карбаматов (R = Ph, 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4- и 2-BrC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-EtO-3-$MeOC_6H_3$, 3,4,5-$(MeO)_3C_6H_2$, 4-$NO_2C_6H_4$, 4-CNC_6H_4, 2-нафтил, 2-тиенил, *c*-C_6H_{11}, *i*-Bu) с ацетофеноном (R^2 = H) или фенилэтилкетоном (R^2 = Me) в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в присутствии $BF_3{\cdot}OEt_2$ (25 мол%), приводящая к образованию соответствующих *N*-Cbz-β-аминокетонов **149** с выходами 71-87% (*Схема 54*). Минимальные выходы продуктов (71-72%) получены из сульфонов с алкильными радикалами. При наличии в фенильном радикале сульфона электронодонорного заместителя время реакции составляет 5-10 ч, в случае электроноакцепторных заместителей и алкильных радикалов R – увеличивается до 15-18 ч.

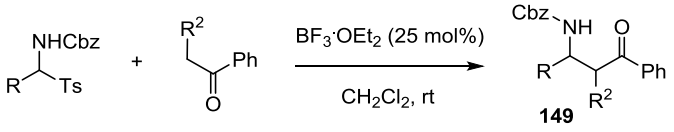


Схема 54

На примере соединений сульфонов (R = Ph, 4-$NO_2C_6H_4$) изучено действие других катализаторов [$Cu(OTf)_2$, $Bi(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $La(OTf)_3$, $FeCl_3$, $InCl_3$, $ZrCl_4$, CuI] и показано, что во всех случаях время реакции существенно увеличивается по сравнению с $BF_3{\cdot}OEt_2$ (с 8 до 15-24 ч, при R = Ph; с 15 до 20-24 ч, при R = 4-$NO_2C_6H_4$), а выход продукта снижается (с 81 до 31-67%, при R = Ph; с 78 до 19-59%, при R = 4-$NO_2C_6H_4$). В реакции с фенилэтилкетоном продукт **149** образуется в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров в примерно равном соотношении. Отмечается, что реакция протекает путем взаимодействия енольных форм кетонов с промежуточно образовавшимися ацилиминиевыми катионами.

Каскадный процесс, включающий реакцию Bu_2B-еноловых эфиров с ацилиминиевыми ионами, описан в работе [176]. При действии на сульфоны (R = Ph, *i*-Bu, *c*-C_6H_{11}) *O*-алкил-2-фенилциклогексилгликолевых эфиров (-)-**150** (R^1 = Bn, аллил) в присутствии *i*-Pr_2NEt и Bu_2BOTf в CH_2Cl_2 последовательно протекают асимметрические перегруппировка Виттига и реакция Манниха. Выходы *анти*-аминоспиртов **151** (3 примера) составляют 48-75% (*dr* 20:1) (*Схема 55*).

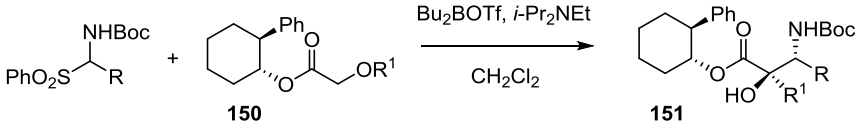


Схема 55

В работе [177] описан диастереоселективный синтез *N*,*N'*-дизамещенных имидазолидин-2-онов на основе энантиомерно чистого *цис*-1,5-диметил-4-фенилимидазолидин-2-она. Реакцией

последнего с альдегидами [R = Et, CH_2CH_2Ph, CH_2CHMe_2, *n*-C_7H_{15}, $Cl(CH_2)_5$, $BnO(CH_2)_4$, $CH_2CH_2CH{=}CHC_5H_{11}$] и бензолсульфинатом натрия в присутствии HCOOH (MeOH-H_2O, комнатная температура) были получены сульфоны **152** с выходами 75-88% в виде единственного изомера (*Схема 56*). Показано, что взаимодействие этих сульфонов с силиловыми эфирами енолов **153** (R^1 = Me, Ph, 2-фурил) в присутствии $SnCl_4$ приводит к образованию соответствующих β-уреидокетонов **154** с высокой диастереоселективностью, а их реакция с ацеталями кетена **155** (R^1 = Et, Ph) в аналогичных условиях дает β-уреидоэфиры **156** с низкой стереоселективностью.

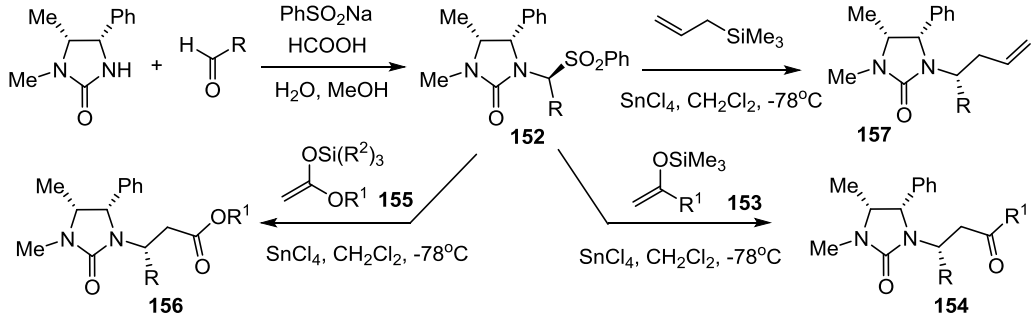


Схема 56

В этой же работе показано, что соединения **152** реагируют с аллилтриметилсиланом с образованием имидазолидинов **157** с высокой диастереоселективностью (*Схема 56*).

Реакция АА аллилтриметилсилана различными α-сульфонилзамещенными карбаматами также была описана в работах [178-181]. Так, *N*-Cbz-сульфоны **158** реагируют с аллил-$SiMe_3$ (1.5 эквив) при катализе $Bi(OTf)_3{\cdot}4H_2O$ (2-5 мол%) в CH_2Cl_2 при 22°C в течение 5-48 ч, в результате чего были получены соответствующие гомоаллиламины **159** (*Схема 57*) [178, 179].

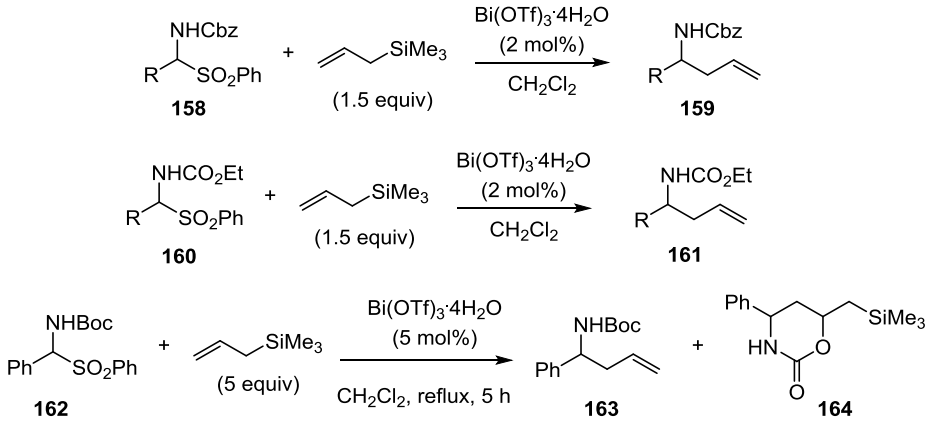


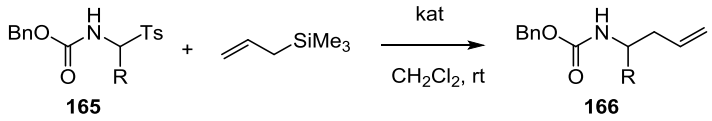
Схема 57

Сульфоны, полученные из ароматических альдегидов с электронодонорными заместителями (R = Ph, 4- и 2-$MeOC_6H_4$), включая *о*-замещенный бензальдегид (R = 2-MeC_6H_4), давали продукты **159** с выходами 84-94%, из бензальдегидов с электроноакцепторными заместителями (R = 4-ClC_6H_4, 4- и 2-FC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, 2-$NO_2C_6H_4$, 4-NCC_6H_4, 4-$CH_3COC_6H_4$) – с выходами 56-78%, из

2-оксопропаналя, фурфурола и 2-тиофенкарбальдегида – с выходами 45-47%, из алифатических альдегидов [R = Et, Pr, C_5H_{11}, *i*-Pr, *c*-C_6H_{11}, CH_2Ph, $CH_2=CH(CH_2)_2$, $CH_2=CH(CH_2)_3$, $CH_2=CH(CH_2)_4$] – с выходами 59-76%.

В аналогичных условиях протекает реакция аллил-$SiMe_3$ с сульфонами **160**, полученными на основе этилкарбамата (R = Ph, 4-$CF_3C_6H_4$, 2-$NO_2C_6H_4$, *c*-C_6H_{11}), в то время как в случае сульфонов **160** (R = 4-ClC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$) реакция шла при кипячении. Продукты **161** (6 примеров) были выделены с выходами 68-83%. При действии на сульфон **162**, полученный из *t*-Bu-карбамата, аллил-$SiMe_3$ (5 эквив) в присутствии $Bi(OTf)_3 \cdot 4H_2O$ (5 мол%) в CH_2Cl_2 (кипячение, 5 ч) была выделена смесь циклического карбамата **164** (основной продукт, 36%, *dr* = 82:12) и продукта аллилирования **163** (16%). Из терефталевого и изофталевого альдегидов были получены бис- и моно-сульфоны на основе бензилкарбамата, они также вступали в реакцию аллилирования с образованием ожидаемых продуктов. Сульфоны на основе аллилкарбамата (R = Ph и $CH_2=CHCH_2CH_2$) реагируют с аллил-$SiMe_3$ (1.5 эквив) в присутствии $Bi(OTf)_3 \cdot 4H_2O$ (5 мол%) в CH_2Cl_2 с образованием соответствующих гомоаллиламинов с выходом 96 и 50% [178, 179].

Изучена реакция α-тозилзамещенных бензилкарбаматов **165** [R = Ph; 4-, 3- и 2-ClC_6H_4; 2- и 4-BrC_6H_4; 3-FC_6H_4; 4-CNC_6H_4; 4-$NO_2C_6H_4$; 2- и 4-$CH_3C_6H_4$; 2- и 4-$CH_3OC_6H_4$; 3-$PhOC_6H_4$; 3,2,5-$MeOC_6H_2$; *c*-C_6H_{11}, 1-(2-циклогексенил), 2-нафтил, C_6H_{13}, *н*-Pr] с аллил-$SiMe_3$ (*Схема 58*) [180].



165 **166**

Схема 58

Показано, что лучшим катализатором среди изученных [$ZnCl_2$, $Zn(ClO_4)_2$, $Mg(ClO_4)_2$, $AgClO_4$ и различные количества $B(C_6F_5)_3$] является $B(C_6F_5)_3$ в количестве 5 мол%, при этом реакция протекает в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение 8-10 ч. В отсутствие катализатора сульфон **165** и аллил-$SiMe_3$ не реагируют. Выходы продуктов **166** составили 76-91%. Отмечается, что реакция сульфонов **165** с электронодонорными заместителями в фенильном кольце протекает с большими выходами по сравнению с сульфонами, имеющими электроноакцепторные заместители в фенильном кольце или алифатический радикал [180].

Эта же реакция катализируется $GaCl_3$ (5 мол%) и протекает в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение 3-6 ч, при этом другие катализаторы [$InCl_3$, $CuBr_2$ или $Bi(OTf)_3 \cdot 4H_2O$], как было показано на примере сульфона **165** (R = C_7H_{15}), давали продукт с более низким выходом при более продолжительном времени реакции. Выходы продуктов аллилирования **166** (R = C_7H_{15}, C_9H_{19}, CH_2CH_2Ph, Ph, 4-$CH_3C_6H_4$, 4-$CH_3OC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$, 2-FC_6H_4, 2-тиенил, 2-фурил, 2-нафтил, *c*-C_6H_{11}) согласно этому методу составили 85-95%, для **166** (R = 2-фурил) – 82% [181].

Описано использование множества других катализаторов для проведения реакции АА аллил-$SiMe_3$ бензилкарбаматами **165**. Наиболее эффективными среди них оказались $In(OTf)_3$ (5 мол%) (CH_2Cl_2, 20°C, 8-10 ч; выходы 76-92%) [182], $InCl_3$ (5 мол%) (CH_2Cl_2, 20°C, 9-11 ч; выходы 60-78%) [183, 184] и $TiCl_4$ (2 эквив) (CH_2Cl_2, -78°C; выходы 70-89%) [185]. Под действием $TiCl_4$ (2

эквив) (CH_2Cl_2, -78°C) сульфоны **165** (R = *i*-Bu, C_7H_{15}) также реагируют с анизолом с образованием продуктов АА в *n*-положение (выходы 80-81%) и сульфон **165** (R = *i*-Bu) с тиофеном с образованием продукта АА в α-положение (выход 78%) [185].

Сульфоны **167**, полученные на основе энантиомерно чистых циклических карбаматов **169**, также были использованы для АА аллилтриметилсилана (*Схема 59*) [186]. Сульфоны **169** реагировали с аллил-$SiMe_3$ при активации $TiCl_4$ при -78°C в CH_2Cl_2 с образованием производных **168** с выходами 58-93%. Реакция также протекает в присутствии $SnCl_4$, но с более низкой диастереоселективностью; при действии $BF_3{\cdot}Et_2O$ или $AlCl_3$ выходы **168** значительно снижались.

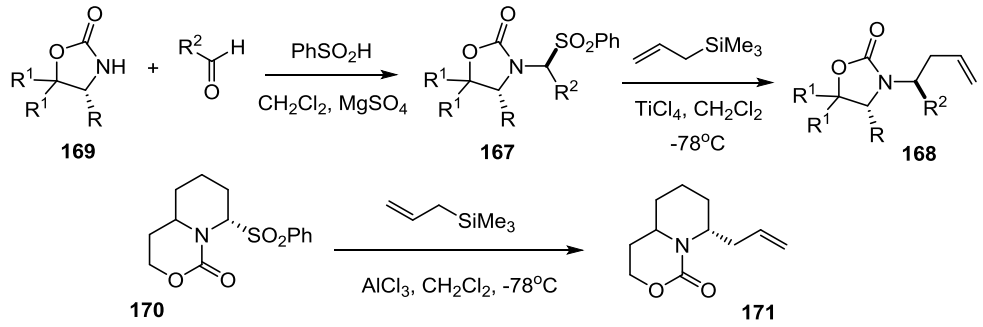


Схема 59

Исходные сульфоны **167** были получены с выходами 65-95% в виде смесей эпимеров реакцией оксазолидин-2-онов **169** (R = Ph, R^1 = H; R = Ph, R^1 = Me; R = R^1 = Ph; R = *i*-Pr, R^1 = H) с альдегидами [R^2 = Et, *i*-Bu, CH_2CH_2Ph, C_7H_{15}, $Cl(CH_2)_5$, $CH_2{=}CH(CH_2)_7$] и бензолсульфиновой кислотой в сухом CH_2Cl_2 при комнатной температуре в присутствии $MgSO_4$. При проведении этой конденсации в водных растворах выделить продукты не удалось, предположительно из-за того, что в присутствии воды равновесие реакции не смещается в нужном направлении.

Еще один пример использования α-R-сульфонилзамещенных циклических карбаматов для АА аллил-$SiMe_3$ описан в работе [187] и включает реакцию сульфона **170** с аллил-$SiMe_3$ в присутствии $AlCl_3$ (CH_2Cl_2, -78°C), в результате чего было получено производное **171** с выходом 93% (*Схема 59*).

В работе [168] сообщается об АА аллилтрибутилстаннана с использованием сульфонов **172** (*Схема 60*).

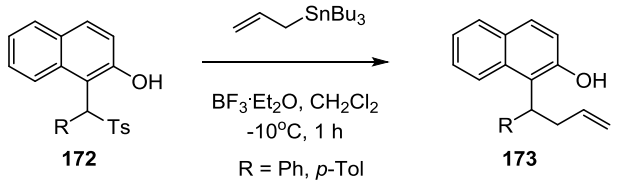


Схема 60

Реакция протекает при действии аллилтрибутилстаннана на сульфоны **172** (R = Ph, 4-MeC_6H_4) в присутствии $BF_3{\cdot}OEt_2$ (CH_2Cl_2, -10°C, 1 ч) и приводит к образованию продуктов аллилирования **173** с выходами 88-89%.

2.2.2.2. Реакции с металлоорганическими соединениями

В работе [188] описан синтез одного из фрагментов тиазольного пептидного антибиотика GE2270 A, включающий реакцию АА 2-металлированного тиазола **176**. Из энантиомерно чистого альдегида **174** был получен сульфон **175** в виде смеси диастереомеров и без очистки использован для реакции с 2 эквивалентами **176** (*Схема 61*). Реакцию с магниевым производным тиазола (M = MgBr) проводили в ТГФ, с литиевым производным (M = Li) – в эфире, при этом в обоих случая с низким выходом 27% (*dr* 56:44) и 23% (*dr* 80:20), соответственно, образовывался *трео*-изомер соединения **177**.

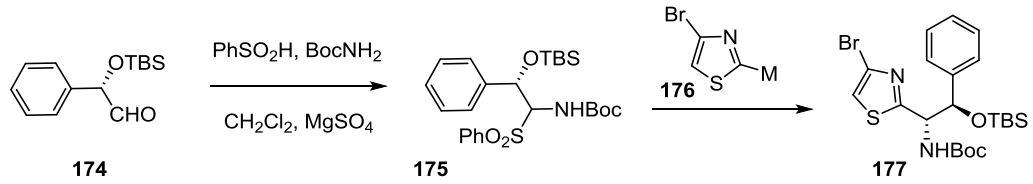


Схема 61

Ключевая стадия синтеза обоих энантиомеров антибиотика анизомицина включает получение аллена **182** из α-амидосульфона **181** и замещенного аллена **178**, содержащего фрагмент диацетонфруктозы (*Схема 62*) [189].

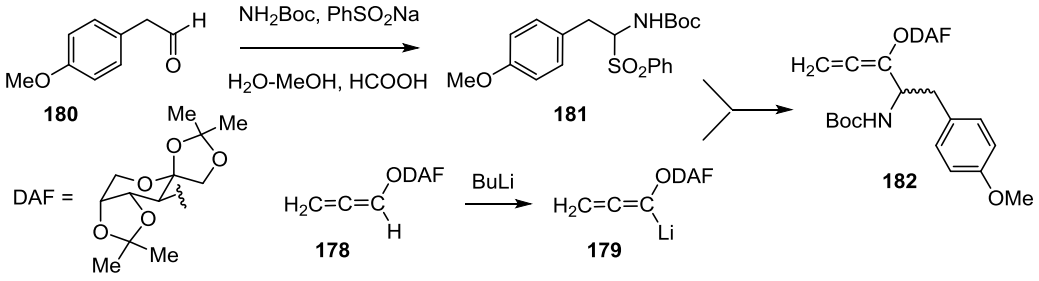


Схема 62

Сульфон **181** был получен с выходом 77% добавлением к смеси *трет*-бутилкарбамата и фенилсульфината натрия в растворе MeOH-H_2O-HCOOH альдегида **180** с последующим нагреванием при 70°C в течение 10 мин. DAF-аллен **178** депротонировали действием BuLi и далее к избытку (3 эквив) образовавшегося литиевого производного **179** добавляли сульфон **181** (1 эквив), в результате чего был получен целевой аллен **182** в виде смеси двух эпимеров в соотношении 2:1.

При действии на бензоилоксиэтаналь *трет*-бутилкарбамата и *п*-толуолсульфината натрия в присутствии HCOOH (MeOH-H_2O, 1:2) при комнатной температуре в течение 65 ч образовывался неустойчивый сульфон **183**. После окончания реакции продукт экстрагировали и очищали пропусканием через слой силикагеля. Соединение **183** было выделено с выходом 61% и немедленно использовалось на следующей стадии. При действии на него 4 эквивалентов 3,3-диметилциклопропениллития (**184**) (Et_2O, -50 до -10°C) с выходом 71% был получен замещенный циклопропен **185** (*Схема 63*) [190].

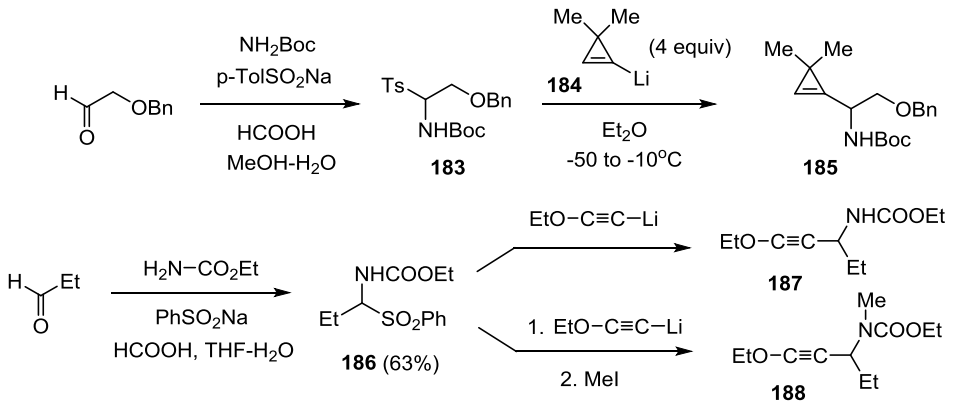


Схема 63

Сульфон **186** синтезировали с выходом 63% конденсацией этилкарбамата (1.0 эквив), пропаналя (1.1 эквив) и бензолсульфината натрия (1.0 эквив) в смеси ТГФ-H_2O в присутствии HCOOH (6.4 эквив) при комнатной температуре в течение 18 ч. Алкиниловые эфиры **187** и **188** (48-49%) образовывались при взаимодействии сульфона **186** с этоксиацетиленидом лития (2.1 эквив). Реакция протекала при -78°C в течение 1 ч, для получения *N*-метильного производного **188** в реакционную массу после окончания реакции с этоксиацетиленидом лития добавляли MeI (5 эквив) и выдерживали при 0°C в течение 30 мин (*Схема 63*) [191].

α-Фенилсульфонилзамещенные бензилкарбаматы **189** (R = Bn; R^1 = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-BrC_6H_4, *i*-Pr, Bu, *t*-Bu) и *трет*-бутилкарбаматы **189** (R = *t*-Bu; R^1 = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-BrC_6H_4, *i*-Pr, Bu, *t*-Bu, $CH_2CH{=}CHCH_3$) реагируют с бензилоксиметиллитием (**190**) (2.5 эквив) в ТГФ при -78°C в течение 0.5-2 ч с образованием *N*-защищенных *O*-бензил-α-аминоспиртов **191** с выходами 81-97% (*Схема 64*) [192].

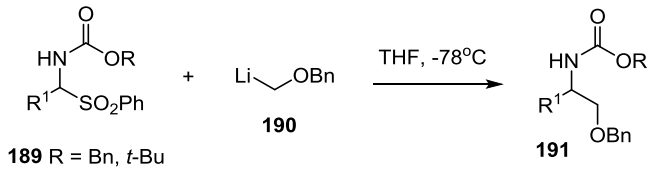


Схема 64

Для сульфонов **189** с R^1 = алкил или R^1 = 4-$MeOC_6H_4$ время реакции увеличивается (1.5-2 ч) по сравнению с сульфонами **189** с R^1 = Ph или R^1 = 4-BrC_6H_4 (0.5 ч), при этом природа карбаматной группы на скорость и выход реакции не влияла. Также скорость реакции и выход продукта не изменялись как при добавление к раствору литиевого реагента **190** (1.5 эквив) сульфона **189** (R = *t*-Bu, R^1 = Ph) в присутствии NaH (1.2 эквив), так и при использовании 2.5 эквивалентов производного **190**. В случае сульфона **189** (R = *t*-Bu, R^1 = $CH_2CH{=}CHCH_3$) образования продуктов 1,4-присоединения не наблюдалось.

Синтез *N*-Boc-защищенных пропаргиламинов **194** с хорошими выходами проводили реакцией сульфонов **193** (R = 1- и 2-нафтил, 2-фурил, 2-тиенил, 4- и 3-$MeOC_6H_4$, 4-$MeOOCC_6H_4$, 4-NCC_6H_4, Ph, *c*-C_6H_{11}, *i*-Pr, *t*-Bu) с алкинилмагниевыми реагентами **192** (2.2 эквив) в ТГФ (от 0°C до 20°C, 2 ч) (*Схема 65*) [193].

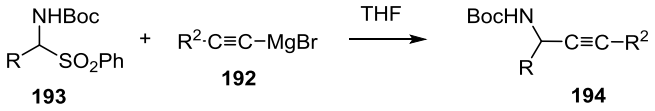


Схема 65

N-Гидрокси-α-амидосульфоны **195** были получены взаимодействием *трет*-бутил *N*-гидроксикарбамата, альдегидов RCH=O (R = H, Me, Et, CH_2CHMe_2, CH_2CH_2Ph, *c*-C_6H_{11}, CH_2NHBoc, Ph, $CH_2CH_2CH(Me)CH_2CH_2CH=CMe_2$) и бензолсульфината натрия в присутствии HCOOH (3 эквив). Реакция протекала при комнатной температуре в смеси MeOH-H_2O (1:3) в течение 12 ч. Продукты выпадали из реакционной массы в виде осадков и были выделены фильтрованием, выход составил 25-99%. В некоторых случаях вместо MeOH в качестве со-растворителя использовали ТГФ, при этом выход немного увеличился (R = Me, *c*-C_6H_{11}) (*Схема 66*) [108].

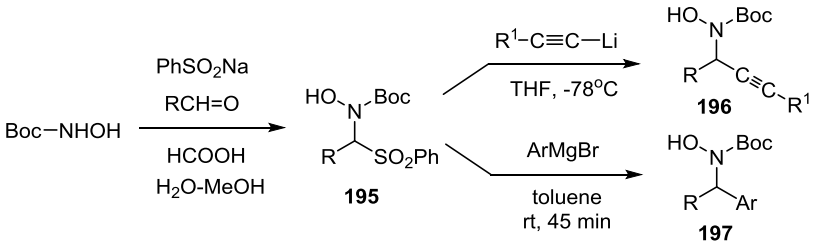


Схема 66

Альтернативный способ синтеза сульфонов **195** состоял в конденсации *трет*-бутил *N*-гидроксикарбамата с бензолсульфиновой кислоты и альдегидами в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в присутствии $MgSO_4$. Было показано, что сульфоны **195** реагируют с 2-3 эквививалентами ацетиленидов лития [R^1 = Ph, $CH(OEt)_2$, Bu, CH_2OCH_3, циклогексен-1-ил, $SiMe_3$] в ТГФ (-78°C, 30 мин, затем 0°C, 2 ч) с образованием *N*-пропаргилгидроксиламинов **196** [19 примеров, выходы 63-85%, R = Me, Et, $CH_2CH(CH_3)_2$, CH_2CH_2Ph, *c*-C_6H_{11}, CH_2NHBoc, $CH_2CH_2CH(Me)CH_2CH_2CH=CMe_2$] (*Схема 66*) [108].

В работе [194] описана реакция сульфонов **195** с арил- и (гетероарил)магнийбромидами, приводящая к образованию продуктов амидоалкилирования **197** (*Схема 66*). Показано, что наилучшим растворителем для проведения реакции между сульфонами **195** [R = $CH_2CH(CH_3)_2$, CH_2OBn, *c*-C_6H_{11}, CH_2NHBoc, циклогексен-1-ил] и 2-тиенил-MgBr (2 эквив), а также сульфоном **195** [R = $CH_2CH(CH_3)_2$] и 2-фурил-MgBr (2 эквив), сульфонами **195** [R = $CH_2CH(CH_3)_2$ и CH_2NHBoc] и 4-$MeOC_6H_4MgBr$ или 4-MeC_6H_4MgBr (2 эквив) является толуол (но не ТГФ или CH_2Cl_2), реакция завершается в течение 45 мин при комнатной температуре, выход продуктов **197** составляет 55-97%. 2-Бензотиенил-MgBr реагирует с сульфонами **195** (R = CH_2NHBoc, CH_3) в смеси толуол-ТГФ при комнатной температуре в течение 1 ч с образованием соответствующих α-бензотиен-2-ил-*N*-Boc-*N*-гидроксиламинов (выходы 29 и 76%). Из сульфона **195** (R = CH_2NHBoc) и замещенных индолил-MgBr (5 примеров, заместители Cl, Br, F в разных положениях бензольного кольца) были получены α-индол-3-ил-*N*-Boc-*N*-гидроксиламины (ТГФ, -78°C до 20°C, 16 ч; выходы 38-92%) [194].

В ряде работ описано использование цинкорганических соединений в качестве нуклеофилов в реакции с α-амидосульфонами. Так, сульфон **198** стереоселективно реагирует в CH_2Cl_2 с цинкорганическим реагентом, полученным при смешивании растворов MeMgBr и $ZnCl_2$ в эфире (20°C, 30 мин), с образованием соединения **199** с выходом 71% (*Схема 67*) [195]. Отмечается, что в ТГФ эта реакция протекает с образованием большого количества побочных продуктов. С алкинил-ZnBr реагентом сульфон **198** реагирует в ТГФ при комнатной температуре с образованием соединения **200** с выходом 87% [187, 195].

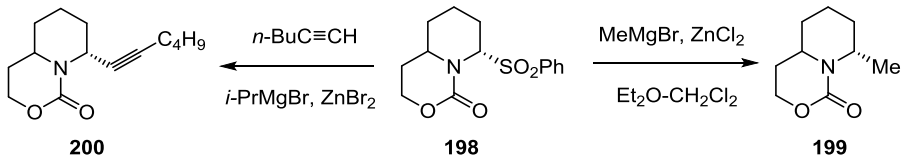


Схема 67

Разработан энантиоселективный синтез *N*-Cbz-защищенных пропаргиламинов [196]. Синтез основан на взаимодействии сульфонов **201** (R = Ph; 4-, 3- и 2-MeC_6H_4; 2- и 4-ClC_6H_4; 3- и 2-тиенил; 3- и 2-фуранил; 1- и 2-нафтил; 4-$MeOC_6H_4$; 4-BrC_6H_4; 4-FC_6H_4; $PhCH_2CH_2$; *c*-C_6H_{11}) с терминальными алкинами **202** (R^2 = Ph, 2- и 3-тиенил, 4-$MeOC_6H_4$) (0°C, 3-5 ч). Реакция катализируется хиральными BINOL-комплексами цинка, полученными при смешивании раствора $ZnEt_2$ в гексане (3 эквив) с раствором алкина **202** (7.2 эквив) и лиганда **L** (0.2 эквив) в CH_2Cl_2. В результате были получены хиральные нерацемические пропаргиламины **203** (32 примера), в целом, с хорошими выходами и *ee* (54-95%) (*Схема 68*).

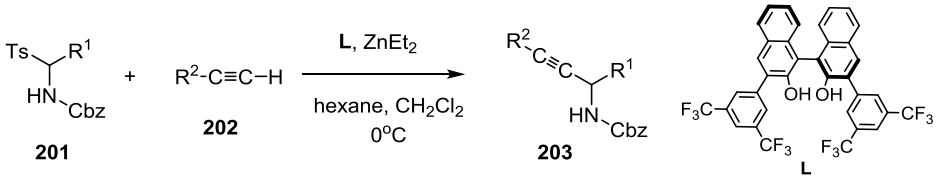


Схема 68

В случае пространственно затрудненных сульфонов **201**, полученных на основе 1- или 2-нафтилкарбальдегидов, выходы продуктов существенно снижались (в обоих случаях до 33%), а *ee* продуктов **203** составили 2% (R = 1-нафтил) и 88% (R = 2-нафтил). Заместители в фенильном кольце сульфонов **201** и их положение не оказывали существенного влияния на выход пропаргиламинов **203** и энантиоселективность их образования. Сульфоны с алифатическим заместителем давали производные **203** с умеренными выходами и *ee*. Сульфоны на основе *трет*-бутил- и этилкарбаматов также вступали в реакцию с ацетиленами в описанных выше условиях, но в обоих случаях выходы и *ee* оказались ниже по сравнению и аналогами на основе бензилкарбамата.

Амидосульфон **204** реагирует с избытком цинкорганического реагента (ТГФ, 20°C, 24 ч), полученного *in situ* действием бромида цинка на фенилмагнийбромид, с образованием *N*-гомоаллилкарбамата **205** (выход 62%) (*Схема 69*) [197].

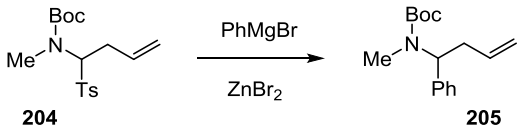


Схема 69

Сульфоны **206** реагируют с аллилцинкбромидами (1.5 эквив), полученными реакцией Zn с бромидами **207** в ТГФ, давая гомоаллилкарбаматы **208**. Взаимодействие сульфонов **206** [R = Bn, R^1 = CH_2CH_2Ph, C_7H_{15}, $Cl(CH_2)_5$, Et и R = Me, R^1 = CH_2=$CH(CH_2)_7$] и Zn-реагента, полученного из **207** (R = H), протекает при комнатной температуре и дает продукты **208** с выходами 75-99%. В то же время реакция **206** (R = Bn, R^1 = CH_2CH_2Ph) с Zn-реагентом, полученным из **207** (R = Me), идет при кипячении с образованием смеси диастереомеров (75:25) соединения **208** с выходом 71% (*Схема 70*) [198].

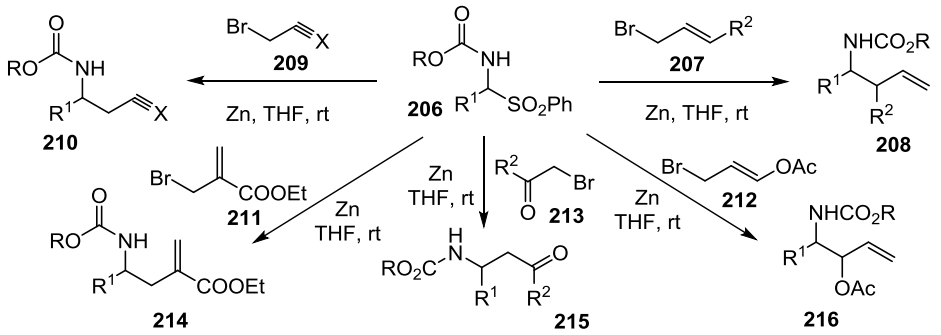


Схема 70

Zn-реагент, полученный из пропаргилбромида **209** (X = CH), взаимодействует с сульфонами **206** (R = Bn, R^1 = CH_2CH_2Ph, C_7H_{15}) (ТГФ, 20°C) с образованием продуктов **210** с выходами 80 и 99%, соответственно. В аналогичной реакции сульфона **206** (R = Bn, R^1 = CH_2CH_2Ph) с Zn-реагентом, полученным из **209** (X = N), был синтезирован нитрил **210** (выход 55%). В этих же условиях (ТГФ, 20°C) протекают реакции Zn-реагента, полученного из 2-(бромметил)акрилата **211**, с **206** (R = Bn, R^1 = CH_2CH_2Ph, *c*-C_6H_{11} и R = *t*-Bu, R^1 = Et, *c*-C_6H_{11}, *i*-Pr) с образованием сложных эфиров **214** (выходы 71-80%), а также Zn-реагента, полученного из 1-ацетокси-3-бром-1-пропена **212**, с сульфонами **206** [R = Bn, R^1 = C_7H_{15}; R = *t*-Bu, R^1 = Ph, CH_2=$CH(CH_2)_7$, CH_2CH_2Ph, *i*-Pr] с образованием соединений **216** (выходы 51-88%; *анти*/*син* ≥ 80:20). Аналогично в присутствии Zn с сульфонами **206** реагируют α-бромкетоны **213** (R^2 = Ph, 2-фурил, Me), давая β-амидокетоны **215** (выходы 60-85%).

Использование α-амидосульфонов, синтезированных на основе энантиомерно чистых D-глицеринового альдегида и L-пролиналя, в реакции АА Zn-реагентов, полученных из аллилбромидов, описано в работе [199]. При комнатной температуре в ТГФ сульфон **217** реагирует с цинковыми реагентами, полученными из бромидов **218** (R = H, COOEt) и 1-ацетокси-3-бром-1-пропена, с образованием продуктов **219** (выходы 83 и 72%; *син*/*анти* = 3:7 и 1:9) и **220** (выход 75%, *dr* 95:5) (*Схема 71*).

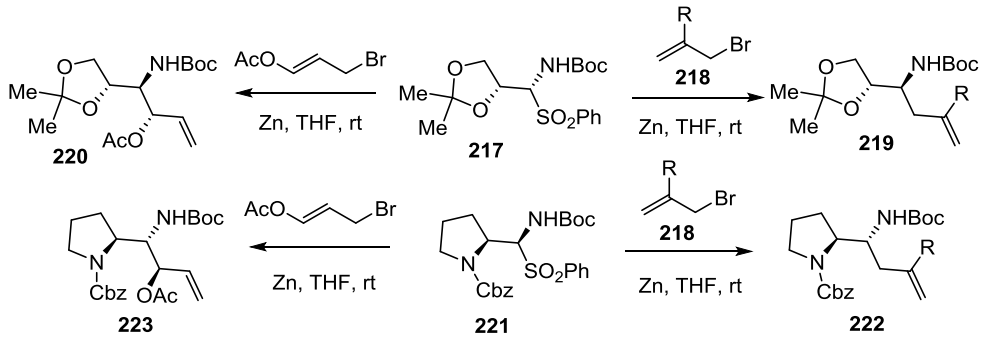


Схема 71

В этих же условиях протекают реакции сульфона **221** с Zn-реагентами на основе бромидов **218** с образованием соединений **222** (R = H, выход 77%, *син/анти* = 3:7; R = CO_2Et, выход 78%, *син/анти* = 15:85) и на основе 1-ацетокси-3-бром-1-пропена с образованием соединения **223** (выход 84%, *син/анти* = 15:85). В целом, сульфоны на основе D-глицеринового альдегида реагируют с Zn-органическими реагентами с более высокой *анти*-диастереоселективностью по сравнению с сульфонами, полученными с использованием L-пролиналя [199].

Гидроксиаллилирование α-амидосульфонов **224** [R =Ph, *c*-C_6H_{11}, C_7H_{15}, *i*-Bu, CH_2CH_2Ph, (*E*)-3-ноненил, $ClCH_2(CH_2)_4$, $CH_2CH_2SO_2Ph$, COOEt] с использованием аллилбромида **225** (1.2 эквив) протекает в присутствии Zn (1.2 эквив) в ДМФА при комнатной температуре в течение 2 ч. В результате были получены защищенные 1,2-диаминоспирты **226** с выходами 78-99% (9 примеров) (*Схема 72*) [200].

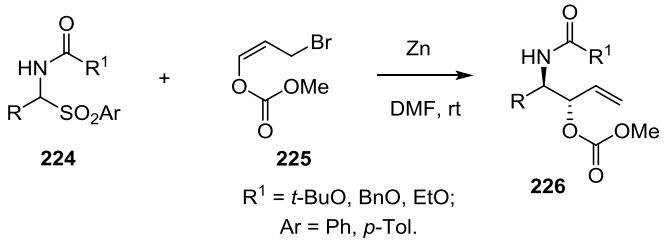


Схема 72

За исключением продукта **226** (R = COOEt, *анти*/*син* = 65:35) реакция протекает с высокой диастереоселективностью (*анти*/*син* ≥ 95:5). Показано, что если сульфон **224** плохо растворим в ДМФА, то вместо него можно использовать ТГФ, при этом выход продукта и время реакции остаются прежними.

Сульфоны **227** (PG = Boc, R = Ph, 4- и 2-BrC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 3-$NO_2C_6H_4$, 3-пиридил, Pr) реагируют с аллилбромидом **228** (1.5 эквив) в присутствии Zn пыли (2.5 эквив) при комнатной температуре в течение 3 ч с образованием гем-дифторгомоаллиламинов **229** с выходами 82-99% (*Схема 73*) [201].

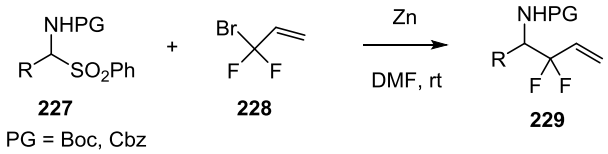


Схема 73

На примере соединения **227** (PG = Boc, R = Ph) было показано, что оптимальным растворителем для проведения этой реакции является ДМФА, в других растворителях (ТГФ, EtOH, MeCN, Et_2O, H_2O) выход продукта существенно снижался. Природа заместителя R и наличие любых заместителей в любом положении фенильного кольца оказывают несущественное влияние на выход продукта **229**. В эту реакцию также вступают *N*-Cbz-сульфоны (PG = Cbz, R = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-BrC_6H_4), но по сравнению с аналогичными *N*-Boc-сульфонами выход соответствующих продуктов **229** незначительно снижается (78-94%).

Запатентован метод синтеза манасантиновых соединений, которые могут быть использованы для лечения заболеваний, вызванных гипоксией [202]. Синтез пирролидинового аналога включает получение (2*r*,3*c*,4*t*,5*t*)-*N*-Boc-2,5-бис(4-бензилокси-3-метоксифенил)-3,4-диметилпирролидина реакцией (2*r*,3*c*,4*t*)-*N*-Boc-2-(4-бензилокси-3-метоксифенил)-3,4-диметил-5-(фенилсульфонил)пирролидина с 4-BnO-3-$MeOC_6H_3ZnBr$ в ТГФ.

Изучена реакция сульфонов **230** с фенилацетиленом (2-3 эквив) в присутствии CuBr (2-3 эквив) в воде при 40-50°C при облучении ультразвуком в течение ночи. Показано, что природа карбамата сильно влияет на выход продуктов **231**: при R^1 = Ph с сульфоном **230** на основе бутилкарбамата (R = Bu) выход продукта составил 72%, этилкарбамата (R = Et) – 20%, метилкарбамата (R = Me) – 0%, *трет*-бутилкарбамата (R = *t*-Bu) – 15%, бензилкарбамата (R = CH_2Ph) – 46% (*Схема 74*) [203].

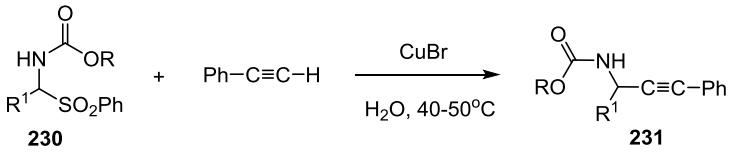


Схема 74

В описанных условиях сульфоны **230** (R = Bu, R^1 = 4- и 3-MeC_6H_4, 4-EtC_6H_4, 4-*t*-BuC_6H_4, 2- и 1-нафтил) реагируют с фенилацетиленом с образованием соответствующих пропаргиламинов **231** с выходами 65-70%, с сульфоном **230** (R = Bu, R^1 = 4-$MeOC_6H_4$) выход продукта снижается до 10%, с сульфоном **230** (R = Bu, R^1 = 4-$NO_2C_6H_4$) – реакция не идет. При наличии электроноакцепторного заместителя в фенильном кольце сульфона **230** (R = Bu, R^1 = 4-PhC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4) выход продукта снижается (45-63%), в случае алкильного заместителя (R = Bu, R^1 = C_5H_{11}) выход составил 25%. На примере сульфона **230** (R = Bu, R^1 = C_5H_{11}) показано, реакция с 4-BrC_6H_4-замещенным ацетиленом протекает практически с таким же выходом (28%), как и с фенилацетиленом.

В работе [204] описано трифторметилирование сульфонов **232** (R = Ph, *c*-C_6H_{11}) под действием TMS-CF_3 (4 эквив) в толуоле, которое промотируется фенолятом натрия в присутствии межфазного катализатора TBAB и приводит к образованию α-CF_3-замещенных *N*-Cbz-защищенных аминов **233** с выходами 75% (R = Ph) и 53% (R = *c*-C_6H_{11}) (*Схема 75*). Катализатором трифторметилирования являлся $PhO^-N^+Bu_4$, который генерируется из TBAB (0.2 эквив) и PhONa (2.2 эквив) и переходит в органический слой. Реакцию с **232** (R = Ph) проводили при комнатной температуре, с **232** (R = *c*-C_6H_{11}) – при 0°C.

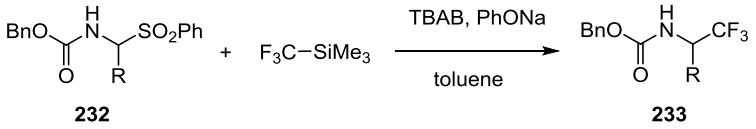


Схема 75

α-Фенилсульфонилзамещенные карбаматы **234** (R^1 = Bn, *n*-Bu, *t*-Bu, Et, Me, R^2 = Ph; R^1 = *n*-Bu, R^2 = 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4) реагируют с различными бороновыми кислотами **235** (R^3 = Ph, 2-MeC_6H_4, 3-$MeOC_6H_4$, 4-$CF_3C_6H_4$, 4-CH_2=CH-C_6H_4, 4-$MeC(O)C_6H_4$, 2-нафтил) в смеси толуол-H_2O в присутствии K_2CO_3 (1 эквив), додецилсульфата натрия и родиевого катализатора $Rh(cod)_2BF_4$ (5 мол%) при 150°C в течение 10 мин с образованием карбаматов **236** (14 примеров; выходы 28-89%) (*Схема 76*) [205]. При использовании метил- и этилкарбаматов **234** выход продуктов существенно снижался.

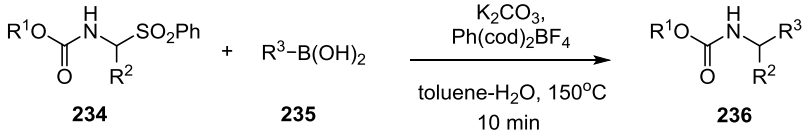


Схема 76

Разработан энантиоселективный метод получения (диарилметил)карбаматов **239** реакцией *N*-Boc-сульфонов **237** (R = Ph, 4- и 3-ClC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, 4-FC_6H_4, 4- и 3-$MeOC_6H_4$, 3-MeC_6H_4, 2-тиенил) с арилбороновыми кислотами $R^1B(OH)_2$ (2 эквив) (R^2 = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, 4-FC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 3-ClC_6H_4, 3-$MeOC_6H_4$) в присутствии K_2CO_3 (6 эквив), NEt_3 (1.5 эквив) и NHC-Pd комплекса **238** (5 мол%) в диоксане (65°C, 48 ч) (*Схема 77*) [206].

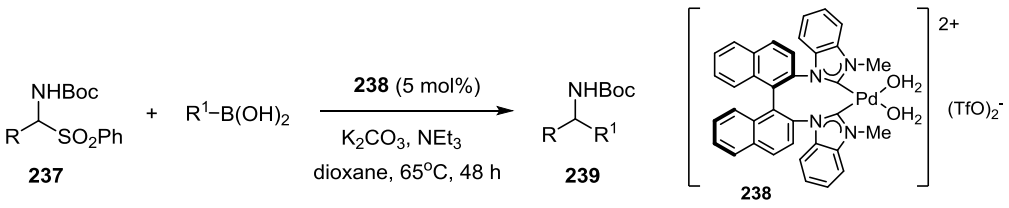


Схема 77

В реакционную массу добавляют молекулярные сита, чтобы предотвратить гидролиз сульфона; K_2CO_3 является основанием, а NEt_3 – добавкой. В отсутствие любого из указанных компонентов выход в реакции снижается. Другие комбинации неорганического основания и амина, также как и другие растворители (ДМФА, *i*-PrOH, ТГФ или MeCN) оказались менее эффективными. В оптимальных условиях (диарилметил)карбаматы **239** были получены с выходом 52-89% и *ee* 70-90% [206]. Показано, что в аналогичных условиях реакция сульфона **237** (R = *c*-C_6H_{11}) с $PhB(OH)_2$ не приводит к образованию ожидаемого продукта.

Описана энантиоселективная реакция сульфонов **240** (R = Ph, 4-BrC_6H_4, 4-, 3- и 2-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$CF_3C_6H_4$, 2-тиенил) с бороновыми кислотами $R^1B(OH)_2$ (2 эквив) (R^1 = 4- и 3-ClC_6H_4, 4-, 3- и 2-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$CF_3C_6H_4$, 4-AcC_6H_4) в присутствии основания (6 эквив), NEt_3 (1.5

эквив) и хирального катализатора, генерированного из Rh(acac)(coe)$_2$ (5 мол%) и deguPHOS (5.5 мол%) (диоксан, 70°C). Чтобы свести к минимуму гидролиз промежуточного ацилимина в реакционную массу добавляли молекулярные сита. Среди испробованных оснований (LiF, MgO, NaOMe, NaOH, K_2CO_3 и Cs_2CO_3) для *in situ* превращения сульфона в ацилимин наилучшие результаты показал K_2CO_3. В оптимизированных условиях был получен набор (диарилметил)-замещенных *трет*-бутилкарбаматов **241** с выходами 51-76% и *ee* 79-97% (*Схема 78*) [207].

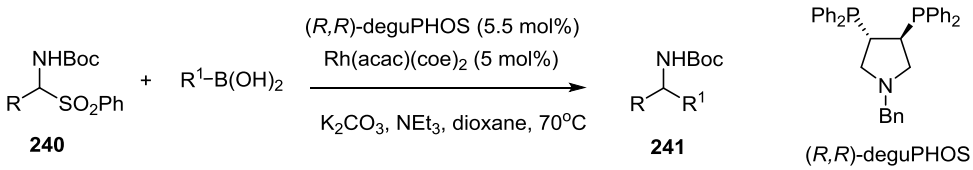


Схема 78

Проверены и описаны в деталях в сборнике *Organic Synthesis* методика получения сульфона **240** (R = 2-тиенил) (выход 58%) и его реакция с 4-$ClC_6H_4B(OH)_2$ с образованием **241** (R = 2-тиенил, R^1 = 4-ClC_6H_4) с выходом 76% и *ee* 93% [208].

Образование связи C-Si с использованием реакции АА α-амидосульфонами кремниевых нуклеофилов описано в работах [209-211]. При обработке метоксипроизводного пролина **242** сульфинатом натрия в присутствии трифторуксусной кислоты и $MgSO_4$ в дихлорметане был получен 5-фенилсульфонилзамещенный пирролидин **243** с выходом 85%. Последний при взаимодействии с диметилфенилсилилкупратом превращается в соединение **244** с выходом 71% (*Схема 79*). При этом дополнительного использования кислоты Льюиса для образования промежуточного *N*-ацилиминиевого иона не потребовалось. В данном случае ее роль выполняла медь или же реакция протекала по S_N2 механизму.

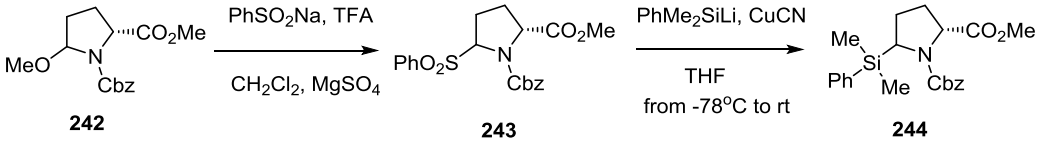


Схема 79

Замещение сульфонильной группы в α-амидосульфонах на группу Bu_3Sn описано в работе [212]. *N*-Cbz-Сульфоны **245** (PG = Cbz) были получены конденсацией бензилкарбамата с альдегидами (R = Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *t*-Bu, *c*-C_6H_{11}, CH_2Ph) и *n*-толуолсульфинатом натрия в смеси MeOH-H_2O в присутствии HCOOH при 70°C; продукты выпадали из реакционной массы и были выделены фильтрованием в аналитически чистом виде (выходы 62-96%) (*Схема 80*). В том случае, когда продукт не выпадал из реакционной массы, выделить его в чистом виде было невозможно. Из циклогексанона, циннамальдегида, фурфурола и бензальдегида сульфоны не получались. Ациклические карбаматы, имеющие бензильный заместитель при азоте, не реагировали. В описанных условиях из *трет*-бутилкарбамата были получены сульфон **245** (PG = Boc, R = Et; выход 80%), из оксазолидин-2-она – сульфон **246** (выход 91%), из имидазолидин-2-она – сульфоны **247** (R = H, Me, Et, *i*-Pr, *c*-C_3H_5) (выходы 78-89%).

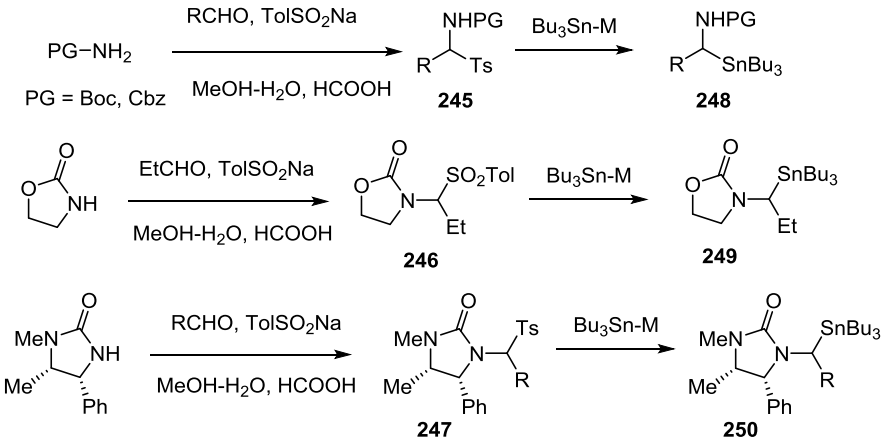


Схема 80

Полученные сульфоны **245**, **246** и **247** при взаимодействии с различными реагентами Bu_3Sn-M (M = Li, Zn, MgCl, ZnBr, CuLiCN, $CuCN_2ThLi_2$) дают продукты формального замещения Ts-группы на Bu_3Sn-группу – соединения **248**, **249** и **250** с выходами от низких до хороших [212].

Разработан метод синтеза *N*-Boc- и *N*-Cbz-α-аминостаннанов **252** из соответствующих α-амидосульфонов **251** [PG = Boc; R^1 = Ph; 2-, 3- и 4-$MeOC_6H_4$; 4-MeC_6H_4; 2- и 4-FC_6H_4; 4-ClC_6H_4; 3-NCC_6H_4; 3,4-(OCH_2O)-C_6H_3; 1- и 2-нафтил; 3-пиридил; 2- и 3-фурил; 2-тиенил; $(CH_3)_2C$=CH; (Me)(Ph)C=CH; (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)C=CH; Me; *i*-Pr; *i*-Bu; $MeO(CH_2)_2$; $TBDPSO(CH_2)_2$ и PG = Cbz, R^1 = Ph] реакцией с трибутил(триметилсилил)станнаном (1.1 эквив) и CsF (3 эквив) при кипячении в ТГФ (*Схема 81*) [213, 214].

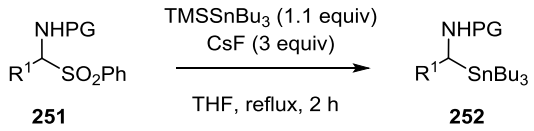


Схема 81

Реакция протекает через промежуточное образование ацилиминов, которые реагируют со станнил-анионом, получающимся при действии CsF на $Bu_3Sn(SiMe_3)$. С использованием этого метода продукты **252** могут быть получены в количестве до 1 г. Для их очистки применялась колоночная хроматография, где в качестве стационарной фазы использовался 10% K_2CO_3-силикагель, который удаляет производные олова из технических продуктов [213, 214].

Разработан one-pot метод синтеза *N*-Boc-защищенных α-аминокислот, основанный на замещении сульфонильной группы в *N*-Boc-α-аминосульфонах на $SnBu_3$ группу с последующим α-карбоксилированием. Реакцией сульфонов **253** (R = Ph, 2-, 3- и 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4- и 3-MeC_6H_4, 3-$MeOC_6H_4$, 1- и 2-нафтил, 2-фурил, 2-тиенил) с TMS-$SnBu_3$ (1.1 эквив) и CsF (5 эквив) в ДМФА (20°C, 5 мин) с последующим пропусканием в реакционную массу CO_2 (1 MPa, 3 ч) при 100°C и этерификацией были получены производные α-аминокислот **254** (выходы 46-79%) (*Схема 82*) [215]. В описанных условиях также протекает побочная реакция восстановления (6-19% по данным ЯМР спектроскопии).

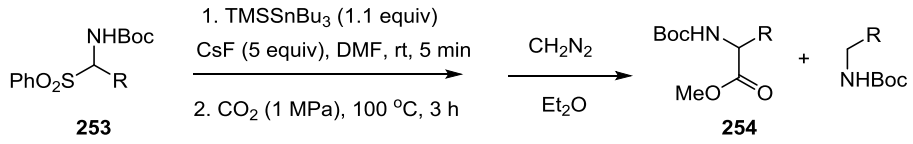


Схема 82

Показано [216], что карбоксилирование сульфонов **253** протекает в гораздо более мягких условиях, если в качестве активатора вместо TMS-$SnBu_3$ использовать $PhMe_2Si$-Bpin, в данном случае промежуточными соединениями являются α-амидосиланы. Реакция протекает в ДМФА при комнатной температуре в присутствии CsF (5 эквив) при давлении CO_2 равном 0.5 МПа. Выходы конечных продуктов **254**, полученных из сульфонов **253** (R = Ph, 3-CNC_6H_4, 3-$CF_3C_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4-, 3- и 2-$MeOC_6H_4$, 4-и 2-FC_6H_4, 4-, 3- и 2-MeC_6H_4), составили 69-91% (после выделения с использованием колоночной хроматографии), из сульфонов **253** (R = 1- и 2-нафтил, 3,4-$(OCH_2O)C_6H_3$, 2-тиенил и 2-фурил) − 70-88%.

Реакции α-амидосульфонов с алкенилмагнийгалогенидами описаны в работах [217-220]. α-Фенилсульфонилзамещенные *трет*-бутилкарбаматы **255** (R = *t*-Bu; R^1 = *n*-C_7H_{15}, $PhCH_2CH_2$, $(CH_2)_2CH{=}CHC_5H_{11}$, *i*-Bu) и бензилкарбаматы (R = Bn; R^1 = $BnO(CH_2)_4$, Ph, $PhCH_2CH_2$, *i*-Bu, *c*-C_6H_{11}) синтезировали конденсацией соответствующего карбамата, альдегида и фенилсульфината натрия в смеси ТГФ-H_2O в присутствии HCOOH при комнатной температуре в течение 12 ч. Выпавший из реакционной массы осадок продукта отфильтровывали и очищали кристаллизацией. Выходы сульфонов **255** составили 70-90% [217]. Аналогично был получен продукт конденсации бензилкарбамата и гексаналя (**255** R = Bn, R^1 = *n*-C_5H_{11}) с выходом 84% [218] (*Схема 83*).

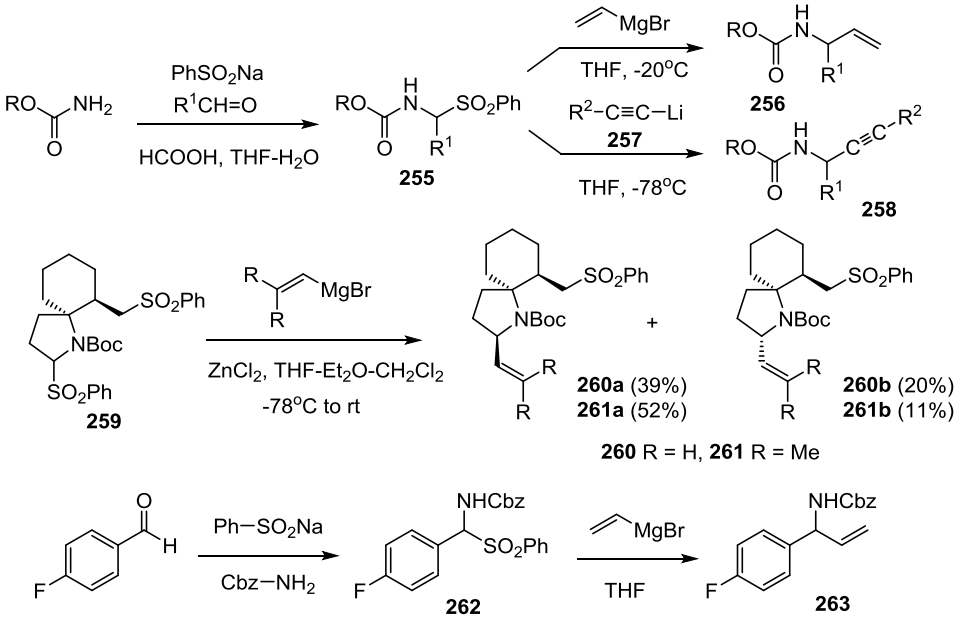


Схема 83

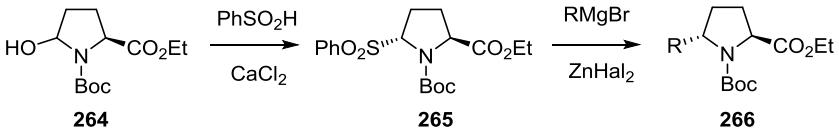
Показано, что сульфоны **255** (R = *t*-Bu; R^1 = *n*-C_7H_{15}, $(CH_2)_2CH{=}CHC_5H_{11}$, $PhCH_2CH_2$ и R = Bn; R^1 = $BnO(CH_2)_4$, Ph, *n*-C_5H_{11}) реагируют с винил-MgBr (ТГФ, -20°C), давая соответствующие

аллиламины **256** (выходы 80-93%), при этом карбаматная группа не затрагивается (*Схема 83*) [217, 218]. *N*-Защищенные пропаргиламины **258** были получены взаимодействием сульфонов **255** (R = *t*-Bu; R^1 = *n*-C_7H_{15} и R = Bn; R^1 = $BnO(CH_2)_4$, Ph, *i*-Bu, *c*-C_6H_{11}, $PhCH_2CH_2$) с 1-алкинил-литиевым реагентом **257** (R^2 = Ph) с выходами 68-88%; сульфона **255** (R = *t*-Bu; R^1 = *n*-C_7H_{15}) с **257** (R^2 = CO_2Me) – 75%; сульфона **255** (R = *t*-Bu; R^1 = CH_2CH_2Ph) с **257** (R^2 = $MOMOCH_2$) – 70%; сульфона **255** (R = Bn; R^1 = CH_2CH_2Ph) с **257** (R^2 = *n*-Bu и $SiMe_3$) – 89 и 77% [217].

Соединение **259** реагирует с винил-MgBr в присутствии $ZnCl_2$ в смеси ТГФ-CH_2Cl_2-Et_2O (от -78°C до 20°C) с образованием смеси изомеров **260a** и **260b** в соотношении 2:1 (*Схема 83*) [219]. При использовании в описанных условиях более пространственно затрудненного пренил-MgBr диастереоселективность реакции возросла и соотношение продуктов **260a**/**260b** составило 4.7:1. Соединение **261** было использовано для синтеза алкалоида (±)-лепадиформина A.

Сульфон **262**, полученный из 4-фторбензальдегида конденсацией с $PhSO_2Na$ и бензилкарбаматом в присутствии HCOOH (MeOH-H_2O, 20°C), реагирует с винил-MgBr в ТГФ с образованием аллиламина **263** (выход 58%) (*Схема 83*) [220]. Соединение **263** является промежуточным в синтезе гетероциклической части Аторвастатина (Lipitor).

Разработан подход к стереоселективному синтезу *транс*-2,5-дизамещенных пирролидинов из пироглутаминовой кислоты. Гемиаминаль **264**, полученный из пироглутаминовой кислоты, реагирует с бензолсульфиновой кислотой (1 эквив) в CH_2Cl_2 в течение ночи в присутствии $CaCl_2$ (3 эквив) с образованием сульфона **265** с выходом 57% (*Схема 84*) [221].



264 **265** **266**

Схема 84

Замещение сульфонильной группы в **265** легко протекает под действием RMgBr (R = Ph, 3-$MeOC_6H_4$, CH_2=CH, PhCH=CH, PhC≡C, $MEMOCH_2C$≡C, $TBDPSOCH_2C$≡C) в присутствии $ZnBr_2$ (ТГФ, 20°C) или CH_2=$CHCH_2MgBr$ в присутствии $ZnCl_2$ (ТГФ-CH_2Cl_2, 20°C) с образованием соединений **266** (выходы 15-93%). После хроматографической очистки соединения **266** были выделены в виде *транс*-изомеров.

2.2.2.3. Реакции с цианид-анионом и его эквивалентами

Сульфоны **267** (R = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-*i*-PrC_6H_4, 4-*t*-BuC_6H_4; 4-, 3- и 2-$NO_2C_6H_4$; 4-NCC_6H_4; 4-FC_6H_4; 4-ClC_6H_4; 4-BrC_6H_4; 3-HOC_6H_4; 4-, 3- и 2-$MeOC_6H_4$; 1-нафтил; 2-фурил; 2-тиенил; Et; Pr; *i*-Pr; Bu; *t*-Bu; C_9H_{19}; CH_2Ph; CH_2CH_2Ph; *c*-C_6H_{11}) реагируют с KCN (2 эквив) в *i*-PrOH (20°C, 3 ч) с образованием α-амидонитрилов **268** (*Схема 85*) [222].

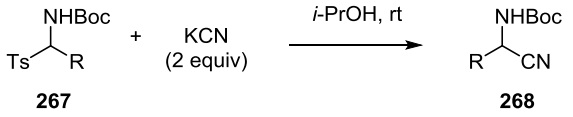


Схема 85

Альтернативный способ получения соединений **268** заключался в реакции сульфонов **267** с KCN (2 эквив) в смеси CH_2Cl_2-H_2O в присутствии гидросульфата тетрабутиламмония (10 мол%) в качестве межфазного катализатора (20°C, 3 ч). α-Амидонитрилы были также получены при действии KCN (1 эквив) на сульфоны **267** в присутствии K_2CO_3 (1 эквив) (*i*-PrOH, 20°C, 3 ч), но в этих условиях выход продукта снижается. В условиях межфазного катализа с использованием хлорида *N*-бензилцинхонидиния в качестве катализатора были выделены только рацемические нитрилы **268** [222].

Различные амидонитрилы (*R*)-**271** были получены реакцией сульфонов **269** с KCN (1.05 эквив) в толуоле при 0°C в течение 60 ч в присутствии хирального катализатора (*R*)-**270** (10 мол%). При катализе (*S*)-**270** образовывались (*S*)-**271** (*Схема 86*) [223].

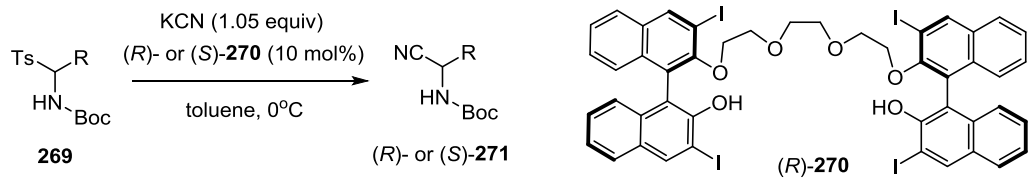


Схема 86

Нитрилы **271** (R = Ph, 1-нафтил, 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, 4- и 3-MeC_6H_4, 4- и 3-$MeOC_6H_4$, 4-PhC_6H_4, 3-пиридил, 3-тиенил, *t*-Bu, *c*-C_6H_{11}) были получены с выходами не ниже 88% и *ee* 85%. Однако, в случае, когда R = CH_2CH_2Ph, выход продукта (*R*)-**271** снизился до 64% и *ee* – до 43% из-за имин-енаминовой таутомерии в промежуточном ацилимине. Более высокая энантиоселективность наблюдалась с сульфонами, имеющими электронодонорные заместители в фенильном кольце, в случае электронно обедненных субстратов (R = 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4) для повышения энантиоселективности использовалось снижение температуры реакции до -20°C. Разработана one-pot методика получения энантиомерно чистых α-аминокислот в виде гидрохлоридов (выходы 54-66%), включающая гидролиз образовавшихся нитрилов без их выделения (6 N HCl, 100°C); водонерастворимый хиральный катализатор при этом отделялся с выходом более 95%.

Различные α-фенилсульфонилзамещенные карбаматы **272** [R^2 = *t*-Bu, R^1 = Ph, 4-, 3- и 2-MeC_6H_4, 3-ClC_6H_4, 3-$MeOC_6H_4$, 2,6-$Cl_2C_6H_3$, 1-фурил, 1-нафтил; R^2 = CMe_2Et, R^1 = Ph; R^2 = $CH(i\text{-}Bu)_2$, R^1 = Ph; R^2 = CMe_2(*i*-Pr), R^1 = Ph; R^2 = CMe_2Bn, R^1 = Ph, 1-нафтил; R^2 = 3,4-$(OMe)_2C_6H_3CH_2CMe_2$, R^1 = Ph] взаимодействуют с KCN (2 эквив) в CH_2Cl_2 (0 – -15°C, 24 ч) в присутствии хирального хининового катализатора **273** (5 мол%) с образованием оптически активных α-амидонитрилов **274** (15 примеров) с выходами 25-99% и *ee* 34-79% (*Схема 87*) [224].

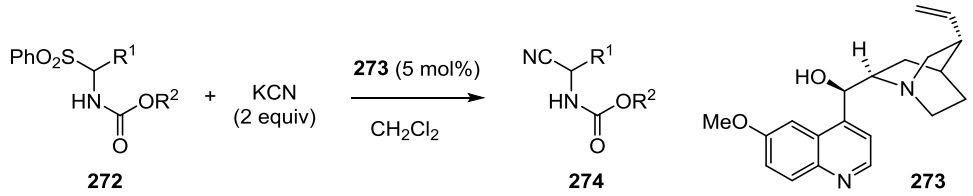


Схема 87

Объемные заместители в ароматическом кольце или карбаматном фрагменте не влияют на выход продуктов. При наличии в фенильном кольце предшественников ацилиминов электроноакцепторных заместителей энантиоселективность реакции снижается, но выход остается приемлемым. Нагреванием полученных нитрилов в водной 6 М HCl (60°C, 16 ч) были получены соответствующие гидрохлориды аминокислот с выходами 70-80%.

Энантиомерно обогащенные *N*-Boc-защищенные α-аминонитрилы **277** (R = CH_2CH_2Ph, CH_2Ph, Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, *i*-Bu, $CH_3(CH_2)_5$, *c*-C_6H_{11}) были получены реакцией α-тозилзамещенных *трет*-бутилкарбаматов **275** с циангидрином ацетона (2 эквив) в присутствии 50% водного K_2CO_3 (5 эквив) и хирального катализатора межфазного переноса **276** (10 мол%) в толуоле (-20°C, 42 ч) с выходом до 95%. При этом в смеси преобладал (*S*)-энантиомер α-аминонитрилов **277** и *ee* достигал 88% (*Схема 88*) [225].

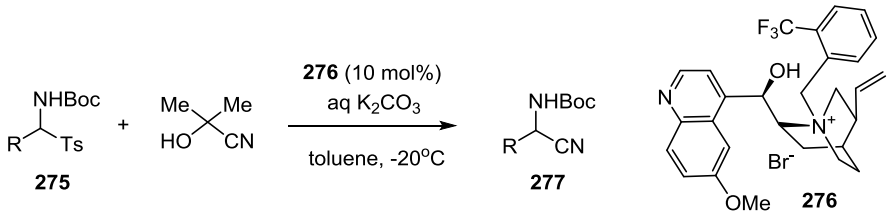


Схема 88

При использовании *N*-Cbz-α-аминонитрила (R = CH_2CH_2Ph) вместо **275** (R = CH_2CH_2Ph) в описанных условиях выход продукта **277** снизился с 95 до 79%, а *ee* с 68% до 40%. Применение других катализаторов на основе хинина (OBn или 4-CF_3 вместо 2-CF_3) или других источников цианогруппы (циангидрин бензофенона, циангидрин 9-флуоренона, KCN, KCN-ацетон, Me_3SiCN-K_2CO_3, Me_3SiCN-K_2CO_3-ацетон) оказалось существенно менее эффективным. Предполагается, что катион хирального катализатора образует соль с депротонированным циангидрином, которая реагирует с ацилимином, образовавшимся из сульфона при действии основания.

Показано, что реакция сульфонов **278** [R = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-*i*-PrC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 2,4-$Cl_2C_6H_3$, 4-$MeOC_6H_4$, 3,4,5-$(MeO)_3C_6H_2$, 3-MeO-4-HOC_6H_3, 3- и 4-$NO_2C_6H_4$, 2-индолил, 2-фурил, Bn, $(CH_2)_2Ph$, Et, Pr, *i*-Pr, $(CH_2)_4Me$, $(CH_2)_6Me$] с триметилсилилцианидом в CH_2Cl_2 при комнатной температуре (2-3.5 ч) эффективно катализируется $InCl_3$ (10 мол%) и приводит к образованию *N*-Cbz-α-аминонитрилов **279** с выходами 79-95% (*Схема 89*) [226].

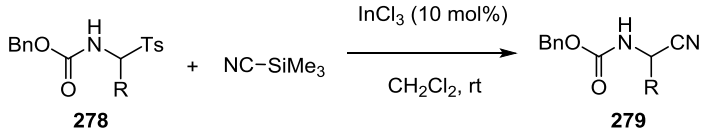


Схема 89

На примере сульфона **278** (R = Ph) показано, что другие кислоты Льюиса ($CeCl_3 \cdot 7H_2O$, $ZnCl_2$, $ZrCl_4$, VCl_3, $CuBr_2$) также катализируют эту реакцию, но при этом продукт **279** образуется с более низким выходом.

В работе [227] также описана реакция α-тозилзамещенных бензилкарбаматов **278** с триметилсилилцианидом в CH_2Cl_2 (комнатная температура, 3-5 ч), приводящая к образованию амидонитрилов **279**, однако в качестве катализатора использовался $BiBr_3$ (5 мол%). На примере сульфона **278** (R = Ph) было изучено влияние различных катализаторов (11 примеров) на выход продукта. В том числе показано, что в присутствии $B(C_6F_5)_3$ (10 мол%) реакция проходит только на 30% за 6 ч (CH_2Cl_2, 20°C), $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ и $RhI_3 \cdot H_2O$ реакцию не катализируют (CH_2Cl_2, 20°C), при действии $BiCl_3$, $Bi(OTf)_3$, $FeCl_3$, $TiCl_3 \cdot H_2O$ и $FeBr_3$ выход продукта в среднем составляет 50% при продолжительности реакции 3-8 ч (CH_2Cl_2), а в присутствии $BiBr_3$ в MeCN, ТГФ, ДМФА или $CHCl_3$ реакция идет гораздо медленнее по сравнению с реакцией в CH_2Cl_2.

В оптимальных условиях нитрилы **279** были получены из сульфонов **278**, содержащих электронодонорные заместители в фенильном кольце (R = 4- и 3-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$; 4-MeO-3-MeC_6H_3; 4-MeO-3-FC_6H_3; 3,4,5-$MeO_3C_6H_2$; 4-$MeOC_6H_4$), и из сульфона **278** (R = Ph) с выходами 81-90%. Аналогично реагируют фенилсульфонилзамещенные бензилкарбаматы (R = Ph, 4-$MeOC_6H_4$). При наличии в фенильном кольце сульфонов **278** электроноакцепторных заместителей (R = 4-MeO-3-FC_6H_3; 3-$PhOC_6H_4$; 4- и 3-ClC_6H_4; 4- и 2-BrC_6H_4), а также в случае алкильного радикала в **278** (R = *c*-C_6H_{11}, 2-циклогексенил) выход продуктов снижается до 62-84%. С сульфонами **278** (R = 4-$NO_2C_6H_4$, 4-NCC_6H_4) реакция не идет. Сульфоны **278** (R = 2-фурил, 2-пиридил, 2-нафтил) дают ожидаемые продукты **279** с выходами 77-91%. На примере *N*-Boc-α-аминосульфонов (R = Ph, 2-пиридил) показано, что в описанных условиях выход продуктов снижается по сравнению с *N*-Cbz-α-аминосульфонами (при R = Ph с 90 до 79%, при R = 2-пиридил с 80 до 67%) [227].

4-Арилсульфонилзамещенные гексагидропиримидин-2-тионы **280** (R = H, Ar = Ph; R = H, Ar = 4-MeC_6H_4; R = Me, Ar = 4-MeC_6H_4) реагируют с NaCN (1.6-1.8 эквив) в ДМФА при комнатной температуре в течение 1-2 ч с образованием цианопиримидинов **281** (R = H, Me) с выходами 61-75% (*Схема 90*) [228].

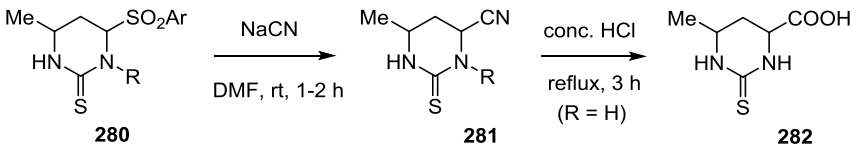


Схема 90

Во всех случаях реакция протекает диастереоселективно с предпочтительным сохранением относительной конфигурации исходного гетероцикла. Гидролиз соединения **281** (R = H) протекает при кипячении в концентрированной соляной кислоте в течение 3 ч и приводит к образованию пиримидин-4-карбоновой кислоты **282** с выходом 84% [228].

2.2.2.4. Реакции с енолятами и родственными соединениями

Сульфон **284** был получен с выходом 75% конденсацией альдегида **283** с *трет*-бутил-карбаматом и *n*-толуолсульфинатом натрия в смеси ТГФ-H_2O в присутствии HCOOH (*Схема 91*) [229].

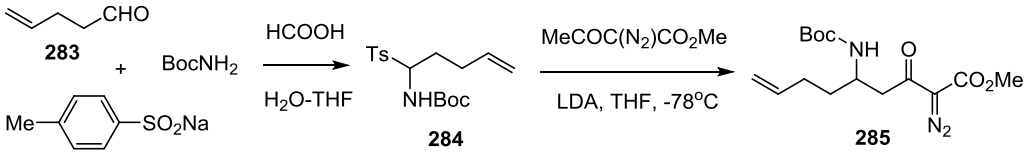


Схема 91

Соединение **284** использовалось как замаскированный ацилимин в реакции с енолятом метил диазоацетоацетата, полученным при действии LDA на соответствующую CH-кислоту в ТГФ при -78°C, приводящей к образованию диазо-β-кетоэфира **285** с выходом 65%. Продукт **285** является промежуточным для синтеза производного оксазолидина, способного вступать во внутримолекулярную реакцию циклоприсоединения с двойной C=C связью.

В работе [199] описаны реакции сульфона **286** (PG = Boc) с Zn-енолятом метилацетата **287** (M = ZnBr, R = Me) в ТГФ при комнатной температуре и Li-енолятом этилацетата **287** (M = Li, R = Et) в ТГФ при -78°C, приводящие к образованию *N*-Boc-β-аминоэфиров **288** с выходами 70% (*dr* 5:95) и 91% (*dr* 10:90), соответственно, с преобладанием *анти*-изомера (Схема 92). Аналогично, но с меньшей диастереоселективностью (*dr* 15:85), протекает реакция сульфона **286** (PG = Cbz) с Zn-енолятом метилацетата **287** (M = ZnBr, R = Me) (ТГФ, 20°C), в результате чего с выходом 75% был получен *N*-Cbz-β-аминоэфир **288**.

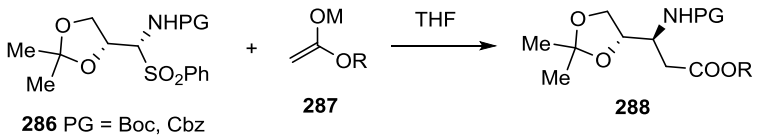


Схема 92

Разработан удобный метод синтеза замещенных тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов, основанный на использовании полимерно-связанных АА реагентов [230]. На первой стадии получали набор иммобилизованных на полистирольном носителе α-тозилзамещенных карбаматов **290** реакцией карбамата **289** с альдегидами (6 эквив), *n*-толуолсульфинатом натрия (3 эквив) и TFA (6 эквив) в CH_2Cl_2 при 60°C в течение 1 ч. На сульфоны **290** действовали избытком литиевых енолятов кетонов (4 эквив) в ТГФ (-78°C, 2 ч, затем 20°C, 30 мин), в результате чего были получены β-карбаматокетоны **291** (*Схема 93*).

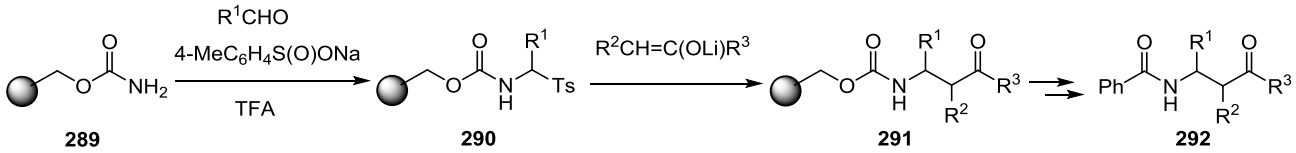


Схема 93

Производные ацетофенона **292** (R^1 = Et, *c*-C_6H_{11}, Ph, CH_2Ph; R^2 = H; R^3 = Ph) отделяли от смолы с использованием $BF_3 \cdot Et_2O$ и Me_2S в CH_2Cl_2 (20°C, 14 ч) с последующим ацилированием аминогруппы PhCOCl в присутствии NEt_3 (30 мин). Для получения производных алифатических кетонов **292** (R^1 = CH_2Ph; R^2 = H; R^3 = Et, *i*-Pr, *c*-C_6H_{11}) и циклопентанона (R^1 = CH_2CH_2Ph; $R^1 + R^1$ = $CH_2CH_2CH_2$) использовались более мягкие условия гидролиза ($ZnBr_2$, PhCOCl, CH_2Cl_2, 20°C, 14 ч, затем NEt_3, 30 мин). В результате были получены β-(бензоиламино)кетоны **292** с выходами 23-54%, в случае β-амидокетона **292** (R^1 = Et; R^2 = H; R^3 = Ph) выход составил 80%. Похожим образом проводили реакции закрепленных на смоле сульфонов **290** с CH_2=$CHCH_2ZnBr$, енолятом этилацетата и PhMgCl. Для получения оксазинов кетогруппа в иммобилизованных β-карбаматокетонах **291** восстанавливалась в гидроксильную при действии $LiAl[OC(CH_3)_3]_3H$ (3 эквив) в ТГФ (-78°C, 1 ч, затем при 20°C, 14 ч). Полученные полимерно-связанные аминоспирты циклизовались в соответствующие оксазины (9 примеров, выходы 45-86%) в присутствии LiHDMS (1 эквив).

В работе [231] описан синтез углевод-аминокислотных гибридов нового типа, основанный на реакции АА эквивалента енолята хирального ацетата с использованием α-амидосульфонов, полученных из *C*-гликозидных альдегидов. Таким образом, конденсацией 1-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-D-глюкопиранозил-, -галактопиранозил или -маннопиранозил)пропаналей **293** с *n*-толуолсульфинатом натрия и бензилкарбаматом или *трет*-бутилкарбаматом в присутствии HCOOH в смеси MeOH-H_2O при 70°C с выходами 53-62% были получены сульфоны **294** (6 примеров). Они при взаимодействии с литиевым енолятом производного камфоры **295** давали продукты замещения тозильной группы **296** с хорошими выходами (4 примера), при этом в каждом случае образовывался один изомер (*Схема 94*).

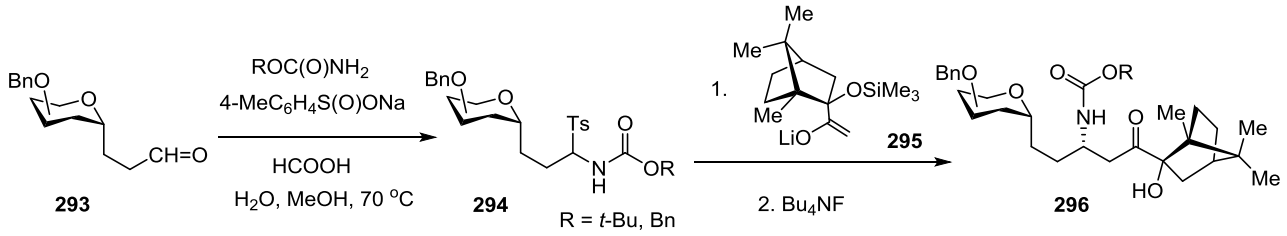


Схема 94

Литиевый енолят метилкетона **297**, полученный на основе (1*R*)-(+)-камфоры, реагирует с *N*-Cbz-α-аминосульфонами **298** (R^1 = Cbz; R = Et, Pr, *i*-Pr, CH_2CH_2Ph, *i*-Bu, $BnOCH_2CH_2$, *c*-C_6H_{11}, *c*-$C_6H_{11}CH_2$, 4-ClC_6H_4) или *N*-Boc-α-аминосульфонами **298** (R^1 = Boc; R = Et, Pr, *i*-Pr, Ph) (2 эквив) (ТГФ, -78°C, 15 мин) с образованием соответствующих β-карбаматокетонов **299** с выходами 52-94% и *dr* не ниже 96:4 (*Схема 95*) [232].

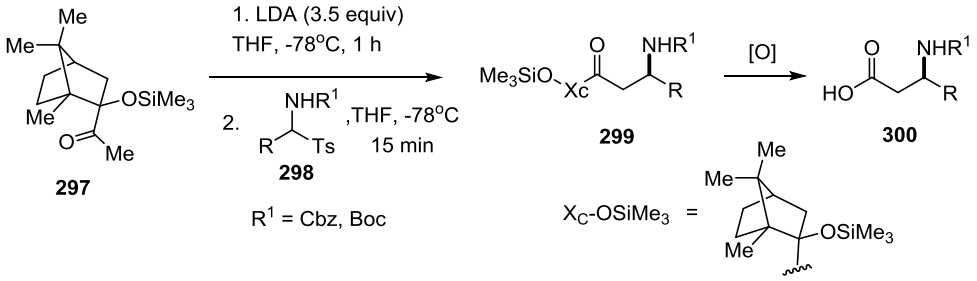


Схема 95

Из *трет*-бутилкарбаматов **298** соединения **299** были получены в виде единственного диастереомера, а из бензилкарбаматов **298** – в виде смеси диастереомеров с соотношением 98:2 в случае линейных боковых цепей или 96:4 в случае разветвленных боковых цепей. Окислительное расщепление ацилоинового фрагмента под действием $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (3 эквив) в смеси MeCN-H_2O (0°C, 16 ч) в полученных аддуктах **299** позволило получить энантиомерно-чистые *N*-Cbz- или *N*-Boc-защищенные β-алкил-β-аминокислоты (3 примера, выходы 80-86%), при этом (1*R*)-(+)-камфора регенерируется. С использованием (1*S*)-(-)-камфоры синтезировали энантиомерные β-аминокислоты.

Конденсация незамещенного *N*-Boc-имина, генерированного *in situ* из сульфона **301**, с литиевым енолятом метил *N*-Boc-пироглутамата (**300**) (получен при действии LiHMDS на **300** в ТГФ при -78°C) протекает не стереоселективно с образованием смеси 4α- и 4β-продуктов **302** и **303** в соотношении практически 1:1 (2 ч, -78°C) (*Схема 96*). В отличие от литиевого енолята хлортитановый енолят **300**, полученный при действии $TiCl_4$ и DIPEA на **300** в CH_2Cl_2 при -78°C, реагирует с *N*-Boc-имином, давая преимущественно 4α-изомер **302** с выходом 67% (2 ч, -78°C).

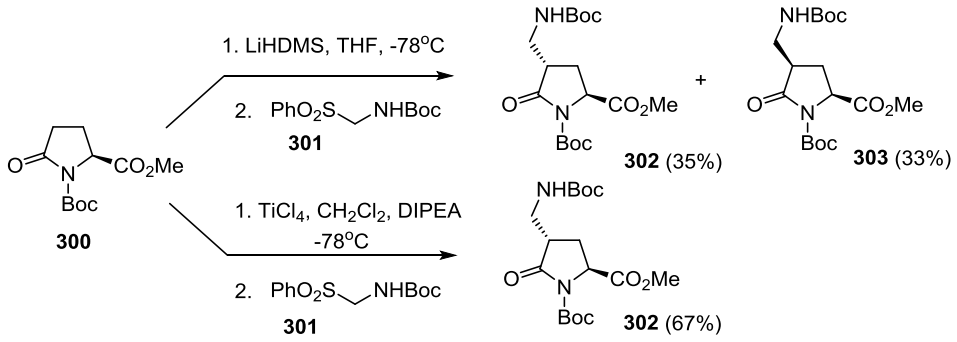


Схема 96

Соединения **302** и **303** являются исходными для получения (4*S*)- и (4*R*)-4-аминометил-глутаминовой кислоты и ингибиторов переноса глутамата, для синтеза которых ранее использовались многостадийные подходы.

При взаимодействии сульфонов **304** [R = Cbz, R^1 = *i*-Bu, Et, $C_5H_{11}CH{=}CHCH_2CH_2$, $Cl(CH_2)_5$, $MeOOC(CH_2)_4$; R = Et, R^1 = *i*-Bu; R = *t*-Bu, R^1 = *i*-Bu, CH_2CH_2Ph, *c*-C_6H_{11}] с цинковыми енолятами (2 эквив), полученными из соответствующих α-бромэфиров **305** (R^2 = H; Me; Et; Ph; Me,Me; R^3 = Me, Et) действием Zn/Cu, в CH_2Cl_2 при комнатной температуре с выходами 64-97% образуются

соответствующие β-аминоэфиры **306** (11 примеров) (*Схема 97*) [234]. Реакция протекает с умеренной *син*-селективностью, причем природа заместителей R и R^1 не оказывает на нее заметного влияния. Использование *трет*-бутильных α-бромэфиров привело к увеличению времени реакции с 1 ч (при R^3 = Me, Et) до 4-18 ч (при R^3 = *t*-Bu), но стереоселективность при этом не улучшилась. При введении фенильного заместителя в α-положение сложного эфира (R^2 = Ph) стереоселективность сильно возросла и соотношение *син*/*анти* составило 92:8. Следует отметить, что в остальных случаях количество *син*-изомера в изомерной смеси находилось в пределах 55-72%.

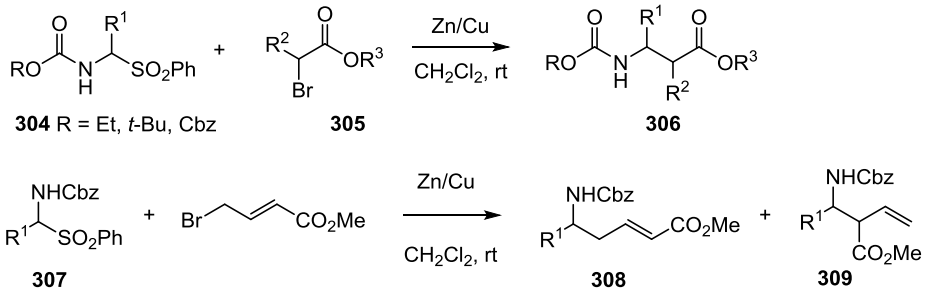


Схема 97

В этой же работе показано, что амидосульфоны **307** [R = Cbz, R^1 = *i*-Bu, Et, $Cl(CH_2)_5$, $MeOOC(CH_2)_4$] реагируют с метил α-бромкротонатом в описанных выше условиях с образованием смесей двух региоизомеров **308** и **309** в соотношении от 51:49 до 70:30 с общими выходами 80-88%.

N-Boc-сульфоны **310** (R = Ph, 1-нафтил, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-FC_6H_4, 4- и 3-$NO_2C_6H_4$, CH_2Ph, *i*-Pr, *t*-Bu, Bu, *c*-C_6H_{11}) реагируют с малоновым эфиром (1 эквив) (R^3 = Et, R^4 = H) в присутствии K_2CO_3 (2.5 эквив) в MeCN при комнатной температуре в течение 24 ч с образованием *N*-Boc-аминомалонатов **311** с выходами 56-82% (*Схема 98*) [235].

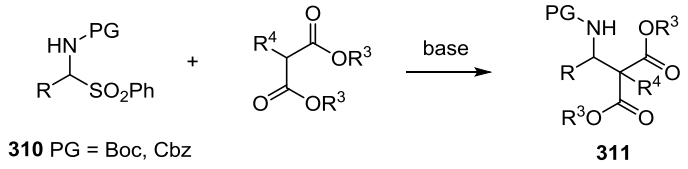


Схема 98

На примере сульфона **310** (R = Ph) показано, что в случае диэтилмалонового эфира (R^3 = Et) выход продукта ниже (76%) по сравнению с метилмалонатом (R^3 = Me) и бензилмалонатом (R^3 = Bn) (89 и 91%, соответственно); при наличии алкильного заместителя R^4 в малоновом эфире выход продукта снижается с увеличением объема заместителя (R^4 = Me, 72%; R^4 = Et, 33%; R^4 = Pr, 26%; R^4 = *t*-Bu, 0%); наличие других менее пространственно требовательных заместителей не приводит к столь сильному снижению выхода **311** (R^4 = Ph, 51%; R^4 = OMe, 83%; R^4 = $NHCOCH_3$, 85%). В описанных условиях аналогично реагирует α-фенилсульфонилзамещенный бензилкарбамат (R = Ph), при этом выходы соответствующих продуктов **311** (PG = Cbz; R^3 = Et, R^4 = H; R^3 = Et, R^4 = Ph; R^3 = *t*-Bu, R^4 = H; R^3 = Bn, R^4 = H) (73-87%) не отличаются от *N*-Boc-

аналогов. Снятие Boc-защиты в карбаматах **311** (PG = Boc; R = Ph, *i*-Pr) (6M HCl, 100°C) приводит к образованию гидрохлоридов соответствующих β-аминокислот с выходами 89 и 98% [235].

Согласно другой методике соединения **311** были получены с выходами 81-99% из малонового эфира (R^3 = Et, R^4 = H) (1 эквив) и амидосульфонов **310** (PG = Boc; R = H, Me, Et, *i*-Pr, *c*-C_6H_{11}, Ph, 4-$MeOC_6H_4$) (1 эквив) в присутствии NaH (2 эквив) в ТГФ при комнатной температуре в течение 2 ч. Снятие Boc-защиты (20% HCl, кипячение, 1 ч) дало гидрохлориды соответствующих β-аминокислот (83-96%) [236].

В работе [237] показано, что *N*-Cbz-аминосульфоны **310** [R = Ph, 4- и 2-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 3,4,5-$(MeO)_3C_6H_2$, 4-BrC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 2-пиридил] реагируют с малоновым эфиром (R^3 = Et, R^4 = H) (6 эквив) без растворителя в присутствии DBU (10 мол%) при комнатной температуре в течение 2 ч с образованием соединений **311** (выходы 70-90%), в случае *N*-Cbz-аминосульфона **310** (R = 4-$NO_2C_6H_4$) время реакции увеличивается до 5 ч (выход продукта 62%), в случае *N*-Cbz-аминосульфонов **310** (R = *c*-C_6H_{11}, C_6H_{13}) выходы продуктов снижаются до 55 и 62%, соответственно. Наличие *орто*-заместителей в фенильном кольце приводит к несущественному снижению выхода **311** (73% при R = 2-MeC_6H_4, 78% при R = 4-MeC_6H_4). В описанных выше условиях протекает реакция между *N*-Cbz-аминосульфонами **310** (R = Ph, 4- и 2-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-BrC_6H_4, 2-пиридил) и фторзамещенным малоновым эфиром (R^3 = Et, R^4 = F) (2 ч, выходы продуктов 65-80%), при наличии сильного электроноакцепторного заместителя в фенильном кольце (R = 4-$NO_2C_6H_4$, 4-NCC_6H_4) время реакции увеличивается до 4 ч, а выходы снижаются до 58 и 61%, соответственно. В случае сульфона с алкильным заместителем (R = C_5H_{11}) выход продукта **311** составил 55%. Из *N*-Boc-аминосульфона (R = Ph) и малоновых эфиров (R^3 = Et, R^4 = F и R^3 = Et, R^4 = H) продукты были получены с более низким выходом по сравнению с *N*-Cbz-аминосульфоном. На примере сульфона **310** (PG = Cbz, R = Ph) показано, что реакция с малоновым эфиром (2 эквив) (R^3 = Et, R^4 = F) в присутствии DBU (10 мол%) протекает в CH_2Cl_2 (20°C, 3 ч) с образованием **311** (выход 68%) (без растворителя при 20°C в течение 2 ч выход **311** составил 74%) [237].

N-Boc- и *N*-Cbz-аминосульфоны **312** энантиоселективно реагируют с малоновым эфиром **313** (1.2 эквив) в присутствии 50% водного K_2CO_3 и хирального межфазного катализатора **314** (1 мол%) в толуоле (-20°C, 48 ч) с образованием карбаматоэфиров **315** (*Схема 99*) [238].

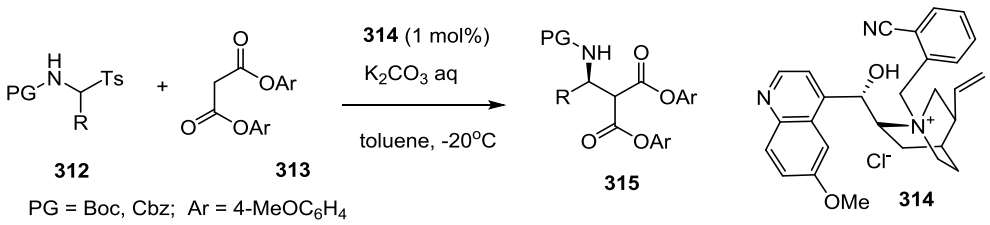


Схема 99

В целом, соединения **315** получаются с высоким выходом (80-95%). При использовании арилзамещенных α-амидосульфонов **312** (PG = Boc; R = Ph, 2-нафтил; PG = Cbz, R = Ph, 1-нафтил, 4-$MeOC_6H_4$, 2-BrC_6H_4, 4-ClC_6H_4) реакция протекает с высокой энантиоселективностью, не

зависящей от электронной природы ароматического кольца (*ee* 84-96). В случае алкилзамещенных α-амидосульфонов (PG = Cbz; R = Me, Et, CH_2CH_2Ph, *i*-Pr, *c*-C_6H_{11}) − предшественников ацилиминов склонных к таутомеризации − соединения **315** были получены с выходами 80-93% и *ee* в пределах 86-95%, при использовании сульфона **312** (PG = Boc; R = *c*-C_6H_{11}) выход продукта снизился до 50%, а *ee* – до 76%.

В другой работе этих же авторов [239] в похожих условиях (толуол, -24°C, 60 ч) в присутствии хирального катализатора **314** (5 мол%) проводились реакции сульфонов **312** (PG = Boc, R = Ph, 2-BrC_6H_4, 4-ClC_6H_4, CH_2CH_2Ph, *i*-Bu и PG = Cbz, R = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, Me, Pr, *i*-Pr, *c*-C_6H_{11}, 1-нафтил) с малоновым эфиром **316** (R^1 = Me) (выходы продуктов **317** составили 78-98%, *ee* 78-94%), сульфонов **312** (PG = Boc, R = Ph и PG = Cbz, R = Ph, *c*-C_6H_{11}) с малоновым эфиром **316** (R^1 = аллил) (выходы продуктов 84-97%, *ee* 90-94%), сульфонов **312** (PG = Boc, R = Ph, *i*-Bu и PG = Cbz, R = Ph) с малоновым эфиром **316** (R^1 = Bn) (выходы продуктов 77-96%, *ee* 91-93%) и сульфонов **312** (PG = Boc, R = Ph и PG = Cbz, R = Ph) с малоновым эфиром **316** (R^1 = 4-$MeOC_6H_4$) (выходы продуктов 90 и 96%, *ee* 98 и 99%) (*Схема 100*). Энантиоселективность реакции, в целом, увеличивалась с увеличением объема радикала R^1 в малоновом эфире. На примере сульфона **312** (PG = Boc; R = *c*-C_6H_{11}) видно, что использование малонового эфира **316** (R^1 = аллил) приводит к повышению выхода продукта и энантиоселективности реакции по сравнению с малоновым эфиром **316** (R^1 = 4-$MeOC_6H_4$).

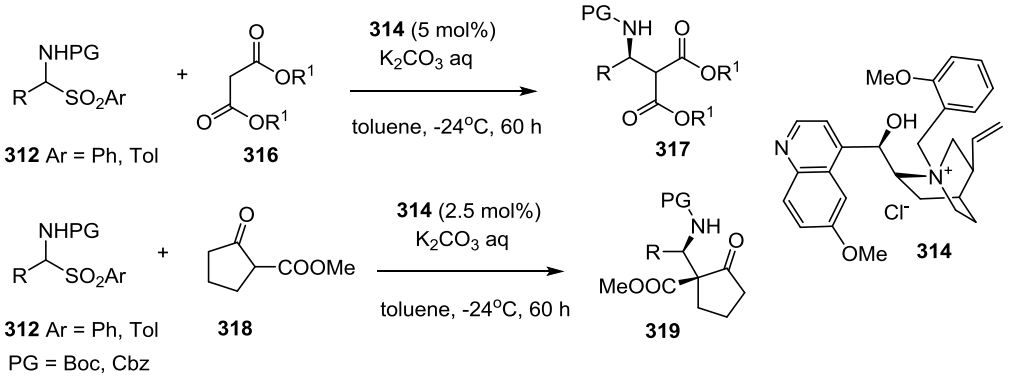
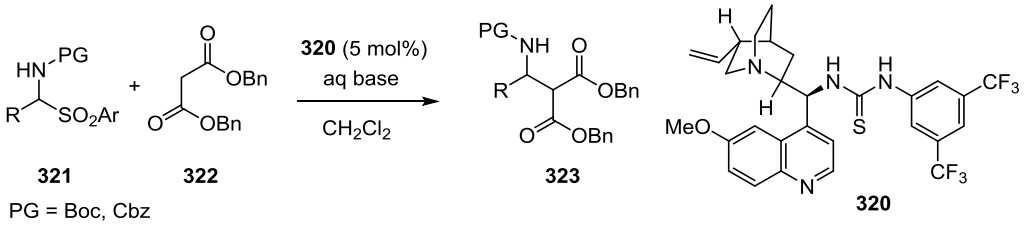


Схема 100

В описанных выше условиях в присутствии хирального межфазного катализатора **314** (2.5 мол%) сульфоны **312** (PG = Boc, R = Ph, 2-BrC_6H_4, CH_2CH_2Ph и PG = Cbz, R = Ph, 2-BrC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, Me, *i*-Pr, *c*-C_6H_{11}, 1-нафтил) реагируют с β-кетоэфиром **318**, в результате чего образуются продукты **319** с высокой диастереоселективностью (не ниже 90:10) и *ee* 69-95% (*Схема 100*). Введение заместителя в любое положение фенильного кольца в сульфоне **312** приводит к снижению энантиоселективности по сравнению с сульфоном **312** (R = Ph). Соединения **319**, имеющие алкильный радикал, 1-нафтильную группу или электронодонорный заместитель в бензольном кольце (R = 4-$MeOC_6H_4$), были выделены с более низкими выходами (50-77%), по сравнению с остальными соединениями **319** (85-98%). В результате снятия Boc-защиты в соединениях **319** (PG = Boc, R = Ph, R^1 = Me и PG = Cbz, R = *i*-Pr, R^1 = Me) (6 M HCl, нагревание) были получены соответствующие гидрохлориды β-аминокислот с выходами 88% (*ee* 90%) и 93% (*ee* 85%), соответственно [239].

N-Boc-аминосульфоны **321** (PG = Boc) (1.05 эквив), полученные из ароматических альдегидов (R = Ph; 2-, 3- и 4-MeC_6H_4; 4-$MeOC_6H_4$; 4-FC_6H_4) или гетероароматических альдегидов (R = 2-фурил, 2-тиенил), легко реагируют с бензилмалоновым эфиром **322** в CH_2Cl_2 в присутствии водного Na_2CO_3 и хининового хирального межфазного катализатора **320** (5 мол%) (или его энантиомера) при 0°C в течение 20 ч, в результате чего получаются соединения **323** с выходами 88-99% (87-92% в случае использования энантиомера **320**) и *ee* в пределах 94-96% (85-92% в случае использования энантиомера **320**) (*Схема 101*) [240]. Положение и электронные свойства заместителя в фенильном радикале не оказывают влияния на энантиоселективность реакции.



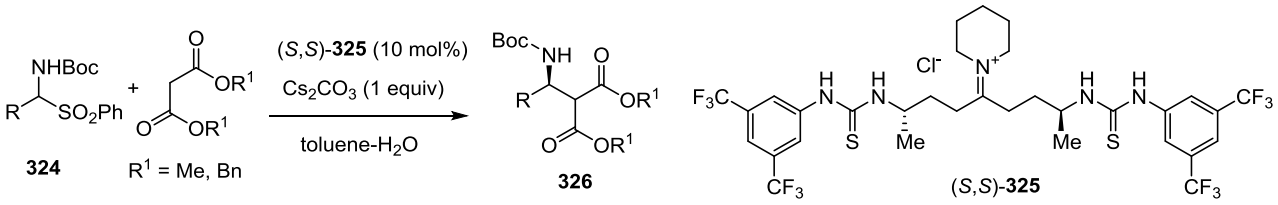
321 **322** **323** **320**

PG = Boc, Cbz

Схема 101

В случае сульфонов **321** с алифатическими заместителями, из которых образуются промежуточные ацилимины, склонные к таутомеризации в енамиды, были использованы другие условия реакции и основания (PG = Boc; R = Et, Bu – 24 ч, 20°C, Cs_2CO_3; PG = Cbz; R = *c*-C_6H_{11}, *i*-Pr – 96 ч, 0°C, Cs_2CO_3; PG = Cbz; R = Me, C_5H_{11}, *i*-Bu, *c*-C_5H_9 – 20 ч , 0°C, CsOH). Продукты **323** с алифатическим радикалом были получены с выходами 44-88% (PG = Cbz) (67-81% в случае использования энантиомера **320**) и *ee* 85-93% (82-93% в случае использования энантиомера **320**).

N-Boc-аминосульфоны **324** (R = Ph; 2-, 3- и 4-MeC_6H_4; 2-, 3- и 4-ClC_6H_4; 1- и 2-нафтил; 2-фурил) легко реагируют с дибензил- или диметилмалонатом в смеси толуол-H_2O в присутствии Cs_2CO_3 (1 эквив) и хирального межфазного катализатора (*S*,*S*)-**325** (10 мол%) с образованием *N*-Boc-β-аминоэфиров **326** (*Схема 102*) [241].



324 R^1 = Me, Bn **326** (*S*,*S*)-**325**

Схема 102

Во всех случаях соединения **326** были получены с хорошими выходами (83-96%) и высокой энантиоселективностью (*ee* 80-97%) за исключением соединений **326** (R = 2- и 3-ClC_6H_4), для которых *ee* составил 52 и 59%, соответственно. Снижение энантиоселективности в этих случаях объясняется слабым взаимодействием субстрата с хиральным катализатором из-за стерических затруднений. В некоторых случаях энантиоселективность реакции удавалось повысить, варьируя соотношение толуола и H_2O.

Запатентован ряд хиральных хининовых катализаторов, в присутствии которых

бензилмалонат реагирует с *N*-Boc-аминосульфонами, полученными из ароматических, алифатических и гетероароматических альдегидов, с образованием соответствующих продуктов с *ee* не ниже 80% [242].

Изучена каталитическая асимметрическая реакция различных α-амидосульфонов **327** (PG = Boc, Cbz) с сульфонилацетатами **328** и **329** (1.5 эквив). Реакцию проводили в толуоле в присутствии 50% водного K_3PO_4 (5 эквив для **328**, 2.5 эквив для **329**) и хирального хининового катализатора **330** (Ar^2 = 2,6-$F_2C_6H_3$, X = Br) или **331** (Ar^2 = 2-$O_2NC_6H_4$, X = Cl) (5 мол%) при -30°C в течение 16-60 ч (*Схема 103*) [243].

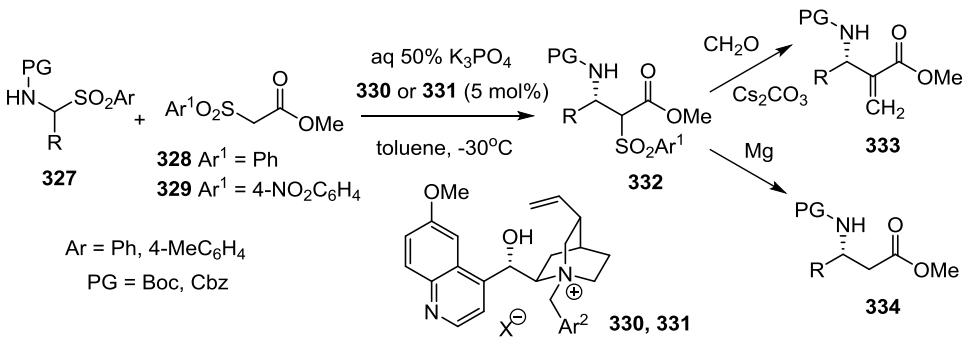


Схема 103

Полученные технические продукты **332** восстанавливали действием Mg в MeOH с образованием *N*-Boc- или *N*-Cbz-защищенных β-аминоэфиров **334** (выходы 62-84%, *ee* 77-92%). Соединения **332** реагируют с водным CH_2O в присутствии Cs_2CO_3 в ДМФА, давая β-амидоэфиры **333** (выходы 63-91%, *ee* 78-94). С использованием описанных методик продукты **333** и **334** также были получены из легко енолизирующихся иминов, образующихся из сульфонов с линейными неразветвленными радикалами [PG = Boc, R = $(CH_2)_2$Ph, Me, C_6H_{13} и PG = Cbz, R = $(CH_2)_2$Ph, *i*-Bu, C_5H_{11}]. В реакциях также были использованы *N*-Boc-аминосульфоны (R = *i*-Pr, *c*-C_6H_{11}, Ph, 2-нафтил, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4) и *N*-Cbz-аминосульфон (R = 2-BrC_6H_4), из которого удалось получить только аддукт **333**.

α-Тозилзамещенные фенилкарбаматы **335** (R = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$) были получены с выходами 91-94% конденсацией фенилкарбамата, *n*-толуолсульфиновой кислоты и ароматических альдегидов в H_2O при 70°C в течение 10 ч. Карбаматы **335** реагируют с Na-енолятами β-оксоэфиров (R^1 = Me, Ph) в MeCN (20°C, 4-6 ч), давая *N*-(β-оксоалкил)карбаматы **336** с выходами 74-93% (*Схема 104*). Соединения **336** были использованы для получения соответствующих мочевин (водный NH_3, MeCN, 20°C) [244].

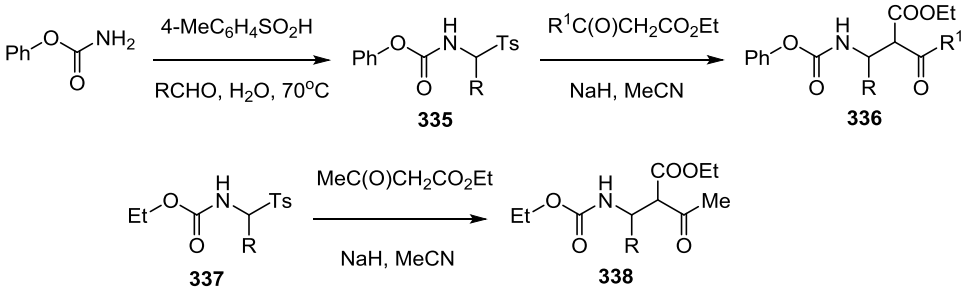


Схема 104

Аналогично протекает реакция этилкарбаматов **337** (R = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 3-$NO_2C_6H_4$) с Na-енолятом ацетоуксусного эфира (MeCN, 20°C) с образованием соединений **338** (44-75%). Соединение **338** (R = Ph) было получено также реакцией этилкарбамата, бензальдегида и ацетоуксусного эфира в кипящем EtOH в присутствии HCl, при этом выход продукта снизился с 75% до 28% [245].

Гидрохлориды β-аминокетонов **341** синтезировали с использованием реакции α-амидосульфонов **339** (R = H, Me, Et, Pr, *i*-Pr, Ph 4-$MeOC_6H_4$) с *трет*-бутилацетоацетатом в присутствии NaH (2 эквив) в ТГФ при комнатной температуре в течение 2 ч. β-Оксоалкил-карбаматы **340** были выделены в спектрально чистом виде с выходами 94-99%. Кипячение соединений **340** в 10% водной HCl в течение 2 ч протекает со снятием Boc-защиты и декарбоксилированием с образованием гидрохлоридов **341** (65-95%) (*Схема 105*) [246].

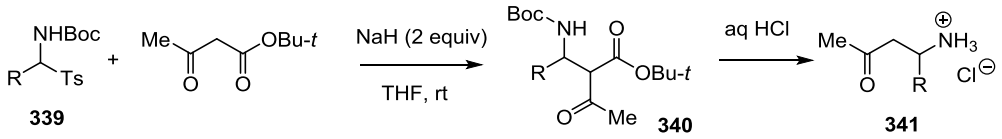


Схема 105

α-Амидосульфоны **342** (R = арил, гетероарил и алкил) реагируют с 1,3-дикарбонильными соединениями (в том числе с ацетоуксусным эфиром, малоновым эфиром, ацетилацетоном) в присутствии цинхонина **343** (10 мол%), водного Na_2CO_3 и NaCl в CH_2Cl_2 при -15°C. В результате с высокой энантиоселективностью и выходами образуются продукты присоединения соответствующих *C*-нуклеофилов к генерируемым *in situ* ацилиминам − соединения **345** (*Схема 106*) [247].

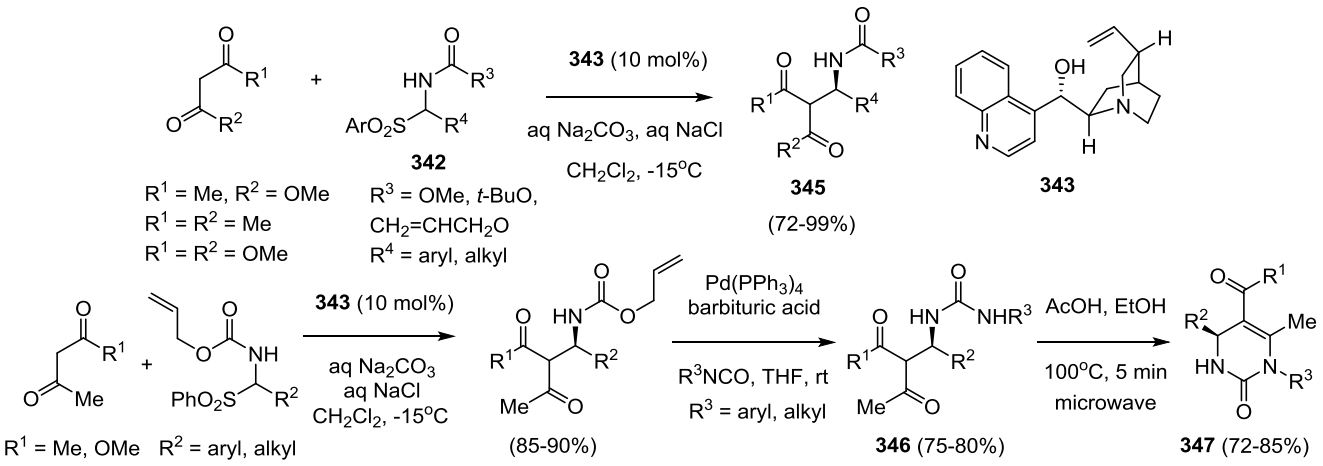


Схема 106

Полученные продукты, имеющие аллилкарбаматный фрагмент, были использованы для синтеза энантиомерно чистых тетрагидропиримидинов **347** (*er* >95:5). Для этого на них действовали каталитическим количеством $Pd(PPh_3)_4$ и диметилбарбитуровой кислотой в присутствии изоцианата, в результате чего с выходами 75-88% были получены мочевины **346.**

Замыкание пиримидинового цикла протекает в EtOH в присутствии AcOH при облучении микроволнами с выходами 72-85%. Таким образом синтезировали библиотеку, включающую 110 пиримидинов [247]. Синтез метилового эфира (*S*)-1-бензил-6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидинкарбоновой кислоты согласно описанной выше последовательности реакций был проверен и описан в подробностях, начиная с получения аллилкарбамата из аллилхлорформиата [248]. Было запатентовано использование хиральных катализаторов (цинхонина и его производных) для проведения энантиоселективной реакции *N*-(арилсульфонил)-метилкарбаматов или заранее полученных из них ацилиминов с соединениями имеющими активированную метиленовую группу (1,3-дикарбонильные соединения, нитрометан и т.д.) [249]. С использованием описанного метода энантиоселективно был получен функционализированный тетрагидропиримидинон SNAP-7941, который является мощным антагонистом рецептора меланина. Тетрагидропиримидиновую часть SNAP-7941 синтезировали альтернативным способом трехкомпонентной конденсацией мочевины (1 эквив), 3,4-$F_2C_6H_3CHO$ (2 эквив) в присутствии BINOL-производного фосфорной кислоты (10 мол%) в CH_2Cl_2 (20°C, 2 ч) с последующим действием ацетоуксусного эфира (5 эквив) (20°C, 6 суток). В оптимизированных условиях после очистки с использованием флэш-хроматографии продукт был получен с выходом 96% и *er* 94.5:5.5 [250].

N-Boc-α-аминосульфоны **348** (PG = Boc, R^1 = 2-нафтил, Ph, 4-ClC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$) реагируют с пропаналом (R = Me) (3 эквив) в присутствии KF (5 эквив) и (*S*)-пролина (20 мол%) в $CHCl_3$ (20°C, 16 ч) с образованием β-амидоальдегидов **349** с выходами 67-92% и высокой *син*-диастереоселективностью (*dr* ≥ 89:11) и энантиоселективностью (*ee* ≥ 99%) (*Схема 107*) [251].

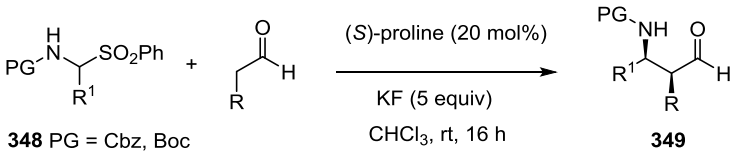


Схема 107

При использовании *N*-Cbz-аминосульфонов **348** (PG = Cbz, R^1 = 2-нафтил, Ph) диастереоселективность реакции снижается с 91:9 до 80:20 (R^1 = Ph) или с 91:9 до 75:25 (R^1 = 2-нафтил), энантиоселективность практически не меняется (*ee* 98-99%), выход при R^1 = 2-нафтил снижается с 84 до 59%, а при R^1 = Ph – увеличивается с 67 до 83%. На примере сульфона **348** (PG = Boc, R^1 = Ph) показано, что диастереоселективность его реакции с бутаналем или изомасляным альдегидом изменяется несущественно (*dr* 91:9 и 95:5, соответственно), а энантиоселективность остается высокой (*ee* 99%). На примере сульфона **348** (PG = Boc, R^1 = 2-нафтил) установлено, что основание и растворитель оказывают сильное влияние на диастерео- и энантиоселективность реакции, при использовании вместо KF других оснований (K_2CO_3, K_3PO_4, NaF) в $CHCl_3$ *dr* не превышало 67:33, с Cs_2CO_3 реакция не идет; под действием KF в ДМФА *dr* составило 50:50 (*ee* 36%), в CH_2Cl_2 – 83:17 (*ee* 99%) [251].

Проверены и описаны в деталях методика получения *N*-Boc-аминосульфона **348** (R^1 = Ph) из

бензальдегида, *трет*-бутилкарбамата и бензолсульфината натрия (ТГФ-H_2O, HCOOH, 18 ч, 20°C), методика превращения этого сульфона в соответствующий ацилимин (K_2CO_3, ТГФ, кипячение, 15 ч) и методика его реакции с пропаналем [(*S*)-пролин (20 мол%), MeCN, 0°C, 12 ч], приводящей к образованию (1*S*,2*S*)-**349** (выход 87%, ee > 99%; R = Me, R^1 = Ph, PG = Boc) [252].

В работах [253, 254] показано, что при взаимодействии *N*-Boc-защищенного α-аминосульфона **350** с альдегидами (2 эквив) (R = Bn, Me, *i*-Pr) в присутствии KF (5 эквив) и хирального катализатора **A** (5 мол%) в $CHCl_3$ при комнатной температуре в течение 24 ч образуются β-формилзамещенные аминокислоты **352** с выходами 65-78% и с высокой энантиоселективностью (*ee* 94-96%) (*Схема 108*). Аналогично реагирует *N*-Cbz-аминосульфон **351** с альдегидами (R = Et, Bn, C_4H_9, *i*-Pr) с образованием *N*-Cbz-защищенных аминокислот **352** (выходы 85-96%, *ee* 92-98%), при использовании уксусного альдегида выход продукта снижается до 39%, а *ee* – до 15%.

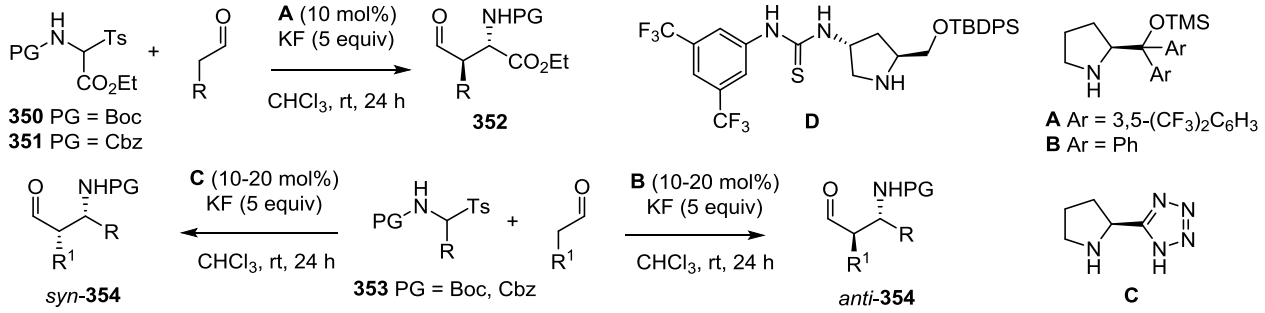


Схема 108

Реакция пропаналя с *N*-Cbz- или *N*-Boc-фенилиминами, образовавшимися из соответствующих сульфонов **353** (R = Ph) под действием KF (5 эквив), в присутствии катализатора **A** (20 мол%) ($CHCl_3$, 30°C, 4 суток) протекает *анти*-диастереоселективно, в результате чего были получены соединения **354** (R = Ph, R^1 = Me) с выходами 94% (*dr* 6.2:1, *ee* 94%) и 87% (*dr* 11.5:1, *ee* 98%), соответственно [254]. При катализе стерически менее затрудненным катализатором **B** (10 мол%) реакция **353** (PG = Boc, R = Ph) с пропаналем завершается в течение 24 ч при комнатной температуре с образованием продукта **354** с выходом 95% [*ee* 94%, *dr* (*анти*/*син*) 5.2:1]. Сульфон **353** (PG = Boc, R = Ph) в присутствии катализатора **B** (10-20 мол%) и KF (5 эквив) ($CHCl_3$, 20°C, 24 ч) *анти*-диастереоселективно реагирует с другими альдегидами (R^1 = Bu, Bn, *i*-Pr – 2 эквивалента; R^1 = H – 5 эквивалентов), давая **354** (64-95%, *ee* 64-96%), при замене катализатора **B** на **A** (20 мол%) выход продукта снижается с 64 до 31%, а *ee* повышается с 64 до 77%. В аналогичных условиях ароматические имины, полученные *in situ* из амидосульфонов **353** (PG = Boc, R = 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, 2-тиенил, 2-пиридил; PG = Cbz, R = 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$) реагируют с изомасляным альдегидом (R^1 = *i*-Pr) с образованием ароматических *N*-Boc-защищенных *анти*-β-аминоальдегидов **354** (выходы 27-82%, *ee* 84-99%). С использованием катализатора **C** (10-20 мол%) из тех же самых исходных соединений с высокой энантиоселективностью были получены *син*-β-аминоальдегиды **354** (выходы 16-89%, *ee* 84-99%) [254].

В работе [255] описана реакция сульфонов **353** (PG = Cbz; R = 4- и 2-$MeOC_6H_4$, 4- и 2-

MeC_6H_4, Ph, 4-ClC_6H_4, 4-, 3- и 2-BrC_6H_4, 2-нафтил, 2-фурил, 2-тиенил и PG = Boc, R = 2-$MeOC_6H_4$, 4-MeC_6H_4, Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, 2-$CF_3C_6H_4$) с альдегидами (R^1 = *i*-Pr, Me, Et, Bu) в присутствии KF (5 эквив) и хирального катализатора на основе тиомочевины **D** (5 мол%) ($CHCl_3$, 0°C), приводящая к образованию *анти*-**354** (25 примеров) с выходами 70-98% с высокой диастерео- (*анти*/*син* не ниже 85:15) и энантиоселективностью (*ee* 92-99%). В целом, при использовании катализатора **D** получены лучшие результаты (выход, диастереоселективность и энантиоселективность) по сравнению с **B**.

Хиральный Ni(II) комплекс (*S*)-**355** использовался в качестве нуклеофила в реакции с различными *N*-Boc-аминосульфонами **356** в присутствии DBU (1.2 эквив) (*Схема 109*) [256].

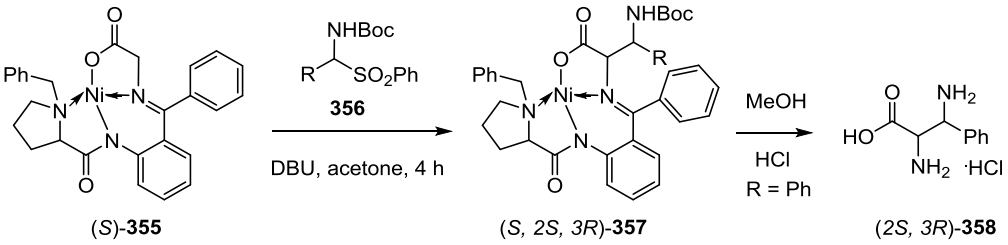


Схема 109

Реакцию проводили в ацетоне при комнатной температуре в течение 4 ч. Один эквивалент DBU расходовался на образование ацилимина из сульфона. Снижение температуры реакции приводит к улучшению ее диастереоселективности. С сульфонами **356**, имеющими арильный заместитель (R = Ph; 2-, 3- и 4-MeC_6H_4; 4-$MeOC_6H_4$; 4-$NO_2C_6H_4$; 4-FC_6H_4; 4-ClC_6H_4; 4-BrC_6H_4; 2-фурил; 3-тиенил; 2-нафтил; 2-хинолинил), продукты амидоалкилирования (*S*,2*S*,3*R*)-**357** были получены с выходами 90-94% и *de* 73-99%. В случае сульфонов **356** с алкильными заместителями (R = Et, *i*-Pr, c-C_6H_{11}) выходы продуктов существенно снижались (16-25%, *de* 77-99%). В аналогичных условиях с похожими выходами и *de* из (*R*)-**355** и сульфонов **356** были получены (*R*,2*R*,3*S*)-**357**. Разложение соединения (*S*,2*S*,3*R*)-**357** (R = Ph) протекает при кипячении в MeOH/6 N HCl и с выходом 96% приводит к образованию гидрохлорида 2,3-диамино-3-фенилпропановой кислоты (*S*,2*S*,3*R*)-**358**·HCl.

В работе [257] описан метод введения фторвинильной группы в α-положение замещенных *трет*-бутил- или бензилкарбаматов. Метод основан на реакции α-фтор-β-кетобензотиазол-сульфона **360** с α-тозилзамещенными карбаматами **359** (2 эквив; PG = Cbz, R = 4-MeC_6H_4, Me, Me_2CH, Me_2CHCH_2, CH_2CH_2SMe; PG = Boc, R = Me_2CHCH_2), приводящей к образованию соединений **361**, которые без выделения подвергались стереоселективному восстановлению до Z- или *E*-изомеров **362** (8 примеров) (*Схема 110*).

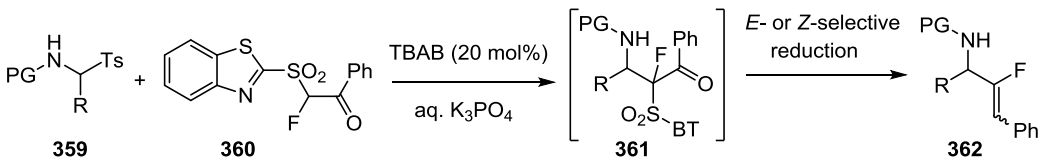


Схема 110

Присоединение **360** к имину, образующемуся из сульфона **359** под действием основания (конц. водный раствор K_3PO_4), происходит в условиях межфазового переноса (CH_2Cl_2, 20 мол% тетрабутиламмоний бромид, 20°C). При использовании вместо TBAT хирального катализатора **330** с последующим стереоселективным восстановлением полученных **361** были синтезированы энантиомерно обогащенные *E*-**362** (R = CH_2CHMe, PG = Cbz) и *Z*-**362** (R = 4-MeC_6H_4, PG = Cbz).

Гуанидин-содержащий амидоалкилирующий реагент **363** использовался в синтезе производного 4-гидроксигексагидропиримидин-2-имина **364** [109] (*Схема 111*). Сульфон **363** был получен реакцией бензальдегида (1 эквив), *n*-толуолсульфиновой кислоты (1 эквив) и циангуанидина (1 эквив) в воде в течение 7 дней. Отфильтрованный осадок, выпавший из реакционной массы, представлял собой смесь сульфона **363** и сульфиновой кислоты в соотношении 49:51. Для удаления сульфиновой кислоты из продукта смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, при этом выход сульфона **363** составил 28%.

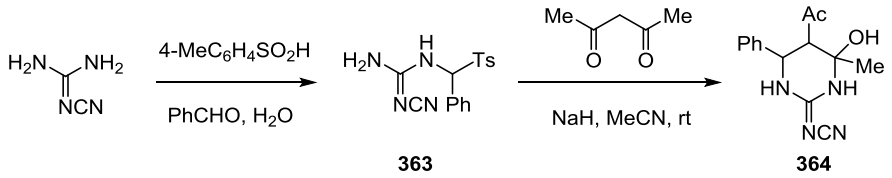


Схема 111

Сульфон **363** взаимодействует с Na-енолятом ацетилацетона в MeCN (20°C, 7.5 ч) с образованием гидроксипиримидина **364** с выходом 84% в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 92:8.

N-(Метилол)тиомочевина реагирует с *n*-толуолсульфиновой кислотой в воде при комнатной температуре, давая сульфон **365** с выходом 94%, тозильная группа в котором легко замещается под действием Na-енолятов β-оксоэфиров или 1,3-дикетонов, полученных при действии NaH на соответствующие CH-кислоты, в MeCN при комнатной температуре (*Схема 112*) [12, 258].

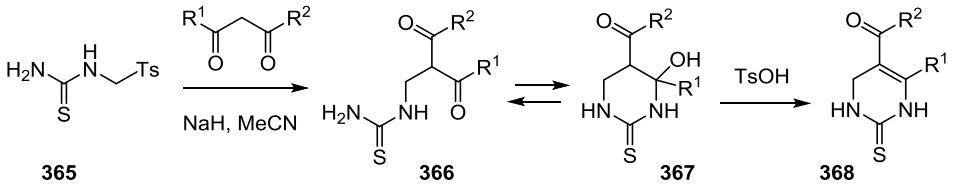


Схема 112

Образующиеся (3-оксоалкил)тиомочевины **366** самопроизвольно циклизуются в 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы **367** (R^1 = R^2 = Me; R^1 = Me, R^2 = Ph; R^1 = Me, R^2 = CO_2Et; R^1 = Ph, R^2 = CO_2Et), которые были выделены с выходами 49-91%. Дегидратацией соединений **367** в присутствии TsOH (EtOH, кипячение, 1 ч) синтезировали труднодоступные 5-функционально замещенные 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионы **368** с высокими выходами.

Аналогично при использовании замещенных *N*-(тозилметил)тиомочевин **369** и (X = S, R = Et, Ph) этиловых эфиров β-оксокислот был осуществлен синтез этиловых эфиров 2-тиоксо-

гексагидро- и 2-тиоксотетрагидропиримидин-5-карбоновых кислот **370** и **371** (X = S, R^2 = OEt) (*Схема 113*) [13].

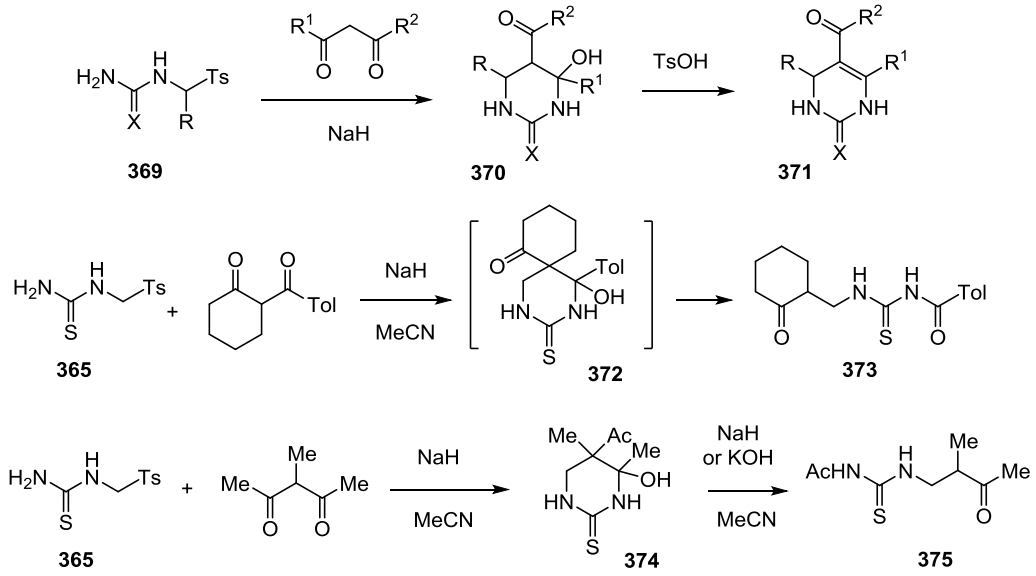


Схема 113

В работе [15] описан удобный метод синтеза 5-функционально замещенных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов/онов **371** (X = S, O) с высокими выходами, заключающийся в реакции соответствующих сульфонов **369** с енолятами 1,3-дикетонов или β-оксоэфиров (EtOH, 20°C) с последующей дегидратацией образующихся гидроксипиримидинов **370** без их выделения путем добавления к реакционным массам *n*-толуолсульфокислоты (EtOH, кипячение) (*Схема 113*).

Основным продуктом реакции сульфона **365** и натриевого енолята 2-(4-метилбензоил)-циклогексанона (1 эквив) в сухом MeCN при комнатной температуре является *N*-(4-метилбензоил)-*N'*-[(2-оксоциклогексил)метил]тиомочевина **373** (*Схема 113*) [259]. Предполагается, что первоначально образовавшийся при амидоалкилировании гидроксипиримидин **372** в основных условиях реакции подвергается депротонированию с последующим разрывом связи C-C в пиримидиновом кольце по типу реакции ретро-Кляйзена. Аналогичная реакция была описана в работе [260]. Продуктом взаимодействия тозилтимочевины **365** и Na-енолята 3-метилпентан-2,4-диона в сухом MeCN при комнатной температуре является *N*-ацетил-*N'*-(2-метил-3-оксобут-1-ил)тиомочевина **375**, которая была выделена с выходом 52%. Это соединение было независимо получено при действии на гидроксипиримидин **374** каталитическим количеством NaH или KOH в MeCN (*Схема 113*).

Неожиданная реакция обнаружена при изучении амидоалкилирования Na-енолята димедона **376** сульфоном **365** в MeCN (Схема 114) [261]. В этом случае, вместо ожидаемого 8a-гидрокси-7,7-диметил-2-тиоксопергидрохиназолин-5-она образуется метилен-бис-димедон **378**. При комнатной температуре реакция протекает очень медленно (выход **378** составил 44% через 46 дней), но при кипячении ускоряется и через 4 ч соединение **378** было выделено с выходом 86%.

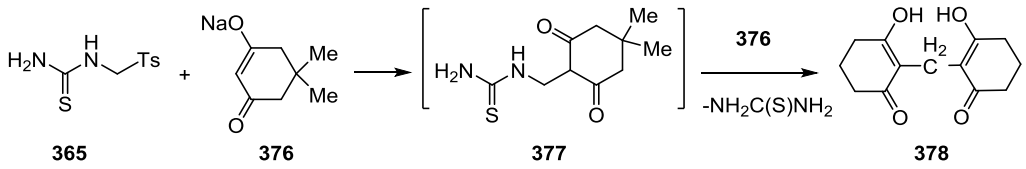


Схема 114

Полученный результат объясняется низкой скоростью гетероциклизации интермедиата **377** в пергидрохиназолин **3** по сравнению со скоростью его енолизации. Образовавшееся енольное производное из-за низкой электрофильности карбонильной группы не циклизуется, а вступает в реакцию со второй молекулой енолята **376** с образованием метилен-бис-димедона **378** и тиомочевины.

Сульфон **365** реагирует с Na-енолятом фенилсульфонилацетофенона, полученным действием NaH в сухом MeCN на соответствующую CH-кислоту, при комнатной температуре (6 ч) с образованием 3-оксоалкилтиомочевины **379** (выход 100%), которая не циклизуется в гидроксипиримидин как в растворах (данные ЯМР), так и в твердой фазе (данные ИК). При кипячении тиомочевины **379** в MeCN в течение 2.5 ч в присутствии TsOH (0.5 эквив) идет гетероциклизация/дегидратация с образованием тетрагидропиримидина **380**, который при охлаждении выпадает из реакционной массы и был выделен фильтрованием с выходом 81% (*Схема 115*) [262].

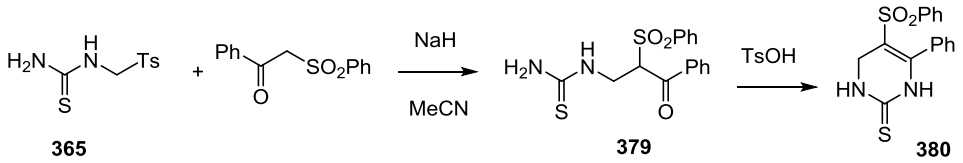


Схема 115

Изложенный выше подход к синтезу 5-функционально замещенных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов/онов, основанный на реакции АА енолятов 1,3-дикетонов или β-оксоэфиров с последующей дегидратацией образующихся гидроксипиримидинов, был также применен для получения ряда производных пиримидина с целью изучения их кристаллической и молекулярной структуры [105, 263-265].

Фенилсульфонилзамещенные мочевина **381** и тиомочевина **382** были получены реакцией (тио)мочевины, бензальдегида и фенилсульфиновой кислоты в ДМФА (*Схема 116*) [266]. Для подавления образования продукта *бис*-конденсации в случае мочевины использовался ее пятикратный избыток. Реакцию проводили при комнатной температуре, далее растворитель отгоняли, остаток растирали с водой и отфильтровывали. Выход мочевины **381** составил 89%, тиомочевины **382** – 83%.

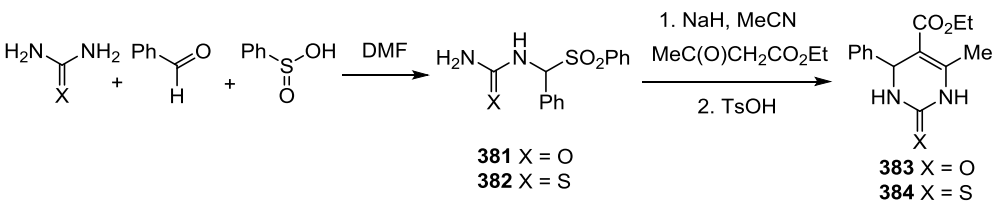


Схема 116

Полученные сульфоны реагируют с енолятом ацетоуксусного эфира, для генерирования которого использовались NaH в MeCN, *t*-BuOK в ДМСО или KOH в EtOH. Далее в реакционную массу добавляли TsOH и получали тетрагидропиримидины **383** и **384**. В этом методе также использовалась сульфиновая кислота, закрепленная на носителе. Реакции проводили со следующими альдегидами: бензальдегид, пропаналь, коричный альдегид, фурфурол и 2,4-диметоксибензальдегид; CH-кислотами: 2-оксобутановая и 2-оксо-3-фенилпропановая кислоты и их этиловые эфиры (депротонирование пирролидином в ТГФ), а также ацетоуксусный эфир и ацетилацетон (депротонирование KOH в EtOH). С использованием твердофазного метода получено 14 тетрагидропиримидин-2-тионов/онов с выходами 20-40%.

Изучена асимметрическая реакция формального [2+3] циклоприсоединения, в которой в качестве предшественников нитронов использовались *N*-гидрокси-α-аминосульфоны, имеющие *N*-Boc-защиту **385** [R = $PhCH_2CH_2$, Me, Et, $Me(CH_2)_3$, $Me(CH_2)_5$, *i*-Bu, *i*-Pr, *c*-C_5H_9, *c*-C_6H_{11}, Bn, Ph, 4-BrC_6H_4] или *N*-Cbz-защиту **386** (R = *i*-Bu, *i*-Pr, *c*-C_6H_{11}, *c*-C_5H_9), а в качестве формальных анионных диполярофилов − глутаконаты **387** (в основном $R^1 = R^2$ = Me) (*Схема 116*) [267].

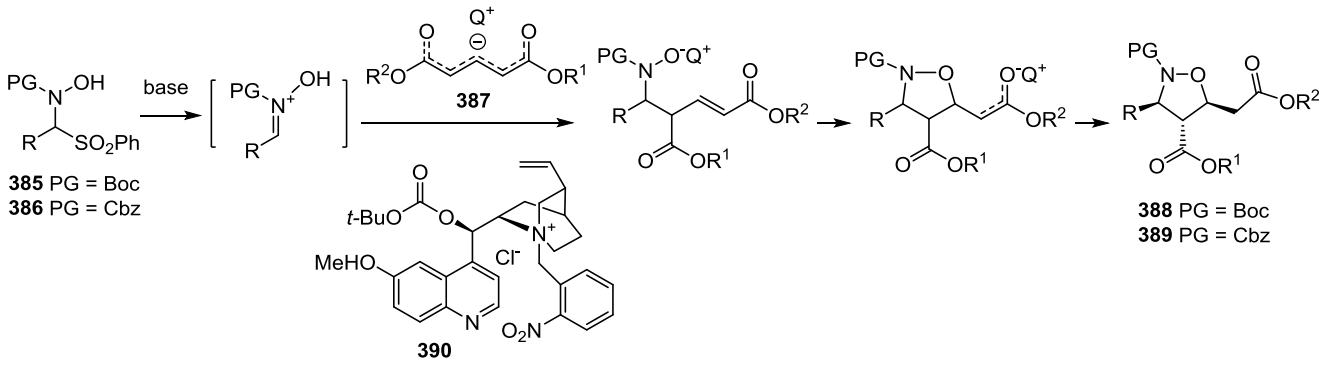


Схема 117

N-Карбамоилнитроны образовывались *in situ* и вступали в энантиоселективную реакцию присоединения с хиральным енолятом с образованием анионного аддукта, который внутримолекулярно циклизовался, давая изоксазолидины **388** и **389**. Реакцию проводили в смеси толуол-CH_2Cl_2 при -30°C и использованием водного K_2CO_3 в качестве основания. Катализ осуществлялся действием производных хининовых алкалоидов (Q^+, **390**, 10 мол%), использование квази-энантиомеров катализатора позволяет получать противоположные энантиомеры продукта (*ee* 60-99%). Для повышения растворимости сульфона в смеси использовался TBME. Реакция сильно замедляется или даже не идет при увеличении стерического объема радикалов R^1 и R^2 в глутаконате **387**. Выходы продуктов **388** составили 63-99%, **389** – 60-99%.

α-Фенилсульфонилзамещенные *трет*-бутилкарбаматы **391** (R = Ph, 4-FC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 2- и 3-ClC_6H_4, 2-тиенил, 2-нафтил) реагируют с α,α-дицианоолефинами **392** (X = S, O, CH_2), давая продукты замещения сульфонильной группы − соединения **393** (10 примеров). Реакция протекает в толуоле в присутствии K_2CO_3 и межфазного хирального катализатора (коммерчески доступное производное цинхонидина **394**, 20 мол%) при комнатной температуре с выходами 80-92% и энантиомерным избытком не ниже 54% (преобладает а*нти*-изомер) (*Схема 118*) [268].

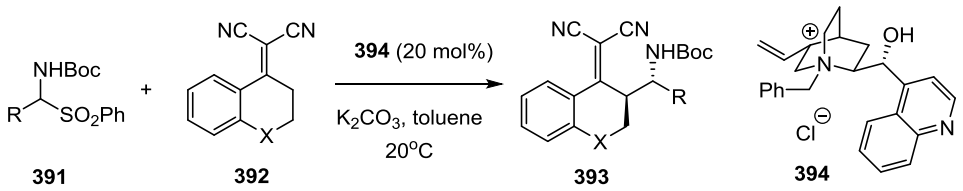


Схема 118

Эту же реакцию проводили без растворителя в присутствии K_2CO_3 и облучении ультразвуком в течение 1.5-2 ч; при этом выходы продуктов **393** (рацемат) составили 80-95% (14 примеров). При использовании других оснований (Na_2CO_3, K_3PO_4, NaOAc, NaOH) выходы продуктов существенно снижались [269].

Различные дицианоалкилидены **395** реагируют с α-амидосульфонами **396** (1.05 эквив) в толуоле в присутствии 50% водного K_3PO_4 и хирального катализатора **398** (3 мол%) при -25°C. При взаимодействии соединения **395a** с сульфонами, полученными из ароматических (R = Ph, 4-BrC_6H_4, 3,4-$Cl_2C_6H_3$, 4-FC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$) и гетероароматических (R = 2-фуранил, 2-тиенил) альдегидов образуются продукты **397** (выходы 87-95%) с высокой диастереоселективностью и *ee* в пределах 77-93% (*Схема 119*) [270].

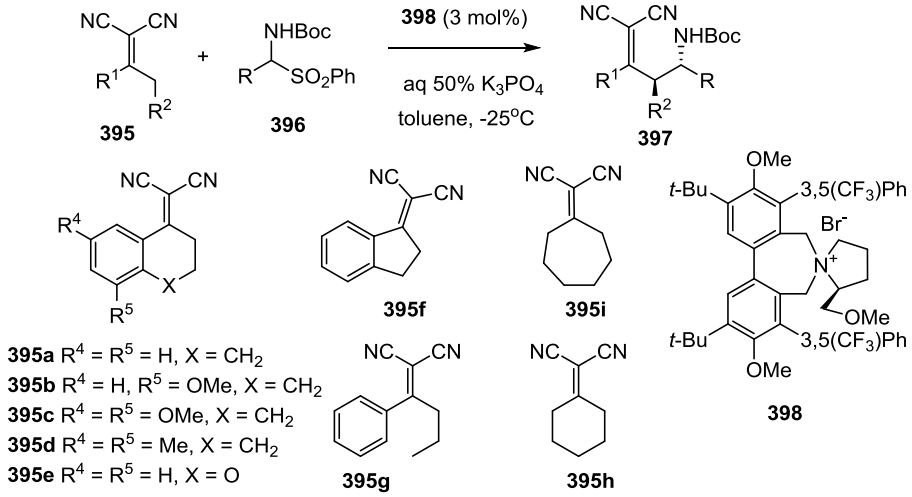


Схема 119

Энантиоселективность реакции с сульфонами **396**, имеющими электроноакцепторные заместители в фенильном кольце была, в основном, выше по сравнению с сульфонами, имеющими электронодонорные заместители. Положение заместителя не оказывало влияния на энантио- и диастереоселективность. Диастереоселективность снижалась в случае сульфонов **396** (R = 2-фуранил, 2-тиенил, 4-$MeOC_6H_4$). В аналогичных условиях проводили реакции соединения **395b** с сульфонами **396** (R = Ph, 4-BrC_6H_4 при температуре 2°C) и **395c-i** с **396** (R = Ph). Хорошие выходы (93-96%) и *ee* (87-93%) были получены в реакциях дицианоалкилиденов, синтезированных из циклических арилкетонов, имеющих заместители в ароматическом фрагменте, и хроманонового производного **395e**. При уменьшении размера насыщенного цикла до пятичленного (**395f**) *ee* реакции составил 83%, а выход понизился до 58%. Более гибкие дицианометилен-производные **395i,h**, полученные из циклогептанона и циклогексанона, также

дают соответствующие продукты амидоалкилирования **397** с выходами 81% (*ee* 89%) и 74% (*ee* 74%), соответственно. В случае нециклического производного **395g** реакция протекает с низкой диастереоселективностью (выход 77%, *ee* 89%, *dr* 10:1) [270].

В работах [271, 272] описана энантиоселективная реакция *N*-Boc α-аминосульфонов **399** (R^2 = Boc; R^1 = H, 5-F, 5-Cl, 5-Br, 5-Me, 3-*t*-Bu, 5- и 3-MeO) с малодинитрилом (1.1 эквив) в присутствии основания (водный Li_2CO_3, 1.2 эквив) и хирального катализатора **401** (10 мол%) в CH_2Cl_2 при 0°C, приводящая к образованию 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилов **400** (*Схема 120*). Аналогично реагирует *N*-Cbz сульфон **399** (R^2 = Cbz, R^1 = H). Реакция протекает через промежуточное образование ацилиминов. Выходы продуктов **400** составляют 81-94%, *ee* находится в пределах 74-89%.

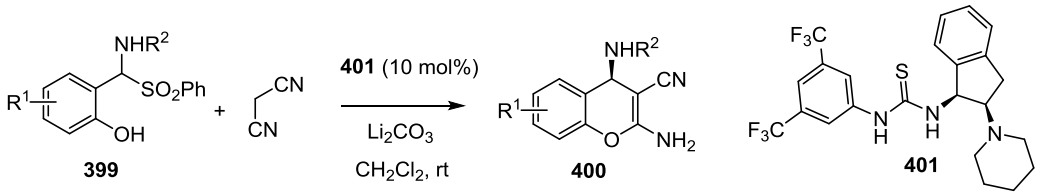


Схема 120

Сульфоны **402** реагируют с литиированными нитрилами **403** (2 эквив) в ТГФ (-78°C, 30 мин) с образованием α-аминонитрилов **404** (*Схема 121*) [273].

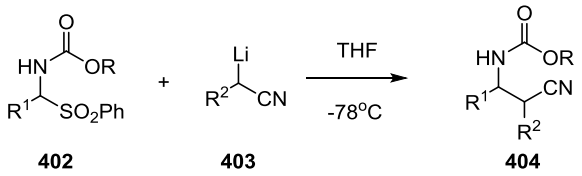


Схема 121

Литиирование ацетонитрила (R^2 = H) и арилацетонитрилов (R^2 = Ph, 2-$MeOC_6H_4$, 2-нафтил) проводилось с использованием LDA или *n*-BuLi (ТГФ, -78°C, 30 мин). С этилнитрилом (R^2 = Me) и *N*-(1-цианоэтил)пирролидином (R^2 = 2-пирролидиноэтил) лучшие результаты были получены при использовании LDA, поскольку с *н*-BuLi при -78°C литиирование до конца не доходило. Выходы α-аминонитрилов **404**, полученных из ацетонитрила (R^2 = H; R = Bn, R^1 = CH_2CH_2Ph; R = *t*-Bu, R^1 = CH_2CH_2Ph) (70 и 91%) и арилацетонитрилов (R^2 = Ph; R = Bn, R^1 = *c*-C_6H_{11}, CH_2CH_2Ph, *i*-Bu; R = *t*-Bu, R^1 = *c*-C_6H_{11}, *i*-Bu, Ph; R^2 = 2-$MeOC_6H_4$, R = Bn, R^1 = CH_2CH_2Ph, *i*-Bu; R^2 = 2-нафтил, R = Bn, R^1 = Ph) (62-95%), в основном, были выше по сравнению с выходами α-аминонитрилов **404**, полученными в реакциях с алканнитрилами [R^2 = Me, R = Bn, R^1 = Ph (60%); R^2 = R^2 = 2-пирролидиноэтил, R = Bn, R^1 = CH_2CH_2Ph) (60%)]. Реакция протекает диастереоселективно с преобладанием в образовавшейся смеси *син*-изомера (60-95%).

Запатентован [274] метод получения хинолоновых производных, обладающих антибактериальными свойствами, которые, в частности, могут содержать в седьмом положении пирролидиновый фрагмент. Для синтеза одного из функционализированных пирролидиновых

фрагментов была использована трехкомпонентная конденсация *N*-Boc-(3-формил)пирролидина с *трет*-бутилкарбаматом и бензолсульфинатом натрия (MeOH-H_2O, HCOOH; 60°C в течение 2 ч, затем при 20°C в течение 7 дней) с образованием соответствующего сульфона (39%), который далее реагировал с 2-цианопропаном в присутствии LDA (ТГФ, -78°C, 7 ч). В результате был получен *трет*-бутил 3-(1-*трет*-бутоксикарбониламино-2-циано-2,2-диметилэтил)пирролидин-1-карбоксилат с выходом 91%, который использовался в дальнейших превращениях.

Запатентован [275] метод синтеза 5-амино-4-гидроксипентоиламидов, которые ингибируют репликацию ВИЧ. Для получения их предшественников в том числе была использована реакция *N*-Boc-аминосульфона с литиированным 2(5*H*)-фураноном (ТГФ, -78°C, 20 мин). Литиирование проводили при действии LDA на 2(5*H*)-фуранон (ТГФ, -78°C, 20 мин), продукт был выделен с выходом 58%. Исходный сульфон был получен реакцией (4-бромфенил)уксусного альдегида (раствор в CH_2Cl_2) с *трет*-бутилкарбаматом и бензолсульфинатом натрия [MeOH-H_2O (1:2), HCOOH, 40°C, 24 ч] с выходом 72%.

α-Хлор-*N*-сульфинилимидат (R_s)-**406** (1.8 эквив) реагирует с сульфоном **405** в присутствии LiHDMS (1.8 эквив) в ТГФ при -78°C в течение 45 мин с образованием *N*-Boc-защищенного α-хлор-β-аминосульфинилимидата (R_s,*R*,*R*)-**407** (*Схема 122*) [276].

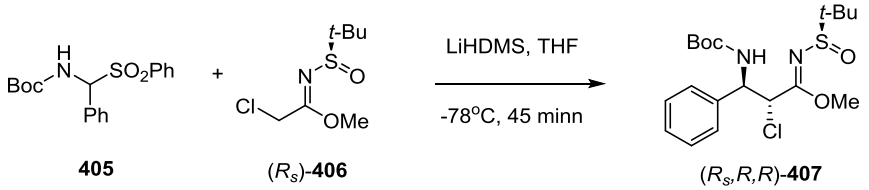


Схема 122

Соединение (R_s,*R*,*R*)-**407** было выделено с использованием флэш-хроматографии с выходом 91% и содержало 5% неотделившегося изомера (R_s,*S*,*S*)-**407** (*de* 90%). Производное (R_s,*R*,*R*)-**407** является исходным для получения хиральных β-аминоамидов, β-аминоэфиров и 4,5-дизамещенных оксазолидин-2-онов.

В работе [277] показано, что при взаимодействии амидосульфона **408** с соединением **409** в присутствии NaH в ТГФ в течение 2-3 ч образуется продукт амидоалкилирования **410** с выходом 81% (*Схема 123*). Это соединение является промежуточным в синтезе оксазолового аналога тубулизина U (более цитотоксичный, чем тиазол-содержащее природное соединение).

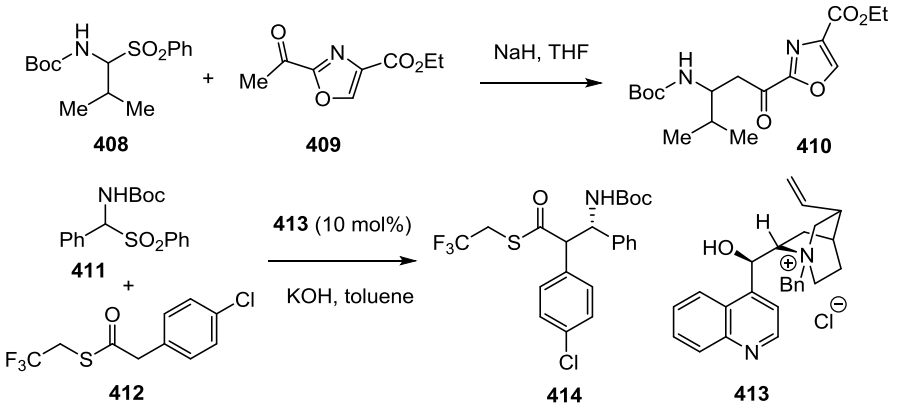


Схема 123

N-Boc-имин, полученный *in situ* из сульфона **411**, реагирует с трифторэтилтиоэфиром **412** в присутствии КОН (5 эквив) и хирального хининового межфазного катализатора **413** (10 мол%) в толуоле (-45°С, 6 ч). При этом с выходом 79% и умеренной диастереоселективностью (*син*/*анти* = 18:82) и энантиоселективностью (*ee* 45%) было выделено соединение **414** (*Схема 123*) [277].

Разработан энантиоселективный метод синтеза *N*-Boc-защищенных β-цианоаминов, основанный на реакции сульфонов **415** (R = Ph; 4- и 2-MeC_6H_4; 4-$MeOC_6H_4$; 4-ClC_6H_4; 1-нафтил) с 2-(фенилсульфонил)ацетонитрилом **416** (1.3 эквив) в присутствии $CsOH·H_2O$ (1.3 эквив) и хирального межфазного катализатора **417** (20 мол%) (*Схема 124*) [279]. Реакция протекает в смеси толуол/CH_2Cl_2 (9:1) при -70°С в течение 60 ч. После окончания реакции, продукт выделяли экстракцией и без очистки подвергали десульфуризации под действием Mg в MeOH. В результате с выходами 65-85% и *ee* 55-76% были получены *N*-Boc-защищенные β-цианоамины **418**.

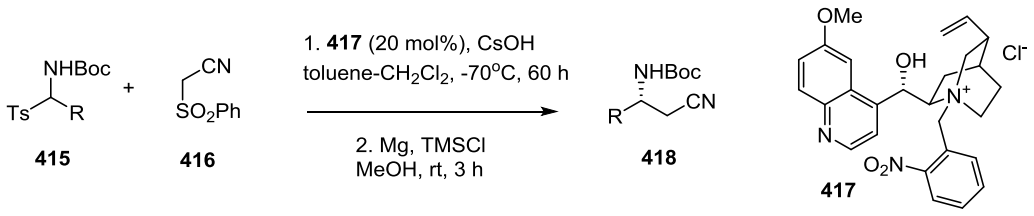


Схема 124

На примере сульфона **415** (R = Ph) было показано, что реакция протекает и в отсутствие хирального межфазного катализатора при -50°С. Это свидетельствует о том, что Cs-соль соединения **416** легко переносится в органическую фазу даже при пониженных температурах и реагирует с **415** с образованием рацемической смеси **418**, что объясняет относительно невысокую энантиоселективность реакции.

В работе [280] изучена реакция ароматических (R = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-MeC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, 1-нафтил) и гетероароматических (R = 2-фурил) *N*-Boc-иминов, генерированные *in situ* из сульфонов **419** (2 эквив), с основанием Шиффа метилового эфира глицина **420** (1 эквив) в присутствии насыщенного водного раствора Na_2CO_3 и хирального хининового межфазного катализатора **421**, содержащего фрагмент тиомочевины (10 мол%). Реакция протекает в трифторметилтолуоле при 4°С в течение 14 ч и далее при комнатной температуре в течение 28-48 ч. В результате с выходами 73-98% и *ee* не ниже 94% были выделены α,β-диаминоэфиры **422**. При наличии в фенильном кольце сульфона **419** электронодонорных заместителей скорость реакции возрастала. Независимо от структуры радикала в имине все продукты были получены в виде единственного диастереомера (*Схема 125*).

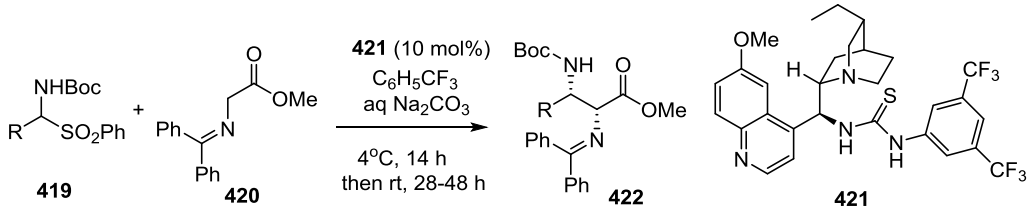


Схема 125

α-Фенилсульфонилзамещенные бензилкарбаматы **423** (PG =Cbz; R = Ph; 4-FC_6H_4; 4-BrC_6H_4; 4-, 3- и 2-ClC_6H_4; 4- и 3-MeC_6H_4; 4-$MeOC_6H_4$; 4-$CNOC_6H_4$; 4-$CF_3C_6H_4$; 2-нафтил; 2- и 3-фурил; 2- и 3-тиенил; 1,3-бензодиоксол-5-ил) и *трет*-бутилкарбаматы **423** (PG =Boc; R = Ph; 4-FC_6H_4; 4-ClC_6H_4; 2-нафтил; 1,3-бензодиоксол-5-ил) в условиях межфазного катализа реагируют с фосфонатом **424** (*Схема 126*) [281]. Сульфоны **423** используются в качестве предшественников ацилиминов. Изучен набор хиральных катализаторов реакции, среди которых **425** (20 мол%) показал наибольшие величины *ee*. В качестве основания использовался водный раствор K_2CO_3, реакцию проводили в толуоле при 0°C.

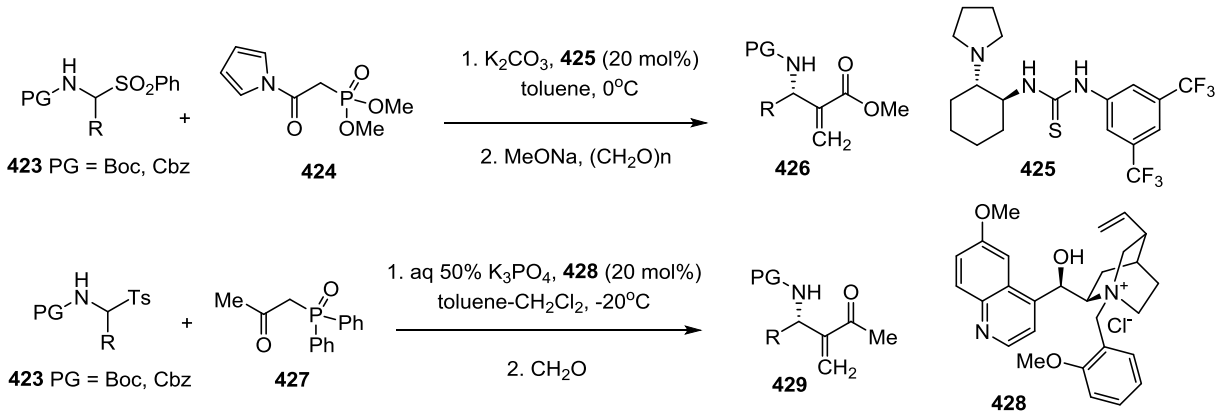


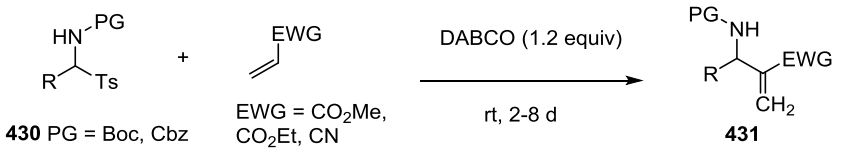
Схема 126

Промежуточные продукты замещения фенилсульфонильной группы в карбаматах **423** не выделяли, а обрабатывали реакционную массу параформом и MeONa. В результате *N*-ацил пиррольная группа превращалась в карбоксиметильную, а под действием параформа протекала олефинизация с образованием соединений **426**. Показано, что в реакциях с *N*-Cbz-сульфонами *ee* продуктов **426** выше, чем в аналогичных реакциях *N*-Boc-сульфонов. В случае бензилкарбаматов **423**, имеющих алкильный радикал (R = CH_2CH_2Ph, Pr, *i*-Bu), из-за склонности образующихся из них иминов изомеризоваться в енамиды и из-за пространственных факторов выходы продуктов **426** снизились до 57-70%, в случае **423** (R = *i*-Pr) реакция не идет. В некоторых случаях использование вместо метилового эфира **424** соответствующего этилового эфира дало более высокие *ee* для **426**. Продукты **426** (R = Ar) были получены с выходами 71-99% и *ee* не ниже 61% [281].

Соединения **429** были получены из α-тозилзамещенных карбаматов **423** (PG = Boc; R = CH_2CH_2Ph, *n*-C_6H_{13}, Me, CH_2Ph, Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 2-тиенил; PG = Cbz; R = CH_2CH_2Ph, Ph) и фосфиноксида **427** (*Схема 126*) [282]. С другими фосфиноксидами и фосфонатами реакция протекает с низкой энантиоселективностью. Реакцию проводили в смеси CH_2Cl_2-толуол с использованием 50% водного K_3PO_4 и хирального катализатора **428** (10 мол%), с которым были получены наилучшие результаты из пяти изученных катализаторов подобного типа (-20°C, 60 ч), с последующим добавлением формалина с нагреванием при 45°C в течение 4 ч или перемешиванием при комнатной температуре в течение 60 ч (стадия олефинизации). *N*-Boc-защищенные **429** были выделены с выходами 42-88% и с хорошей энантиоселективностью (*ee* 80-94%), *N*-Cbz защищенные **429** – с выходами 58-89% (*ee* 84%). В реакцию вступают сульфоны **423**

и с алифатическими и с ароматическими заместителями.

N-Boc-защищенные α-аминосульфоны **430** (R = Ph, 4- и 2-$MeOC_6H_4$, 4-BrC_6H_4, 2-ClC_6H_4, 2-фурил, 3-пиридил, 1-нафтил) реагируют с метилакрилатом, этилакрилатом или акрилонитрилом (25 эквив), которые также являются растворителем, в присутствии DABCO (1.2 эквив) в течение 2-8 дней при комнатной температуре (*Схема 127*) [283].



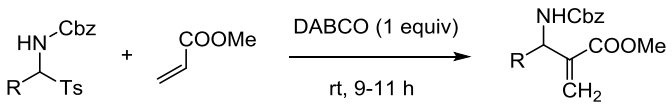
430 PG = Boc, Cbz

431

Схема 127

В результате реакции были получены соединения **431** с выходами 51-79% после флэш-хроматографии. В аналогичных условиях протекает реакция *N*-Cbz-аминосульфона **430** (R = Ph) с этилакрилатом (7 дней) или акрилонитрилом (5 дней). Увеличение времени реакции по сравнению с аналогичным *N*-Boc-аминосульфоном (2 дня) связано с плохой растворимостью исходного соединения в этилакрилате или акрилонитриле. Присутствие электроноакцепторного заместителя в *пара*-положении фенильного кольца сокращает время реакции до 2 дней, при наличии электронодонорных заместителей и при R = 2-фурил, 3-пиридил, 1-нафтил время реакции увеличивается. Наличие *орто*-заместителя не влияет на скорость и выход реакции. Реакции с акрилонитрилом идут быстрее (2 дня) по сравнению с акрилатами (2-8 дней). С использованием сульфонов, полученных из алифатических альдегидов, синтезировать соединения **431** не удалось [283].

С использованием реакции аза-Бейлиса-Хиллмана получен ряд α-метилен-β-аминоэфиров **433** [284]. Соединения **433** (88-94%) синтезировали взаимодействием *N*-Cbz-аминосульфонов **432** (1 эквив) с метилакрилатом (25 эквив) (без растворителя) в присутствии DABCO (1 эквив) при комнатной температуре в течение 9-11 ч (*Схема 128*). Наличие заместителей в фенильном кольце сульфона **432** и их природа не оказывали заметного влияния на выход продукта **433** и время реакции.



432

433

Схема 128

В случае сульфонов с алкильным радикалом были выделены соответствующие енамиды, а не соединения **433**. На примере сульфона **432** (R = Ph) было показано, что в оптимальных условиях и с метилакрилатом и с этилакрилатом реакция протекает с практически одинаковым выходом; при использовании вместо DABCO других оснований (DBU, DMAP, PPh_3) для получения удовлетворительного выхода продукта (85% при действии 1 эквив. PPh_3) потребовалось увеличение времени реакции до 24 ч.

N-Boc-α-аминосульфоны **434** (R = Ph, 4-$CF_3C_6H_4$, 3-MeC_6H_4, 3- и 2-ClC_6H_4 , 2-$MeOC_6H_4$, 2-

фурил) энантиоселективно реагируют с винилметилкетоном (5 эквив) в смеси $CHCl_3$-H_2O (20:1) при -20°C в течение 48 ч в присутствии хирального катализатора **435** (10 мол%) с образованием соединений **436** с выходами 56-94% и *ee* 60-90% (*Схема 129*) [285].

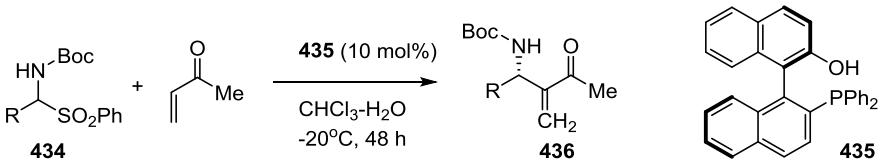


Схема 129

При наличии заместителя в *о*-положении фенильного кольца в сульфонах, независимо от его природы, выход продукта и энантиоселективность реакции снижаются (при R = 2-ClC_6H_4 *ee* 60%, выход 71%; при R = 3-ClC_6H_4 *ee* 90%, выход 97%). На примере реакции сульфона **434** (R = Ph) с винилметилкетоном показано, что в других растворителях (MeCN, CH_2Cl_2, толуол, диоксан) в присутствии добавок (H_2O, NEt_3, *i*-Pr_2NH) или оснований (Cs_2CO_3, K_2CO_3, K_3PO_4) выход и энантиоселективность снижаются сильно. При использовании вместо сульфона **434** заранее полученного из него ацилимина продукт образовывался с гораздо более низким выходом, но энантиоселективность оставалась высокой [285].

Энантиоселективная реакция аза-Бейлиса-Хиллмана α-фенилсульфонилзамещенных *трет*-бутилкарбаматов **437** (PG = Boc, R^1 = Ph, 4-$NO_2C_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$AcOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-FC_6H_4, 3-ClC_6H_4, 2-фурил, 2-тиенил, *n*-C_6H_{13}) с α,β-ненасыщенными альдегидами **438** [R = H, Me, Et, Bu, CH_2=$CHCH_2CH_2$, $MeO_2C(CH_2)_8$], катализируемая L-пролином (0.4 эквив), DABCO (0.2 эквив) и KF (5 эквив), протекает в $CHCl_3$ при комнатной температуре (96 ч) и приводит к образованию β-амино-α-алкилиденальдегидов **439** (16 примеров) с выходами 46-94% и *ee* 95-99%. При наличии в фенильном кольце сульфона электроноакцепторного заместителя скорость реакции увеличивается, а энантиоселективность незначительно снижается (*ee* 97%) (*Схема 130*) [286, 287].

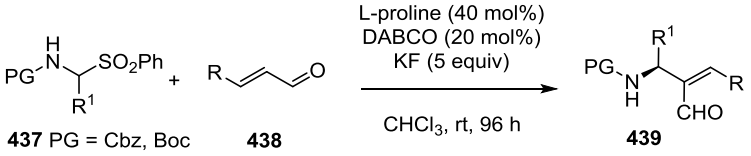


Схема 130

В аналогичных условиях протекает реакция с использованием α-фенилсульфонил-замещенных бензилкарбаматов **437** (PG = Cbz; R^1 = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, тиофен-2-ил) и альдегидов **438** (R = Et, *n*-Bu), в результате которой были получены *N*-Cbz-защищенные β-амино альдегиды **439** (5 примеров; выходы 52-71%, *ee* 89-94%). Продукты γ-присоединения не образуются. С ароматическими α,β-ненасыщенными альдегидами реакция не идет. Реакция протекает через промежуточное образование ацилиминов (из сульфонов под действием KF), которые атакуются хиральным диенамином, получающимся из альдегида и пролина (или другого хирального амина). При катализе пролином стереохимический результат реакции контролируется

переносом протона от карбоксильной группы пролина, аналогично тому, как это происходит в катализируемых пролином реакциях Манниха [286, 287].

2.2.2.4. Реакции с карбанионами, стабилизированными соседним гетероатомом

Большое количество работ посвящено реакциям α-карбаматосульфонов с карбанионами, стабилизированными соседней нитрогруппой. Сульфон **440** (R = *t*-Bu) был получен с выходом 85% реакцией *трет*-бутилкарбамата, этилглиоксилата и *п*-толуолсульфината натрия в 50% HCOOH при комнатной температуре в течение 1.5 дней. Реакция с бензилкарбаматом протекает в 99% HCOOH в течение 2 дней, при этом продукт **440** (R = Bn) был выделен также с выходом 85% (*Схема 131*) [288].

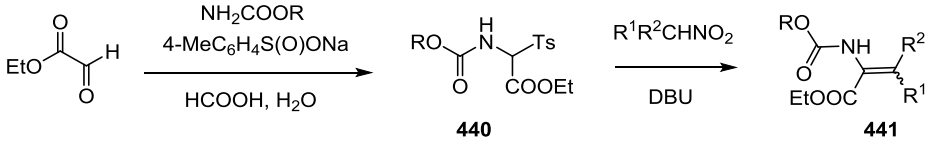


Схема 131

При действии на сульфоны **440** различными нитроалканами (в том числе и функционально замещенными) в присутствии DBU (или более сильного основания с последующим добавлением DBU) в ТГФ при температуре от -40 до 0°C образовывались соединения **441** (34 примера), выходы которых составили 54-83%, при этом преимущественно образовывался *Z*-изомер.

N-Boc- и *N*-Cbz-α-тозилглицины **442** были получены реакцией *п*-толуолсульфината натрия, глиоксиловой кислоты и соответствующего карбамата в 50% (48 ч) или 99% HCOOH (36 ч) при комнатной температуре с выходами 84 и 69%, соответственно. Сульфоны **442** вступали в реакцию с эфирами аминокислот в присутствии дициклогексилкарбодиимида и *N*-гидроксисукцинимида или *N*-гидроксибензотриазола с образованием ряда дипептидов **443** (9 примеров) (*Схема 132*) [289].

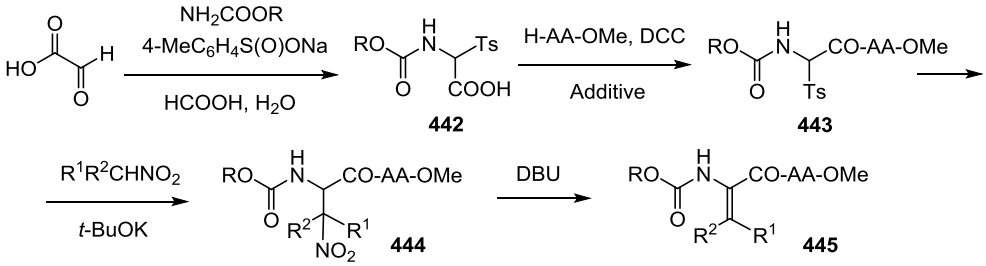


Схема 132

При действии на дипептиды **443** избытком нитроалкана и *трет*-бутилата калия в ТГФ при -40°C образовывались ожидаемые продукты замещения тозильной группы **444**, которые были выделены с высокими выходами (20 примеров). Обработка полученных нитропроизводных DBU (2-4 эквив) в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение 1-2 дней дала дипептиды **445**, содержащие остаток дигидроаминокислоты (13 примеров, выходы 34-91%), при этом в основном

образовывались *Z*-изомеры соединений **445**.

Описан энантиоселективный синтез *N*-Boc-β-нитроаминов **448**, основанный на реакции АА нитросоединений (*Схема 133*) [290].

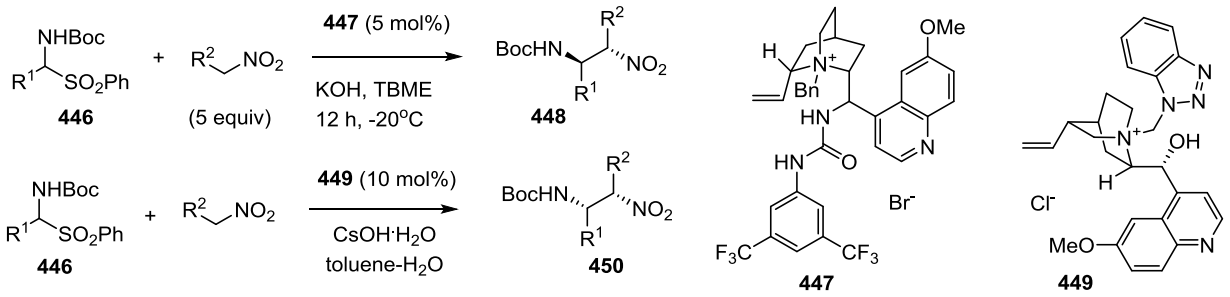


Схема 133

Показано, что α-фенилсульфонил-замещенные *трет*-бутилкарбаматы **446** (R^1 = Ph; 4-MeC_6H_4; 4-$MeOC_6H_4$; 4-FC_6H_4; 4-$CF_3C_6H_4$; 2-нафтил; 3-пиридил; *i*-Bu; *t*-Bu; *c*-C_6H_{11}) реагируют с нитросоединениями (R^2 = H, Me, Et, $CH_2CH{=}CH_2$) в системе жидкость-твердая фаза в присутствии оптически активных межфазных катализаторов − производных хининовых алкалоидов. В оптимальных условиях (5 эквив. KOH, TBME, -20°C, 12 ч) с использованием производного мочевины **447** в качестве хирального катализатора был получен набор α-нитрокарбаматов **448** (14 примеров) с выходами 63-100% и энантиомерным избытком не ниже 84% (с преобладанием *анти*-изомера в случае реакций с замещенными нитрометанами) [290].

В присутствии хирального катализатора **449** (10 мол%) и $CsOH{\cdot}H_2O$ (1.3 эквив) сульфоны **446** (R^1 = Ph; 4- и 2-ClC_6H_4; 4-FC_6H_4; 4-MeC_6H_4; 4- и 2-$MeOC_6H_4$; 4-BrC_6H_4; 4-$NO_2C_6H_4$; 4-$CF_3C_6H_4$; 2-фурил; 1-нафтил; *c*-C_6H_{11}; CH_2CH_2Ph; PhCH=CH; *i*-Bu; *i*-Pr; Pr; Et; Me) реагируют с нитрометаном (R^2 = H) и нитроэтаном (R^2 = Me) в смеси толуол-H_2O (9:1) при -40 − -60°C в течение 24 ч. С другими неорганическими основаниями (Cs_2CO_3, NaOH, LiOH, KOH) также были получены удовлетворительные результаты, однако $CsOH{\cdot}H_2O$ оказался лучшим из испробованных оснований; при использовании DBU или DABCO выходы продуктов существенно снижались. Всего получено 26 различных соединений **450** (выходы 55-90%). В основном, *ee* находился в пределах 90-98%, при этом в реакциях **446** с нитроэтаном (R^2 = Me) преимущественно образовывался *син*-изомер (66-99%) (*Схема 133*) [291].

Реакция *N*-Boc-сульфона **450a** с нитрометаном (10 эквив) в присутствии хининового катализатора **451** (12 мол%) и $CsOH{\cdot}H_2O$ (1.3 эквив) в толуоле при -45°C в течение 30 ч дает соединение **452a** с выходом 85% (*ee* 82%). При увеличении количества катализатора до 12 мол% и понижении температуры до -55°C (40 ч) *ee* увеличился до 94% (выход при этом не изменился). В аналогичных условия из *N*-Cbz-сульфона **450b** было получено нитропроизводное **452b** (выход 82%, *ee* 99%) (*Схема 134*) [292].

В этих же условиях *N*-Boc-сульфоны **450a,c** реагируют с нитросоединением **453** в течение 44 ч в присутствии катализатора **451**, в результате чего соединение **454** было получено с выходом 85% (*ee* 94%), а соединение **455** – с выходом 81% (*ee* 95%) (*Схема 134*) [293].

Описана реакция сульфонов **456** [R = Et, CH_2CH_2Ph, Pr, $CH_3(CH_2)_4CH_2$, *i*-Bu, *i*-Pr, *c*-C_6H_{11}, Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$, 1-нафтил, 2-фурил] с нитрометаном (5 эквив) в присутствии катализатора **451** (12 мол%) и $CsOH·H_2O$ (1.3 эквив) (толуол, -50°C, 44 ч), приводящая к энантиоселективному образованию нитропроизводных **458** (68-82%, *ee* 78-98%) (*Схема 134*) [294, 295].

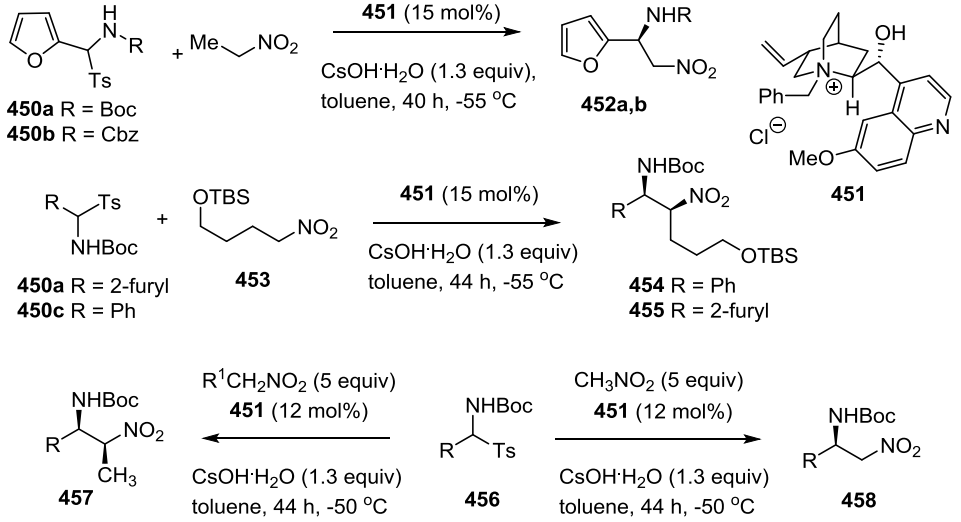


Схема 134

В этих условиях реакцией сульфонов **456** (R = Et, *i*-Pr, *i*-Bu, CH_2CH_2Ph, *c*-C_6H_{11}, Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4- и 3-MeC_6H_4, 3-$NO_2C_6H_4$, 2-фурил) с нитроэтаном (R^1 = Me, 5 эквив) синтезировали соединения **457** (выходы 65-98%) с преобладанием *син*-изомера (73-95%) и *ee* не ниже 87%, а взаимодействием сульфонов **456** (R = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-MeC_6H_4, 2-фурил, *i*-Bu, CH_2CH_2Ph) с замещенными нитрометанами [R^1 = Et, $CH_3(CH_2)_3$, CH_2=$CH(CH_2)_2$, $CH(OEt)_2$], а также 2-нитро-4,4-диметил-1,3-диоксаном и 2-нитропропаном были получены соответствующие нитропроизводные **457** (12 примеров, выходы 63-91%, *ee син* не ниже 80%), при этом в случае 2-нитропропана энантиоселективность реакции сильно понизилась (R = 4-MeC_6H_4, *ee син* 20%; R = CH_2CH_2Ph, *ee син* 30%) по сравнению с другими нитроалканами (*Схема 134*) [294, 295].

Энантиоселективную реакцию *N*-Boc-аминосульфонов **459** с нитрометаном (5 эквив) в присутствии КОН (5 эквив.) в толуоле при -20°C (5 ч) катализировали оптически чистыми фосфониевыми солями на основе мочевины и тиомочевины. Изучено действие 13 различных хиральных катализаторов, среди которых катализатор **460** оказался наиболее эффективным. При использовании сульфонов **459**, имеющих арильный заместитель (R = Ph, 4- и 2-FC_6H_4, 4- и 3-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$, 2-фурил, 2-тиенил, 1-нафтил) продукты **461** были получены с выходами 77-98% и *ee* в пределах 91-97%, а сульфонов **459** с алкильными заместителями (R = CH_2CH_2Ph, c-C_6H_{11}) – выходы продуктов **461** составили 88% и *ee* 88% (в обоих случаях) (*Схема 135*) [296].

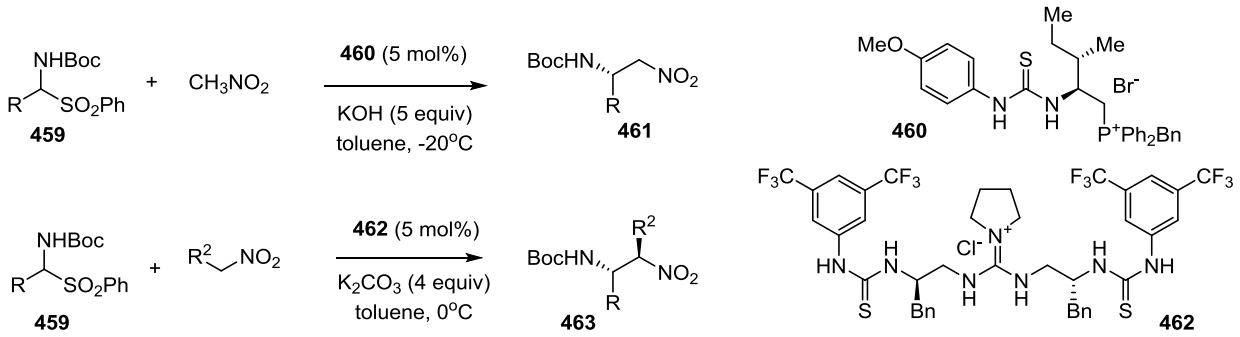


Схема 135

В присутствии хирального катализатора **462** (5 мол%) на основе тиомочевины и гуанидина сульфоны **459** (R = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, *i*-Bu, 2-пиридил) реагируют с различными нитроалканами [R^2 = Bn, CH_2OBn, $(CH_2)_2OBn$, $(CH_2)_3OTf$, Me, C_5H_{11}] в присутствии K_2CO_3 (4 эквив) в толуоле при 0°C в течение 2 ч. Соединения **463** (11 примеров) были выделены с выходом 52-80% и *ее* (*анти*) 78-94% (*Схема 135*) [297].

Сульфоны **465** реагируют с нитрометаном (R^2 = H) или нитроэтаном (R^2 = Me) в $CHCl_3$ в присутствии водного K_2CO_3 (1 эквив) и хирального катализатора на основе тиомочевины (*R*,*R*)-**466** или (*S*,*S*)-**466** (15 мол%) при 0°C в течение 48 ч (*Схема 136*) [298].

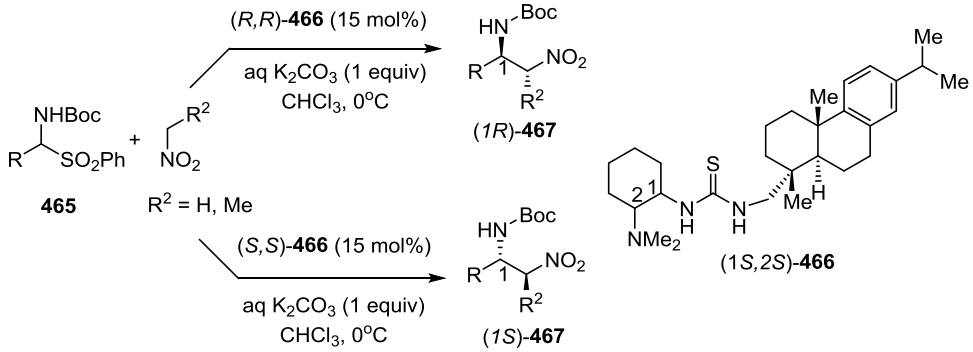


Схема 136

За исключением сульфона **465** (R = *c*-C_6H_{11}) все реакции нитрометана с арил- или гетероарилзамещенными сульфонами **465** (R = Ph; 2- и 1-нафтил; 4-, 3- и 2-ClC_6H_4; 4- и 2-FC_6H_4; 2- и 3-$MeOC_6H_4$; 2-фурил) протекают чисто с образованием ожидаемых продуктов **467** с (1*R*)- или (1*S*)-конфигурациями с высокими выходом и энантиоселективностью [выходы (1*S*)-**467** составили 80-92% и *ее* 81-98%, а выходы (*1R*)-**467** составили 81-90% и *ее* 81-97%]. В реакции с нитроэтаном диастереоселективно были получены *анти*-аддукты (соотношение *анти*/*син* до 98:2) с высокими выходами и энантиоселективностью.

Изучено каталитическое энантиоселективное присоединение нитрометана (5 эквив) к *N*-ацилиминам, полученным *in situ* из сульфонов **469** (PG = Boc, R = Ph, 1-нафтил, 2-BrC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 2-фурил, Me, Et, *i*-Pr, *c*-C_6H_{11}, CH_2CH_2Ph и PG = Cbz, R = Ph, *c*-C_6H_{11}). Реакция протекает в толуоле (PG = Boc) или в смеси толуол/CH_2Cl_2 (PG = Cbz) при -45°C под действием

тонкоизмельченного KOH (5 эквив) в присутствии хирального хининового катализатора **470** (10 мол%) в течение 25-64 ч. При этом были получены оптически активные *N*-Boc-защищенные β-нитроамины **468** с выходами 76-92% и *ee* не ниже 75%, в случае соединений **468** с R = Ph (*ee* 84%) и R =4-$MeOC_6H_4$ (*ee* 88%) однократная кристаллизация продуктов дает их в виде одного энантиомера (*ee* > 99%) (*Схема 137*) [299].

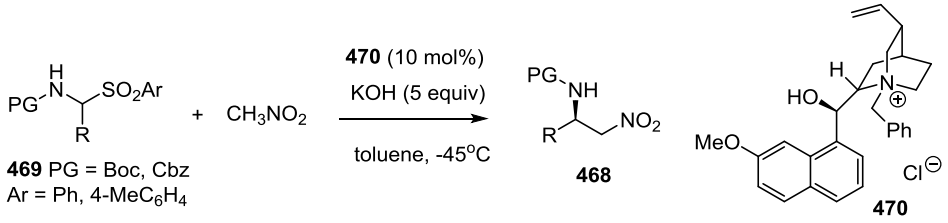


Схема 137

Описанная методика позволяет получать *N*-Boc-α-алкил-β-нитроамины, которые не могут быть получены с использованием других способов. Сульфоны, полученные из линейных и разветвленных алифатических альдегидов, дают соответствующие продукты с хорошими выходами и энантиоселективностью. В качестве исходных соединений также могут быть использованы *N*-Cbz-аминосульфоны **469**, в случае с R = *c*-C_6H_{11} выход *N*-Cbz-продукта оказался выше, по сравнению с выходом *N*-Boc продукта.

N-Cbz-аминосульфоны **471** [R = Et, *c*-C_6H_{11}, $CH_2Cl(CH_2)_4$, $C_4H_9CH(NO_2)(CH_2)_2$, $BnO(CH_2)_3$, $NO_2CH_2(CH_2)_4$, $C_7H_{15}CH{=}CH(CH_2)_2$] реагируют с анионом нитрометана, полученным при действии NaH на $MeNO_2$, в ТГФ при комнатной температуре в течение 1 ч с образованием нитропроизводных **472** (выходы 77-90%) (*Схема 138*) [300]. Сульфон, полученный из пропаналя, оксазолидинона и $PhSO_2Na$ (HCO_2H, ТГФ-H_2O, 20°C), с анионом нитрометана не реагирует.

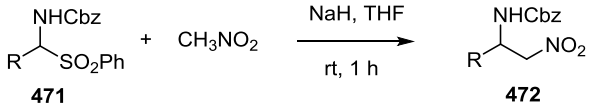


Схема 138

Окисление соединений **472** перманганатом калия в щелочной среде с последующим подкислением реакционной массы дало соответствующие *N*-Cbz-защищенные аминокислоты (выходы 78-88%), из соединений **472** [R = $C_7H_{15}CH{=}CH(CH_2)_2$, $BnO(CH_2)_3$] аминокислоты были получены при действии $NaNO_2$, AcOH в ДМСО (выходы 70-72%) [300].

Показано, что этил *N*-(тозилметил)карбамат взаимодействует с нитрометаном или нитроэтаном в присутствии большого избытка NEt_3 в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение 2 ч с образованием соответствующих нитропроизводных с выходом 90 и 71% [301].

Разработан диастереоселективный синтез *N*-Boc- и *N*-Cbz-защищенных β-нитроаминов на основе оптически чистых альдегидов (*Схемы 139* и *140*) [302].

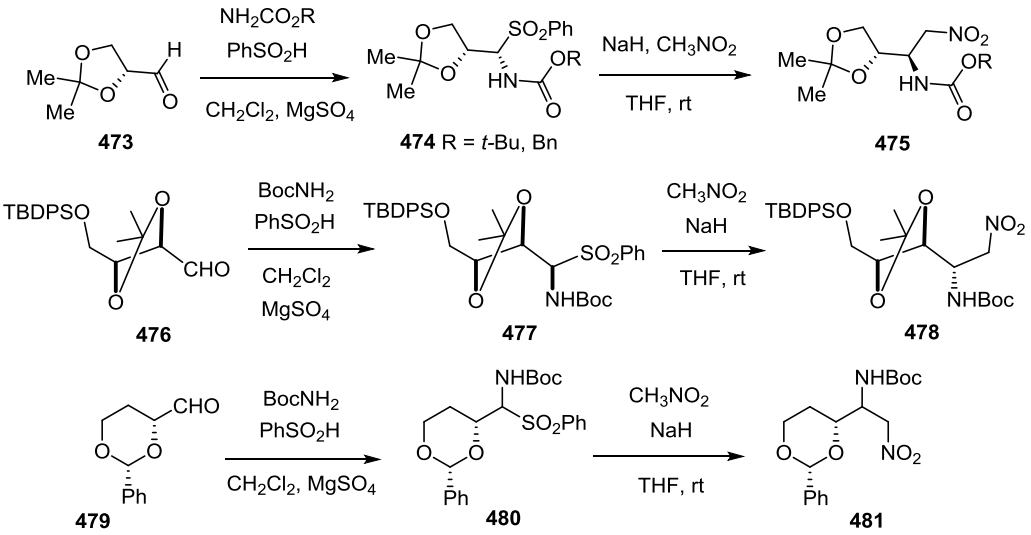


Схема 139

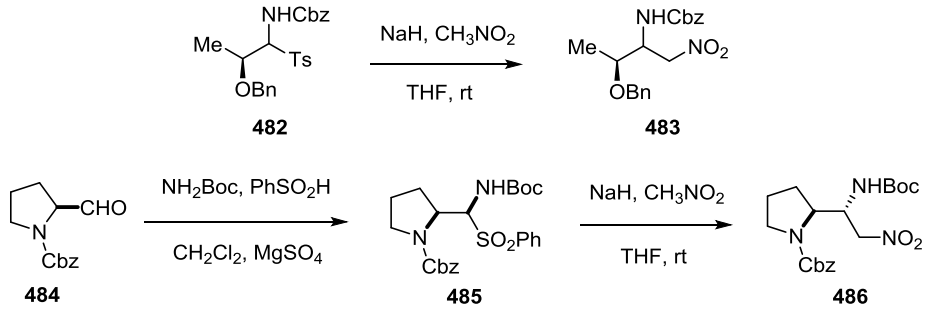


Схема 140

Оптически активные альдегиды **473**, **476**, **479** и **484** реагируют с карбаматами и бензолсульфиновой кислотой (CH_2Cl_2, $MgSO_4$, 20°C) с образованием соответствующих сульфонов **474** [65-70%, с преобладанием *син*-изомера (95:5)], **477** (83%, один изомер), **480** (25%, *dr* 60:40), **485** (81%, один изомер). Полученные сульфоны вступают в реакцию с нитрометаном в присутствии NaH (ТГФ, 20°C), в результате чего получаются соответствующие нитросоединения: **475** (74-75%, *de* 80-90%), **478** (85%, один изомер), **481** (55%, *dr* 80:20), **484** (78%, один изомер). Аналогично из сульфона **482** было получено нитросоединение **483** (83%, *dr* 73:27).

Взаимодействие *N*-Boc-α-аминосульфонов **486** (R = Ph, 4-FC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, 4-, 3- и 2-$MeOC_6H_4$, 4-FC_6H_4, 1-нафтил, 1-фурил) с нитрометаном (5 эквив) (R^4 = H) протекает в CH_2Cl_2 при -30°C в течение 10 ч в присутствии хирального катализатора **487f** (5 мол%) (R^1 = 4-BrC_6H_4, R^2 = 4-$NO_2C_6H_4$, R^3 = *t*-Bu, X = S) и КОН (5 эквив) и приводит к образованию нитроаминов **488** с выходами 80-98% и *ee* не ниже 88%. Если сульфон имеет алкильный радикал (R = CH_2CH_2Ph), энантиоселективность реакции снижается и *ee* составляет 68% (выход 98%) (*Схема 141*) [303].

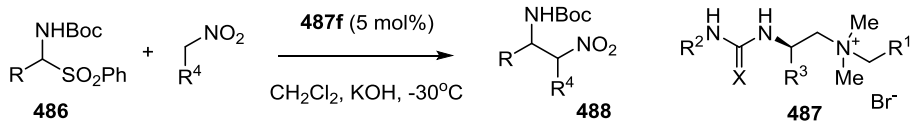


Схема 141

Наличие электронодонорного заместителя в фенильном кольце сульфона в любом положении (также при R = Ph) увеличивает выход и энантиоселективность реакции. В описанных условиях нитроэтан (R^4 = Me) реагирует с сульфонами **486** (R = Ph, 4-FC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 3-$MeOC_6H_4$), давая продукты **488** с выходом 99% и высокой диастереоселективностью [*dr* (9-25):1, кроме случая R = 4-FC_6H_4, где *dr* 6:1] и энантиоселективностью (*ee* 96-99.5%). В реакции нитропропана (R^4 = Et) с сульфоном **486** (R = Ph) продукт выделен с выходом 99%, но по сравнению с нитроэтаном диастереоселективность снизилась с 20:1 до 8:1, а *ee* уменьшился с 96% до 89%. На примере реакции сульфона **486** (R = Ph) с нитрометаном показано, что использование других растворителей (толуол, $CF_3C_6H_5$, CH_2Cl_2, $CHCl_3$, TBME) в присутствии KOH, или других оснований (NaOH, Cs_2CO_3, K_2CO_3, Na_2CO_3) в CH_2Cl_2, или других хиральных катализаторов на основе (тио)мочевины (толуол, KOH) дает более низкие выходы продукта и величины *ee*.

N-Boc-аминосульфон (*R*)-**490**, полученный конденсацией альдегида (*R*)-**489**, *трет*-бутилкарбамата и бензолсульфиновой кислоты в CH_2Cl_2 в присутствии $MgSO_4$ (20°C, 48 ч, 85%), реагирует в оптимизированных условиях с $MeNO_2$ (K_2CO_3, 20°C, 12 ч) с образованием соединения (*R*)-**491** с выходом 78% в виде смеси диастереомеров в соотношении 5:1. Предполагалось, что объемная Boc-группа обеспечит высокую диастереоселективность реакции (*Схема 142*) [304].

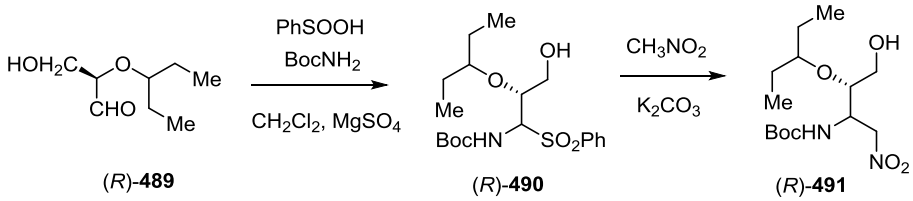


Схема 142

Запатентовано получение *N*-Boc-аминосульфонов конденсацией ароматического альдегида (в том числе с CF_3-группой в различных положениях), бензолсульфината натрия и *трет*-бутилкарбамата (MeOH-H_2O 1:2, HCOOH, 20°C) и их реакция с нитрометаном (является реагентом и растворителем) (DIPEA, 2 ч, 20°C) [305].

1,2-Дизамещенные тауриновые производные **494** (R = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-MeC_6H_4, *i*-Pr, Et) синтезировали с выходами 76-94% реакцией сульфонов **492** (0.5 эквив) с анионом, полученным депротонированием энантиомерно чистого сульфоната **493** (1 эквив) под действием BuLi (раствор в гексане, 1 эквив) (*Схема 143*) [306]. Реакция протекает в ТГФ при -100°C (2 ч, затем -78°C в течение ночи).

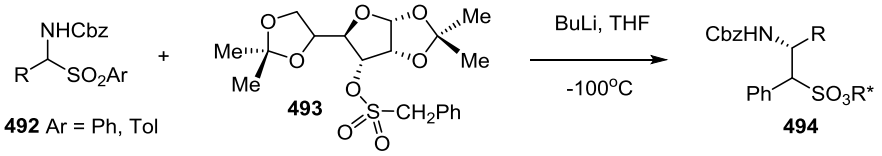


Схема 143

α-Амидосульфоны **496** (R = *i*-Bu, Et, Ph, CH_2Ph, CH_2SPh) реагируют с α-литиированным энантиомерно чистым сульфоксидом (*R*)-**495** (2 эквив, ТГФ, -78°C) с образованием 2-сульфинил-

1,3-диаминов **497** (главный диастереомер показан на схеме) с умеренной стереоселективностью и выходами 78-95%, за исключением **497** (R = CH_2SPh), который в условиях реакции частично разлагался, в результате чего выход продукта снизился до 35%. Полученные производные **497** являются исходными для энантиоселективного синтеза гидроксиэтиленаминовых изостер (*Схема 144*) [307].

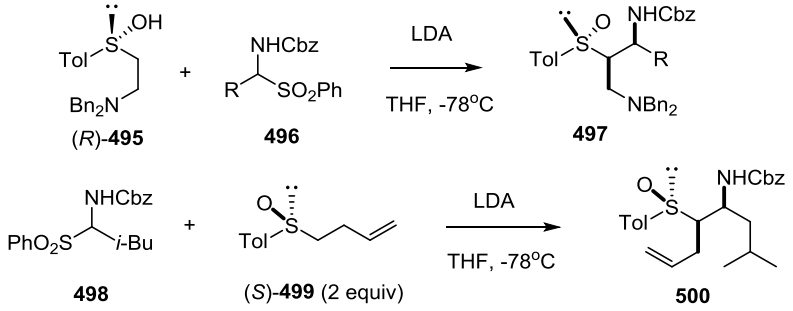


Схема 144

Сульфон **498** реагирует с литиированным сульфоксидом (*S*)-**499** (2 эквив) в ТГФ при -78°C с образованием смеси четырех диастереомеров сульфоксида **500** с высоким выходом (главный изомер показан на схеме, выделен с выходом 63% с использованием колоночной хроматографии на хиральном носителе) (*Схема 144*). Полученное соединение **500** является промежуточным в энантиоселективном синтезе статина [308].

Сульфоны **501** (R = Ph, 2-$MeOC_6H_4$, 4-MeC_6H_4, 2-фурил) реагируют с диэтил изотиоцианатометилфосфонатом **502** в присутствии NaH (2.2 эквив) в ТГФ при комнатной температуре в течение 2.5 ч. При этом промежуточно образующийся анион **503** циклизуется с участием изотиоцианатной группы. В результате с выходами 28-67% были получены имидазолидин-2-тионы **504** в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров в соотношениях близких в 50:50 (*Схема 145*) [309]. *Транс*- и *цис*-изомеры разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

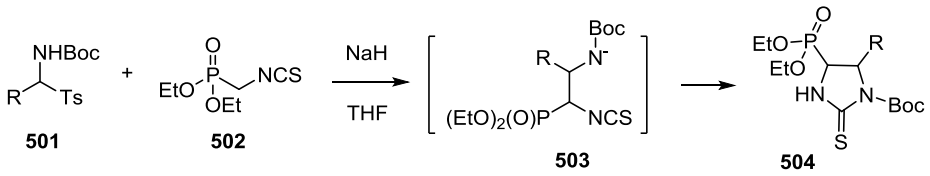


Схема 145

В работе [310] описана реакция *N*-Boc-защищенных α-аминосульфонов **505** (R = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 2-фурил, Et, Me) (1.03 эквив) с диэтил (нитрометил)фосфонатом **506** в присутствии K_2CO_3 (5 эквив) и TBAB (10 мол%) в толуоле в течение 26 ч при комнатной температуре, приводящая к образованию *N*-Boc-защищенных 2-амино-1-нитроалканфосфонатов **507**, которые были выделены с выходами 79-88% в виде смеси *син*- и *анти*-диастереомеров с использованием флэш-хроматографии (*Схема 146*).

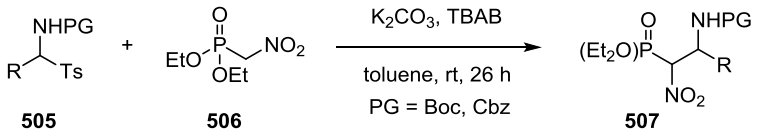


Схема 146

Соединения **507** образовывались с низкой *син*-диастереоселективностью (*син*/*анти* = 56/44 - 64/36). Аналогично протекала реакция *N*-Cbz-сульфонов **505** (R = Me, Ph) с фосфонатом **506**, давая соответствующие продукты с теми же выходами и диастереоселективностью. При увеличении времени реакции до 10 дней соотношение изомеров не изменялось. После кристаллизации **507** (R = Aryl) были выделены чистые *син*-изомеры (28-41%), а маточники обогатились *анти*-изомером. При действии хиральных хининовых катализаторов (вместо TBAB) реакция *N*-Boc сульфона **505** (R = Ph) и фосфоната **506** протекает с очень низкой энантиоселективностью.

N-Boc-α-аминосульфоны **508** (R = Me, Et, *i*-Pr, Bu, *c*-C_6H_{11}, 2-фурил, Ph, 2- и 3-пиридил, 1-нафтил) (1 эквив) реагируют с бис-фосфонатом **509** (1 эквив) в ТГФ в присутствии NaH (2 эквив) (-20°C, 1 ч; -10°C, 2 ч) с образованием продуктов **510** с выходами 82-98% (*Схема 147*) [311]. Без охлаждения реакционной массы наряду с **510** образуется большое количество побочных продуктов. В оптимальных условиях сульфон **508**, полученный на основе формальдегида (R = H), реагирует с **509** с образованием ожидаемого продукта и продукта бис-амидоалкилирования в соотношении 1:4. Выделить соединение **510** (R = H) в индивидуальном виде не удалось.

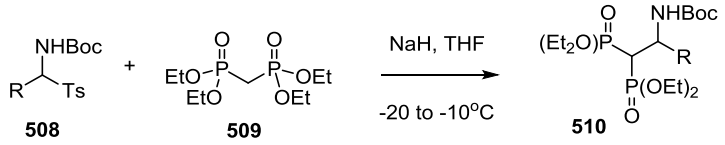


Схема 147

Показано, что сульфоны **511** энантиоселективно реагируют с бис-сульфоном **512** (1.05 эквив) в присутствии $CsOH·H_2O$ (1.2 эквив) и хининового катализатора **513** (5 мол%) в CH_2Cl_2 при -80°C в течение 1-2 дней [312]. Соответствующие *N*-Boc α-фтор-бис-фенилсульфонил амины **514** были получены с высокими выходами из сульфонов **511**, имеющих как ароматические (R = Ph; 3- и 4-ClC_6H_4; 4-$MeOC_6H_4$; 2-нафтил и 2-фурил; выходы 81-98%, *ee* 87-96%), так и алифатические [R = CH_2CH_2Ph, $Me(CH_2)_6$, *c*-C_6H_{11}, *i*-Pr, *i*-Bu; выходы 70-95%, *ee* 90-99%] заместители (*Схема 148*).

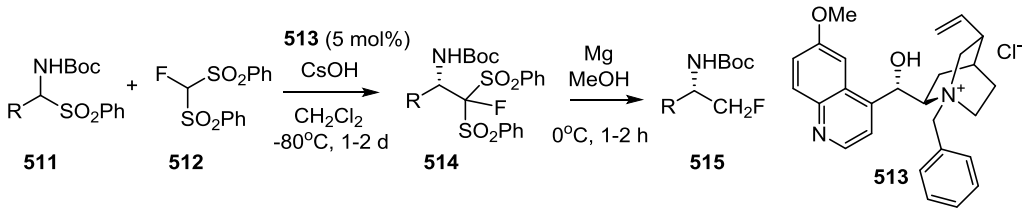


Схема 148

Восстановление обеих сульфонильных групп в полученных соединениях **514** протекало при действии Mg в MeOH (0°C, 1-2 ч) или, в случае **514** (R = Ph), при действии Na(Hg) в щелочной среде (Na_2HPO_4), при этом выход повысился с 84 до 92%. В результате был получен ряд α-фторметилзамещенных аминов **515** с выходами 75-88% и *ee* 83-99%.

α-Амидосульфоны **516** (R = Ph; 1- и 2-нафтил; 2-, 3- и 4-MeC_6H_4; 4-ClC_6H_4; 4-$MeOC_6H_4$; 2-BrC_6H_4), полученные из ароматических альдегидов, энантиоселективно реагируют с фосфонатом **517** (1.2 эквив) в присутствии хирального хининового катализатора **517** (10 мол%) и $CsOH·H_2O$ (5 эквив) в смеси толуол/TBME при -55°C в течение 60 ч. В результате были получены различные α,β-диаминофосфоновые производные **519** (выходы 60-96%) во всех случаях в виде единственного *син*-диастереомера (*Схема 149*) [313].

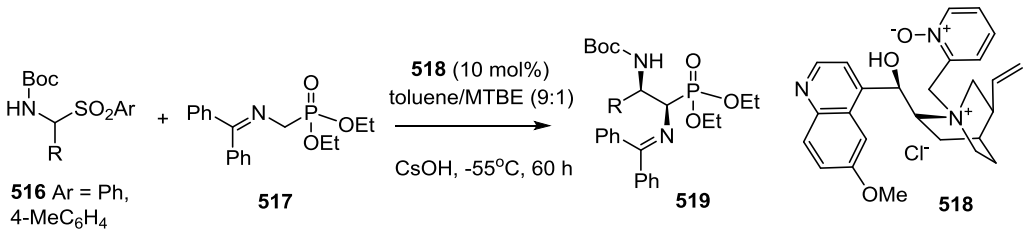


Схема 149

Энантиоселективность реакции зависит от структуры исходных сульфонов **516**. В частности, наличие заместителя в *пара*-положеннии ароматического кольца приводит к небольшому снижению энантиоселективности по сравнению с незамещенными аналогами, заместитель в *мета*-положении на энантиоселективность практически не влияет. Наличие электронодонорного заместителя в *орто*-положении приводит к существенному улучшению энантиоселективности. При действии на фосфонаты (R = Ph, 1-нафтил) 10 М водной HCl в течение ночи образовывались соответствующие гидрохлориды α,β-диаминофосфоновой кислоты, в более мягких условиях (1 М HCl, ТГФ, 20 ч) протекает гидролиз только имина бензофенона с сохранением Boc-защиты [313].

Дииодметиллитий, которой получается при депротонировании CH_2I_2 (3 эквив) под действием LiHMDS (2.6 эквив) при -78°C (Et_2O-ТГФ), присоединяется к арилзамещенным *трет*-бутилкарбаматам **520** с образованием аминодииодидов. Для того, чтобы из сульфона образовался имин, который вступает в реакцию, используется избыток основания. Аминодииодид **521** (R = Ph) был выделен с выходом 80% (*Схема 150*) [314].

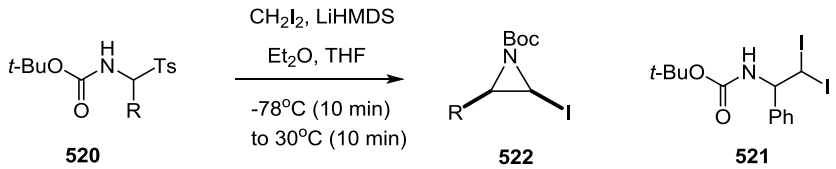


Схема 150

При быстром нагревании реакционной массы (водяная баня, 30°C) происходит циклизация аминодииодида в иодазиридин. При медленном нагревании до более низких температур вместе с

циклизацией идет элиминирование HI с образованием соответствующего винилиодида и другие побочные реакции. Во всех случаях (кроме **520** R = 2-MeC_6H_4, где преобладал *транс*-изомер) реакция протекала с высокой *цис*-селективностью (*dr* > 95:5). Выход иодазиридинов **522** (R = 2-нафтил, Ph, 2- и 4-$CH_3C_6H_4$, 2- и 4-ClC_6H_4, 3-$MeOC_6H_4$, 4-*t*-BuC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-FC_6H_4) составил 42-96%; в случае сульфонов **520** (R = 4-$CF_3C_6H_4$, 2-пиридил) выходы снижаются до 13 и 49%, соответственно; с сульфонами **520** с алкильными заместителями реакция не идет.

В работе [315] описан стереоселективный синтез азиридинов **525** на основе *N*-Boc-аминосульфонов и солей теллурия (*Схема 151*) [315].

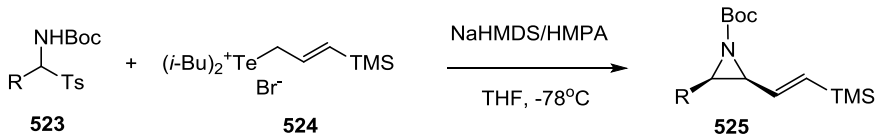


Схема 151

Аллилилид, образующийся из производного теллурия **524** под действием основания, реагирует с *N*-Boc алифатическими иминами, полученными *in situ* из сульфонов **523** (R = *i*-Pr, *c*-C_6H_{11}, C_4H_9), в ТГФ при -78°C в присутствии NaHDMS (1.4 эквив) и HMPA (3 эквив) с образованием *цис*-*N*-Boc-аллилазиридинов **525** с выходами 50-77% (содержание *транс*-изомеров 7-14%).

2.2.2.5. Реакции с прочими *C*-нуклеофилами

Амидосульфоны **526a**,**b** реагируют с различными альдегидами (1.1 эквив; R^1 = 4- и 3-пиридил, 2-фурил, 2-BrC_6H_4, 3-$MeOC_6H_4$, 4-CNC_6H_4) в присутствии тиазолиевых солей **527** (10 мол%; R^4 = Me, CH_2Ph) и NEt_3 (15 эквив) в CH_2Cl_2 (35°C, 0.25-24 ч) с образованием α-амидокетонов **528** (выходы 73-96%) (*Схема 152*) [316]. С электронодефицитными альдегидами реакция протекает легче, чем с электронообогащенными, в случае 4-метоксибензальдегида потребовалось более продолжительное время реакции (48 ч) и большее количество катализатора **527** (30 мол%; R^4 = Me).

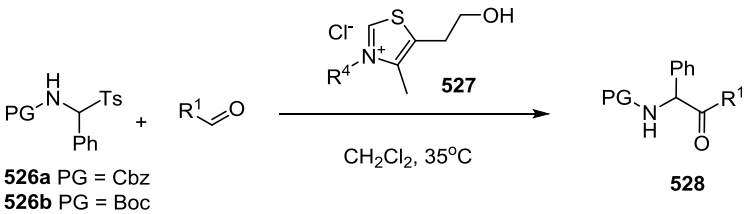


Схема 152

Из алифатических альдегидов в аналогичных условиях также были получены соответствующие амидокетоны **528** (R^1 = Me, CH_2OBn) с хорошими выходами (62-75%). Реакция протекает через присоединение стабилизированного илида к альдегиду с последующим депротонированием этого аддукта с образованием тиазол-енамина. Образование связи C-C происходит в результате атаки енамина на ацилимин с возвратом катализатора.

Различные замещенные (*E*)-этил 3-(2-формилфенил)акрилаты **529** (2 эквив) реагируют в оптимизированных условиях [тиазолиевая соль **531** (10 мол%), Cs_2CO_3 (2.2 эквив), CH_2Cl_2, 20°C] с сульфонами **530**, которые являются предшественниками ацилиминов. Эта тандемная реакция включает две последовательные стадии: аза-бензоиновую конденсацию и реакцию Михаэля, в результате чего с высокой диастереоселективностью образуются замещенные дигидроинденоны **532**, при этом один и тот же атом углерода (Cα) в α-тозилзамещенных *трет*-бутилкарбаматах **530** последовательно является электрофильным и нуклеофильным центром (*Схема 153*) [317].

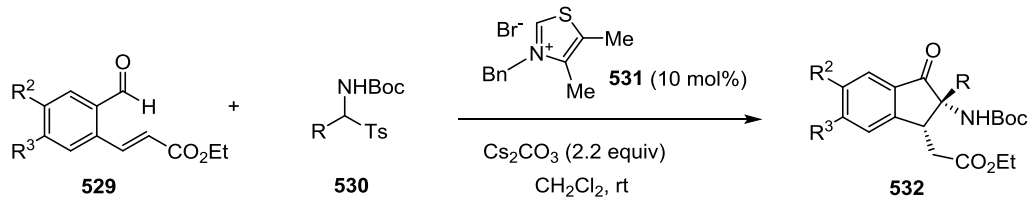


Схема 153

Карбаматы **530** с электронодонорными (4-MeO, 2-MeO, 4-Me и 3-Me) или электроноакцепторными заместителями (4-Br и 4-Cl) в фенильном кольце, при реакции с **529** (R^2 = R^3 = H) дают ожидаемые продукты **532** с выходами 76-93%, аналогично реагируют гетероарил- (2-фурил, 2-тиенил) и 1-нафтилзамещенные сульфоны **530** (выход продуктов 62-90%). Из алкилзамещенного сульфона **530** (R = *c*-C_6H_{11}) получить продукт не удалось. С этил 3-(2-формилфенил)акрилатами, имеющими метильную группу (R^2 = Me, R^3 = H) или атом фтора (R^2 = H, R^3 = F), и сульфоном **530** (R = Ph) реакция успешно протекает с образованием соответствующих производных **532** с выходами 52 и 89%, соответственно. В реакции могут быть использованы не только сульфоны, но и заранее полученные ацилимины.

Фталевый альдегид **533** реагирует с сульфонами **534** (PG = Boc, R = Ph, 4- и 3-ClC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 3-$NO_2C_6H_4$, 2-пиридил, 2-тиенил) в присутствии Cs_2CO_3 (20 мол%), DIPEA (2 эквив) и тиазолиевой соли **535** [R^1 = $HO(CH_2)_2$, R^2 = Bn, X = Cl] (20 мол%) в ТГФ при комнатной температуре с образованием 2-амино-3-гидроксиинданонов **336** (продукт [4+1] аннелирования) в виде единственного *цис*-изомера (*Схема 154*) [318].

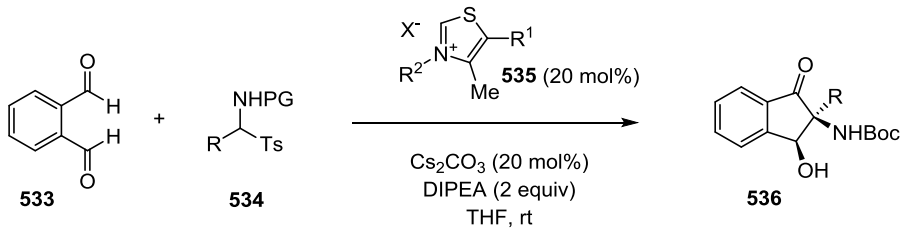


Схема 154

На примере реакции сульфона **534** (PG = Boc, R = Ph) с диальдегидом **533** было показано, что использование других растворителей (толуол, CH_2Cl_2 или MeCN), других оснований вместо DIPEA (K_2CO_3 или K_3PO_4), проведение реакции в отсутствие Cs_2CO_3 (используется для генерации

гетероциклического карбена) или при катализе другими солями тиазолия [R^1 = $HO(CH_2)_2$, R^2 = Et, X = I; R^1 = Me, R^2 = Bn, X = Cl] выход индана **536** снижается, при этом образования продукта [4+2] аннелирования, соответствующего гидрокситетралона, не наблюдается ни при каких условиях. В оптимизированных условиях с **533** аналогично реагируют сульфоны **534** (PG = Cbz, R = Ph, 4-MeC_6H_4), но выход продукта снижается по сравнению с Boc-сульфонами для R = Ph с 76 до 66%, для R = 4-MeC_6H_4 с 56 до 53%. Выходы продуктов, полученных из сульфонов с электроноакцепторными заместителями в фенильном радикале и сульфонов **534** (PG = Boc, R = 2-пиридил, 2-тиенил), составляют 83-93%; при наличии электронодонорного заместителя выход продукта снижается до 56% (R = 4-MeC_6H_4) или 40% (R = 4-$MeOC_6H_4$).

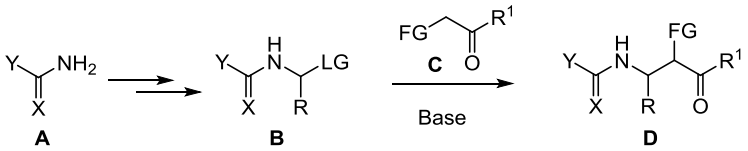
Запатентован метод получения *N*-защищенных β-аминокетонов из различных *N*-(тозилметил)амидов, включая карбаматы, реакцией с альдегидами или TMS-защищенными циагидринами, катализируемый солями тиазолия [319, 320].

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что *N*-(арилсульфонилметил)-замещенные амиды угольной кислоты, являясь легкодоступными и устойчивыми соединениями, в настоящее время широко используются в качестве многоцелевых α-амидоалкилирующих реагентов. С их помощью было получено большое число различных ациклических и гетероциклических азотсодержащих соединений, в том числе в диастерео- и энантиоселективном варианте. Тем не менее следует отметить, что в подавляющем большинстве публикаций описываются синтез и применение в качестве амидоалкилирующих реагентов α-карбаматосульфонов, в основном полученных на основе двух карбаматов − *трет*-бутилкарбамата и бензилкарбамата. Другие карбаматы (фенилкарбамат, этилкарбамат, тиокарбаматы, дитиокарбаматы) и другие амиды угольной кислоты (мочевины, тиомочевины, гуанидины) использовались для синтеза АА реагентов с арилсульфонильной уходящей группой очень редко, а, например, семикарбазоны не использовались вообще. Следует подчеркнуть, что АА реагенты на основе мочевин, тиомочевин, гуанидинов и семикарбазонов имеют электрофильный центр в α-положении к одному из атомов азота и нуклеофильный центр на другом атоме (или атомах) азота. Являясь синтетическими эквивалентами электрофильно-нуклеофильных синтонов, они могут реагировать с нуклеофильно-электрофильными реагентами с образованием различных азотсодержащих гетероциклов. Реагенты на основе карбаматов имеют два электрофильных центра и являются синтетическими эквивалентами бис-электрофильных синтонов. В результате их взаимодействия с бис-нуклеофильными реагентами также могут образовываться различные азотсодержащие гетероциклы. Поэтому, использование указанных типов амидоалкилирующих реагентов открывает широкие возможности для получения гетероциклических соединений. Наша работа посвящена синтезу α-тозилзамещенных амидов угольной кислоты на основе мочевин, тиомочевин, гуанидинов, семикарбазонов и фенилкарбаматов, изучению реакций этих соединений с енолятами кетонов и трансформациям полученных продуктов АА в различные классы азотсодержащих гетероциклов.

3. *N*-(Тозилметил)замещенные амиды угольной кислоты в синтезе азотсодержащих гетероциклов

(*Обсуждение результатов*)

Основная цель настоящего исследования заключалась в разработке новой общей методологии синтеза различных азотсодержащих гетероциклов, основанной на реакции α-амидоалкилирования енолятов кетонов **C** тозилзамещенными амидами угольной кислоты **B** (LG = Ts) (*Схема 1*).



LG - уходящая группа; FG - функциональная группа.

X = O, S, NR'; Y = NHR'', NHNR'R'', OPh.

Схема 1

До начала настоящей работы имелось лишь ограниченное число публикаций, посвященных синтезу и использованию амидоалкилирующих реагентов, сконструированных на базе мочевин и тиомочевин **A** (Y = NHR′, X = O, S) (см. литературный обзор), а литературные данные по амидоалкилирующим реагентам на основе гуанидинов **A** (Y = NHR′, X = NR″), семикарбазидов **A** (Y = NHNR′R″, X = O) и фенилкарбамата **A** (Y = OPh, X = O) и вовсе отсутствовали. В то же время, реагенты на основе мочевин, тиомочевин, гуанидинов и семикарбазидов имеют электрофильный центр в α-положении к атому азота и нуклеофильные центры на атомах азота. Таким образом, при реакциях с нуклеофильными реагентами, содержащими также электрофильный центр, они могут превращаться в различные азотсодержащие гетероциклы. С другой стороны, реагенты на основе фенилкарбамата имеют два электрофильных центра, поэтому реагируя с нуклеофильными реагентами, содержащими второй нуклеофильный центр в явном или замаскированном виде, они также будут давать разнообразные гетероциклы. В достаточно упрощенном виде указанные реакции гетероциклизации представлены на *Схеме 2*.

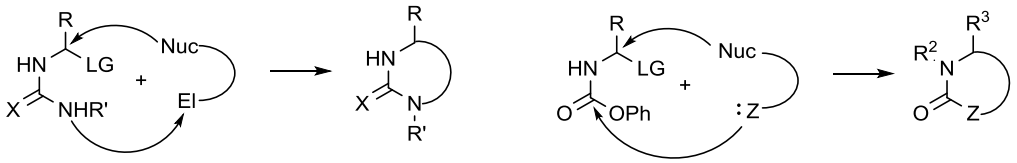


Схема 2

Следует отметить, что значительное расширение синтетических возможностей изложенной выше методологии синтеза азотсодержащих гетероциклов может быть достигнуто при наличии в амидоалкилирующих реагентах дополнительных электрофильных или нуклеофильных реакционных центров (в явном или замаскированном виде). Это легко реализуется при синтезе

этих реагентов с использованием подходящих функционально замещенных альдегидов.

Для достижения поставленной цели на первом этапе работы необходимо было создать удобные общие методы синтеза исходных α-амидоалкилирующих реагентов **B** (*Схема 1*). Важное значение для успешного протекания реакций амидоалкилирования играет уходящая группа (LG) в этих реагентах. Последние должны легко получаться, быть активны и, в то же время, достаточно стабильны. В частности, этим требованиям отвечают *N*-(тозилметил)замещенные амиды **B** (LG = Ts), которые и использовались в настоящей работе в качестве главных α-амидоалкилирующих реагентов. Последние могут быть сконструированы в 1-2 стадии на основе соответствующего амида, альдегида и *n*-толуолсульфиновой кислоты (*Схема 3*).

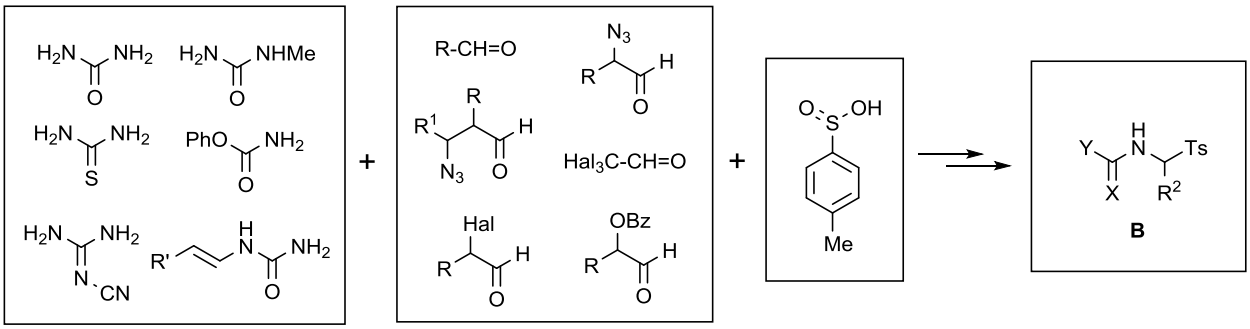


Схема 3

В качестве амидного компонента синтеза использовались мочевина, метилмочевина, тиомочевина, фенилкарбамат, а также цианогуанидин и семикарбазоны различных альдегидов. Наличие защитных групп при атоме азота (цианогруппы для гуанидина и алкилиденовых или арилиденовых групп в семикарбазиде) было необходимо из-за достаточно высокой основности незамещенного гуанидина и семикарбазида, что делало невозможным образование соответствующих амидоалкилирующих реагентов. В качестве альдегидов использовались формальдегид, различные алифатические и ароматические альдегиды, α- и β-азидоальдегиды, α-галоальдегиды, хлораль, фтораль и α-бензоилоксиальдегиды. Наличие функциональных групп в альдегидах создает предпосылки для последующих трансформаций полученных продуктов амидоалкилирования.

Вторым этапом настоящего исследования являлось изучение реакций амидоалкилирования полученными реагентами енолятов кетонов **C** (*Схема 1*), содержащих в α-положении различные функциональные группы, такие как ацильные, сложноэфирные, арилсульфонильные, алкилтио- и арилтиогруппы, а также диэтоксифосфорильную группу. Наличие указанных групп увеличивает СН-кислотность кетонов **C** и облегчает образование их енолятов, а также, в ряде случаев, обеспечивает возможность последующих превращений продуктов амидоалкилирования. Еноляты можно рассматривать, как синтетические эквиваленты нуклеофильно-электрофильных синтонов **E**, а также (например, в случае восстановления карбонильной группы в продуктах амидоалкилирования) нуклеофильно-нуклеофильных синтонов **F** (*Схема 4*)

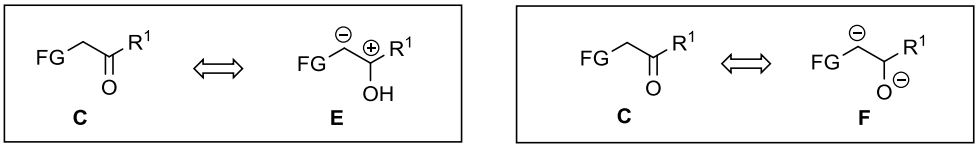
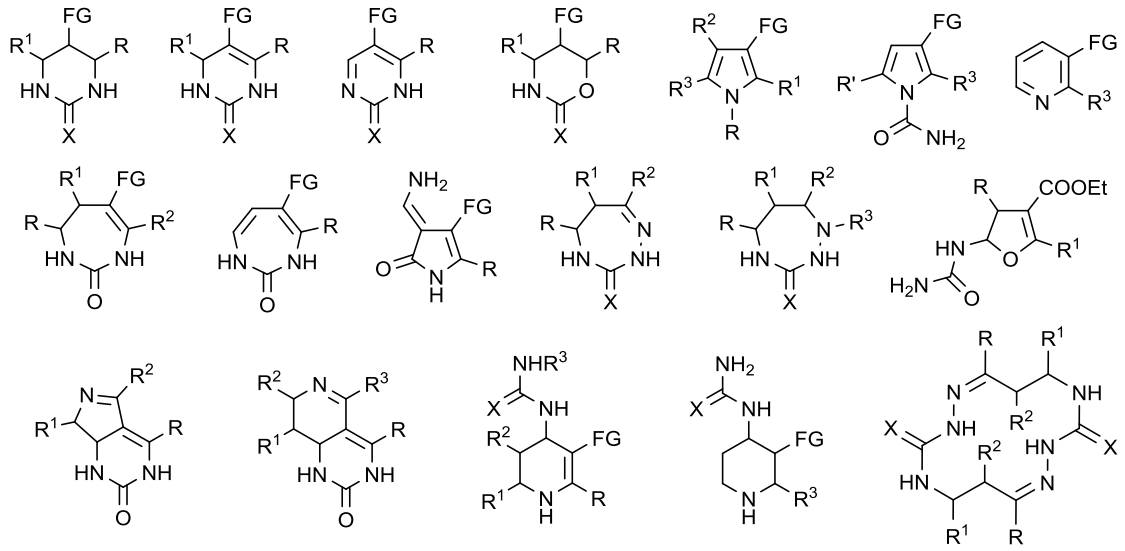


Схема 4

Вследствие полифункциональной природы выбранных нами амидоалкилирующих реагентов и нуклеофильных субстратов уже на стадии их реакции можно ожидать в некоторых случаях образования различных гетероциклов, в частности, соединений пиримидинового ряда. Далее, в зависимости от структуры компонентов реакции амидоалкилирования, возможны их последующие направленные трансформации, связанные с модификациями заместителей, реакциями расширения или сужения циклов, перегруппировками, аннелированием и т.д. В результате может быть получено множество различных гетероциклических соединений. В настоящей работе, описанная выше методология была продемонстрирована на примере синтезов таких важных классов гетероциклических соединений, как функционально замещенные пиримидины, 1,3-оксазины, 1,3-диазепины, 1,2,4-триазепины, пиридины, фураны, пирролы, пирролопиримидины, пиридопиримидины, полиазамакроциклы, некоторые из которых показаны ниже:



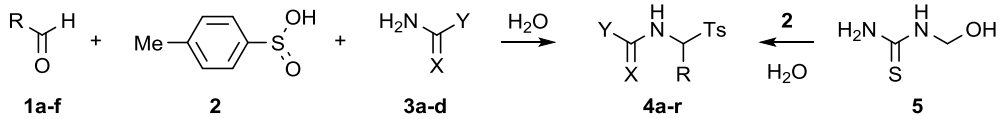
X = O, S, NR'; FG = COOR', C(O)R', SR', SO_2R', $P(O)(OEt)_2$

Таким образом, нами было получено большое число пяти-, шести-, семи- и 14-членных гетероциклических соединений, содержащих один и более гетероатомов, как ароматических, так и частично или полностью гидрированных, как моноциклических, так и бициклических. Следует отметить, что многие типы синтезированных соединений до начала настоящего исследования были либо труднодоступными, либо недоступными. Предлагаемые подходы к получению указанных соединений являются оригинальными и носят общий характер, что было показано нами на репрезентативном числе синтетических примеров.

3.1. Синтез электрофильных амидоалкилирующих реагентов – *N*-(тозилметил)замещенных амидов угольной кислоты

Для синтеза амидоалкилирующих реагентов **4a-e,g-r** мы использовали трехкомпонентную конденсацию альдегида **1a-f**, *n*-толуолсульфиновой кислоты (**2**) и амида угольной кислоты **3a-d** в воде (*Таблица 1*).

Таблица 1. Синтез электрофильных амидоалкилирующих реагентов **4a-r**.



№	Исходное соединение			R	X	Y	Условия реакции[a]	Про-дукт	Выход, %
1	**1a**	**2**	**3a**	Me	S	NH_2	**3a** (1.10), 20°C, 24 ч	**4a**	90
2	**1b**	**2**	**3a**	Et	S	NH_2	**3a** (1.11), 20°C, 24 ч	**4b**	89
3	**1c**	**2**	**3a**	Pr	S	NH_2	**3a** (1.01), 20°C, 16.5 ч	**4c**	92
4	**1d**	**2**	**3a**	Ph	S	NH_2	**3a** (1.04), 20°C, 24 ч	**4d**	91
5	**1e**	**2**	**3a**	4-MeC_6H_4	S	NH_2	**3a** (1.21), 20°C, 24 ч	**4e**	74
6	**5**	**2**	-	H	S	NH_2	20°C, 24 ч	**4f**	89
7	**1a**	**2**	**3b**	Me	O	NH_2	**3b** (5.01), 20°C, 2 ч	**4g**	92
8	**1b**	**2**	**3b**	Et	O	NH_2	**3b** (5.01), 20°C, 2 ч	**4h**	92
9	**1c**	**2**	**3b**	Pr	O	NH_2	**3b** (3.04), 20°C, 2 ч	**4i**	95
10	**1d**	**2**	**3b**	Ph	O	NH_2	**3b** (3.00), 20°C, 2 ч	**4j**	92
11	**1e**	**2**	**3b**	4-MeC_6H_4	O	NH_2	**3b** (3.07), 20°C, 2 ч	**4k**	95
12	**1f**	**2**	**3b**	4-$MeOC_6H_4$	O	NH_2	**3b** (3.04), 20°C, 2 ч	**4l**	93
13	**1b**	**2**	**3c**	Et	NCN	NH_2	**3c** (1.00), 20°C, 70 ч	**4m**	85
14	**1c**	**2**	**3c**	Pr	NCN	NH_2	**3c**(1.00), 20°C, 69 ч	**4n**	83
15	**1b**	**2**	**3d**	Et	O	OPh	**3d** (1.00), 70°C, 8 ч	**4o**	87
16	**1d**	**2**	**3d**	Ph	O	OPh	**3d** (1.03), 70°C, 9 ч	**4p**	92
17	**1e**	**2**	**3d**	4-MeC_6H_4	O	OPh	**3d**(1.00), 70°C, 10 ч	**4q**	90
18	**1f**	**2**	**3d**	4-$MeOC_6H_4$	O	OPh	**3d** (1.00), 70°C, 9 ч	**4r**	90

[a] В круглых скобках приведено количество эквивалентов амида на 1 эквивалент других реагентов.

Во всех случаях соотношение альдегида **1** и кислоты **2** составляло 1:1. Количество эквивалентов амидного компонента завесило от его структуры и приведено в *Таблице 1*. Соединение **4f** было получено взаимодействием легкодоступной метилолтиомочевины **5** с

сульфиновой кислотой **2** [12]. Для получения сульфонов **4g-l** (X = O) использовался 3-5 кратный избыток мочевины, чтобы предотвратить образование продуктов реакции по обоим атомам азота.

Конденсация цианогуанидина **3c** с альдегидами **1b,c** и кислотой **2** завершается в течение 69-70 ч. Причиной существенного увеличения времени реакции по сравнению с мочевиной и тиомочевиной является низкая растворимость цианогуанидина в воде.

Реакцию фенилкарбамата **3d** с альдегидами **1b,d-f** и сульфиновой кислотой **2** проводили в течение 8-10 часов при 70°C (нагревание на водяной бане), в результате чего *N*-(тозилметил)-замещенные фенилкарбаматы **4o-r** были выделены с высокими выходами (*Таблица 1*). При комнатной температуре эта реакция протекает крайне медленно. Фенилкарбамат **3d** получали реакцией фенилхлорформиата с водным раствором аммиака в ацетонитриле при 0°C.

n-Толуолсульфиновую кислоту (**2**) синтезировали подкислением водного раствора *n*-толуолсульфината натрия разбавленной соляной кислотой с последующей фильтрацией, промывкой и сушкой полученного осадка. Соединение **2** является достаточно устойчивым и хранится при -10°C неограниченно долго. *n*-Толуолсульфинат натрия получали восстановлением коммерчески доступного тозилхлорида под действием Na_2SO_3 в водно-щелочной среде. Использование выделенной сульфиновой кислоты **2** обеспечивает точное соблюдение соотношения реагентов в трехкомпонентной конденсации и в совокупности с оптимизацией соотношения реагентов, растворителя, времени и температуры реакции позволило нам получать технические продукты с чистотой не менее 95% (согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии). Сульфоны **4a-r** выпадали из реакционной массы в виде осадка, были выделены фильтрованием и использовались в реакциях амидоалкилирования без дополнительной очистки.

Следует отметить, что большинство опубликованных в литературе методик синтеза тозилметилзамещенных карбаматов и мочевин основано на использовании *n*-толуолсульфината натрия в присутствии HCOOH (см. литературный обзор). Однако, при описании методики синтеза этил (тозилметил)карбамата в *Organic Synthesis* специально отмечалось [94], что чистота сульфината натрия и количество кристаллогидратной воды, которое в нем содержится, сильно различаются в зависимости от поставщика. Качество *n*-толуолсульфината натрия существенно влияет на выход и чистоту технического продукта (снижение выхода до 10%) [94]. В литературе также описан синтез тозилметилзамещенных карбаматов с использованием *n*-толуолсульфиновой кислоты (CH_2Cl_2, водоотнимающее средство, 20°C или нагревание) (см. литературный обзор). Однако способ выделения сульфиновой кислоты не уточняется или ее выделение проводят подкислением натриевой соли с последующей фильтрацией осадка, отжиманием его на фильтре и немедленным использованием. Наш экспериментальный опыт свидетельствует о том, что *n*-толуолсульфиновая кислота является влагоемким веществом и при высушивании (вакуумный эксикатор, P_2O_5) теряет от 30 до 50% первоначальной массы. Несоблюдение точного соотношения реагентов при проведении трехкомпонентной конденсации приводит к присутствию большого количества примесей в выделенном техническом продукте, что требует его хроматографической очистки. Действительно, полученные указанным способом карбаматы перед дальнейшими реакциями очищались методом колоночной хроматографии.

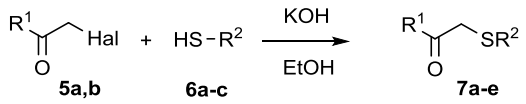
Таким образом, разработанные нами методики синтеза *N*-(тозилметил)замещенных амидов угольной кислоты (мочевины, тиомочевины, цианогуанидина и фенилкарбамата) с использованием *n*-толуолсульфиновой кислоты являются препаративными и дают возможность получать целевые продукты с отличными выходами, высокой степенью чистоты и, кроме того, в больших количествах (десятки граммов).

3.2. Синтез 5-алкилтио-, 5-арилтио-, 5-арилсульфонил- и 5-диэтоксифосфорил-4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов(тионов, иминов) и их ациклических форм

Количество опубликованных методов синтеза 5-(R-тио)замещенных гексагидропиримидин-2-тионов/онов очень ограничено. Так, в работе [325] описано получение с низким выходом спироциклического 5-(R-тио)замещенного 4,6-дифенилгексагидропиримидин-2-она реакцией бензилиден-бис-мочевины с бензо[*b*]тиофен-3(*2H*)-оном в уксусной кислоте. Реакцией 5-тозилоксигексагидропиримидин-2-она с 4-метоксибензилмеркаптаном в присутствии NaH (ДМФА, 20°C) с низким выходом был синтезирован соответствующий 5-(R-тио)замещенный гексагидропиримидин-2-он [104]. Показано, что в реакции 2-пропенил-2-фенилсульфонил-изотиоцианата с ароматическими аминами образуются смеси продуктов, которые в том числе содержат *N*-арилзамещенные 5-фенилсульфонилгексагидропиримидин-2-тионы (2-16%) [321]. В настоящем исследовании мы разработали общий подход к синтезу 5-(R-тио)замещенных гексагидропиримидин-2-онов/тионов, основанный на реакции амидоалкилирования енолятов α-(R-тио)замещенных кетонов с использованием *N*-(тозилметил)мочевин и -тиомочевин.

Синтез α-(R-тио)кетонов **7a-e** проводили реакцией нуклеофильного замещения атома галогена в α-галокетонах **5a,b** под действием калиевых солей соответствующих меркаптанов **6a-c** в спирте при комнатной температуре (*Таблица 2*). Выходы соединений **7a-c** и условия реакции при использовании бромацетона вместо коммерчески доступного хлорацетона (**5a**) практически не изменялись. Твердые продукты **7a,d,e** очищали перекристаллизацией, а жидкие **7b,c** – вакуумной перегонкой.

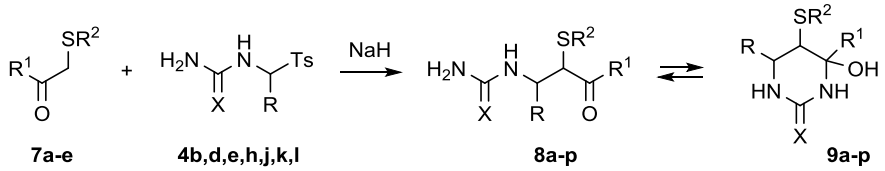
Таблица 2. Синтез 5-(R-тио)замещенных кетонов **7a-e**.



№	Исходные соединения		Hal	R^1	R^2	Продукт	Выход, %
1	**5a**	**6a**	Cl	Me	Ph	**7a**	81
2	**5a**	**6b**	Cl	Me	Bn	**7b**	61
3	**5a**	**6c**	Cl	Me	$4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	**7c**	87
4	**5b**	**6a**	Br	Ph	Ph	**7d**	80
5	**5b**	**6b**	Br	Ph	Bn	**7e**	84

Сульфоны **4h,j,k,l** (X = O) и **4b,d,e** (X = S) реагируют с Na-енолятами кетонов **7a-e**, образующимися при действии NaH на соответствующие CH-кислоты в сухом растворителе, при комнатной температуре, в результате чего получаются оксоалкил(тио)мочевины **8**, которые в зависимости от строения исходных соединений и условий реакции могут самопроизвольно циклизоваться в 4-гидроксигексагидропиримидин-2-оны/тионы **9** (*Таблица 3*).

Таблица 3. Реакция амидоалкилирования енолятов α-(R-тио)кетонов **7a-e** сульфонами **4b,d,e,h,j,k,l** (при 20°C).



№	Исход-ные соед-я		X	R	R^1	R^2	Условия реакции[а]	Про-дукт	Соотн. изоме-ров[б]	Вы-ход, %
1	**4d**	**7b**	S	Ph	Me	Bn	NaH (1.00), **7b** (1.00), ТГФ, 9.5 ч	**9a**	66:34	77
2	**4d**	**7b**	S	Ph	Me	Bn	NaH (1.06),**7b** (1.06), MeCN, 9 ч	**9a**	90:10	74
3	**4d**	**7c**	S	Ph	Me	4-MeO-$C_6H_4CH_2$	NaH (1.12), **7c** (1.13), MeCN, 9 ч	**9b**	73:27	64
4	**4d**	**7c**	S	Ph	Me	4-MeO-$C_6H_4CH_2$	NaH (1.04), **7c** (1.05), ТГФ, 15 ч 45 мин	**9b**	64:36	72
5	**4d**	**7a**	S	Ph	Me	Ph	NaH (0.99), **7a** (0.99), MeCN, 8.5 ч	**9c**	84:16	76
6	**4d**	**7a**	S	Ph	Me	Ph	NaH (1.11), **7a** (1.10), MeCN, 9 ч 10 мин	**9c**	100:0	69
7	**4d**	**7a**	S	Ph	Me	Ph	NaH (1.11), **7a** (1.10), ТГФ, 9 ч	**9c**	60:40	78
8	**4d**	**7a**	S	Ph	Me	Ph	NaH (0.99), **7a** (0.99), ТГФ, 9 ч	**9c**	66:34	70
9	**4b**	**7a**	S	Et	Me	Ph	NaH (0.90), **7a** (0.91), ТГФ, 9 ч	**9d**	43:57	61
10	**4b**	**7a**	S	Et	Me	Ph	NaH (0.99), **7a** (0.99), ТГФ, 8 ч 10 мин	**9d**	52:48	76
11	**4b**	**7a**	S	Et	Me	Ph	NaH (1.04), **7a** (1.04), ТГФ, 8 ч	**9d**	52:48	62

Таблица 3. Продолжение

№	Исходные соед-я		X	R	R^1	R^2	Условия реакции[а]	Продукт	Соотн. изомеров[б]	Выход, %
12	**4b**	**7a**	S	Et	Me	Ph	NaH (1.11), **7a** (1.11), ТГФ, 9 ч	**9d**	56:44	75
13	**4b**	**7a**	S	Et	Me	Ph	NaH (1.10), **7a** (1.10), ТГФ, 21 ч	**9d**	46:54	61
14	**4b**	**7a**	S	Et	Me	Ph	NaH (1.11), **7a**(1.11), MeCN, 8 ч	**9d**	76:24	55
15	**4b**	**7d**	S	Et	Ph	Ph	NaH (0.99), **7d** (0.99), ТГФ, 8 ч 10 мин	**9p**	61:39	73
16	**4b**	**7d**	S	Et	Ph	Ph	NaH (0.99), **7d** (0.99), MeCN, 8 ч 5 мин	**9p**	70:30	66
17	**4d**	**7e**	S	Ph	Ph	Bn	NaH (0.95), **7e** (0.93), MeCN, 10.5 ч	**9e**	100:0	65
18	**4e**	**7d**	S	4-MeC_6H_4	Ph	Ph	NaH (1.05), **7d** (1.05), MeCN, 8 ч	**9f**	100:0	61
19	**4e**	**7d**	S	4-MeC_6H_4	Ph	Ph	NaH (1.05), **7d** (1.05), ТГФ, 8 ч	**9f**	100:0	66
20	**4d**	**7d**	S	Ph	Ph	Ph	NaH (1.10), **7d** (1.09), MeCN, 8 ч	**9g**	100:0	73
21	**4d**	**7d**	S	Ph	Ph	Ph	NaH (1.10), **7d** (1.11), ТГФ, 8.5 ч	**9g**	100:0	85
22	**4d**	**7d**	S	Ph	Ph	Ph	NaH (0.99), **7d** (0.99), ТГФ, 8 ч	**9g**	100:0	71
23	**4d**	**7d**	S	Ph	Ph	Ph	NaH (0.99), **7d** (0.99), MeCN, 8 ч	**9g**	100:0	71
24	**4h**	**7a**	O	Et	Me	Ph	NaH (1.11), **7a** (1.11), MeCN, 9.5 ч	**9h**[в]	53:32	71
25	**4h**	**7a**	O	Et	Me	Ph	NaH (0.99), **7a** (0.99), MeCN, 9 ч 15 мин	**9h**	42:58	69
26	**4j**	**7b**	O	Ph	Me	Bn	NaH (1.30), 7b (1.29), MeCN, 8 ч	**9i**	75:25	72
27	**4j**	**7c**	O	Ph	Me	4-MeO-$C_6H_4CH_2$	NaH (1.02), **7c** (1.03), MeCN, 7.75 ч	**9j**	76:24	66

Таблица 3. Продолжение

№	Исход-ные соед-я		X	R	R^1	R^2	Условия реакции[а]	Про-дукт	Соотн. изоме-ров[б]	Вы-ход, %
28	**4j**	**7c**	O	Ph	Me	4-MeO-$C_6H_4CH_2$	NaH (1.10), **7c** (1.11), MeCN, 9 ч	**9j**	67:33	76
29	**4j**	**7c**	O	Ph	Me	4-MeO-$C_6H_4CH_2$	NaH (1.10), **7c** (1.10), ТГФ, 9	**9j**	72:28	75
30	**4j**	**7c**	O	Ph	Me	4-MeO-$C_6H_4CH_2$	NaH (1.11), **7c** (1.12), ТГФ, 24 ч	**9j**[г]	78:22	75
31	**4j**	**7e**	O	Ph	Ph	Bn	NaH(0.92), **7e**(0.94), MeCN, 10.5 ч	**8k**	75:25	67
32	**4j**	**7d**	O	Ph	Ph	Ph	NaH (0.99), **7d** (1.00), MeCN, 8 ч	**8l**+**9l**	42:23(**8**) : 35(**9**)	61
33	**4j**	**7d**	O	Ph	Ph	Ph	NaH (1.01), **7d** (1.00), MeCN, 8 ч	**8l**+**9l**	20:12(**8**) : 68(**9**)	73
34	**4j**	**7d**	O	Ph	Ph	Ph	NaH (1.11), **7d** (1.11), MeCN, 8 ч	**8l**+**9l**	54:5(**8**): 41(**9**)	82
35	**4k**	**7d**	O	4-MeC_6H_4	Ph	Ph	NaH (0.99), **7d** (0.99), MeCN, 9 ч	**8m**+**9m**	43(**8**): 57(**9**)	72
36	**4k**	**7d**	O	4-MeC_6H_4	Ph	Ph	NaH (1.11), **7d** (1.11), MeCN, 8 ч	**8m**	100:0	94
37	**4l**	**7d**	O	4-$MeOC_6H_4$	Ph	Ph	NaH (1.00), **7d** (1.00), MeCN, 7 ч	**8n**+**9n**	25:5(**8**): 70(**9**)	77
38	**4l**	**7d**	O	4-$MeOC_6H_4$	Ph	Ph	NaH (0.99), **7d** (1.05), MeCN, 9 ч	**8n**+**9n**	50:9(**8**): 41(**9**)	75
39	**4l**	**7d**	O	4-$MeOC_6H_4$	Ph	Ph	NaH (1.10), **7d** (1.10), MeCN, 8 ч	**8n**+**9n**	38:6(**8**): 56(**9**)	94
40	**4j**	**7d**	O	Ph	Me	Ph	NaH (1.00), **7d** (1.00) MeCN, 10 ч	**9o**	82:18	82
41	**4j**	**7d**	O	Ph	Me	Ph	NaH (1.11), **7d** (1.10), MeCN, 9 ч 10 мин	**9o**	80:20	84

[а] В круглых скобках приведено количество эквивалентов.
[б] Соотношение (4*R**,5*R**,6*R**)- и (4*R**,5*S**,6*R**)-диастереомеров (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии).
[в] Технический продукт содержит 16 мол% соответствующего тетрагидропиримидина **21**.
[г] Технический продукт содержит 10 мол% соответствующего тетрагидропиримидина **21**.

В реакции между незамещенной (тозилметил)тиомочевиной **4f** и енолятом **7d** или **7a** (MeCN, 20°C) получались, главным образом, продукты полимеризации (характерные уширенные сигналы в областях 4.5-5.5 и 7.7-8.5 м.д. в спектрах ^{1}H ЯМР), а не целевые гетероциклы.

Следует отметить, что в отличие от оксоалкилмочевин **8h-n**, все оксоалкилтиомочевины **8a-g** в условиях реакции самопроизвольно циклизуются с образованием соответствующих 4-гидроксипиримидинов **9a-g**. Гидроксипиримидины **9a-n** имеют три хиральных центра и, следовательно, могут образовываться в виде смеси четырех диастереомеров. Из приведенных в *Таблице 3* данных видно, что пиримидин-2-тионы **9a-g** были выделены в виде единственного изомера или в виде смеси двух диастереомеров с преобладанием одного из них. Показано, что количество главного диастереомера возрастает с увеличением избытка енолята (т.е. при увеличении основности реакционной среды) и времени реакции (растворитель MeCN), при переходе от ТГФ к MeCN и от соединений с алкильными заместителями при $C_{(4)}$ и $C_{(6)}$ к арильным заместителям. Увеличение времени реакции и избытка енолята при проведении реакции (тио)мочевин **4** с енолятами **7** в ТГФ оказывают незначительное влияние на соотношение диастереомеров в выделенных продуктах. В присутствии избытка енолята (*Таблица 3,* строки 24 и 30) и при увеличении времени реакции (для **9j**, строка 30) гидроксипиримидины **9h** и **9j** частично дегидратировались, при этом полной изомеризации минорного диастереомера в главный не наблюдалось. Использование ТГФ в качестве растворителя в большинстве случаев облегчало выделение продуктов реакции (особенно в случае тиомочевин) по сравнению с MeCN. Следует отметить, что оксоалкилмочевины **8k-n**, содержащие бензоильную карбонильную группу, независимо от времени реакции и избытка нуклеофила циклизовались только частично.

Из приведенных данных можно сделать вывод, что реакция между сульфонами **4** и енолятами α-(R-тио)замещенных кетонов протекает в условиях термодинамического контроля. Образовавшиеся оксоалкил(тио)мочевины **8** находятся в равновесии с гидроксипиримидинами **9**, причем отдельные диастереоизомеры соединений **8** и **9** могут изомеризоваться друг в друга через енольные формы соединений **8**. В результате этих процессов в реакционной массе постепенно накапливается термодинамически более устойчивый изомер **8** или **9**. Основность среды и время реакции влияют на скорость установления равновесия. По-видимому, в ТГФ раскрытие пиримидинового цикла, особенно в случае 4-метилзамещенных пиримидинов, идет медленнее по сравнению с MeCN, что приводит к снижению диастереоселективности реакции (например, строка 14 vs строка 12, строка 2 vs строка 1; *Таблица 3*). Наличие объемных арильных заместителей при атомах $C_{(4)}$ и $C_{(6)}$ пиримидинового цикла способствует его раскрытию в отличие от алкильных, поэтому изомеризация протекает относительно быстро (например, строки 18-19 и 20-23 vs 13-14 или 5-8). В случае мочевин **8l-o** с бензоильной группой, в большинстве случаев, в выделенных продуктах преобладает один из диастереомеров **8l-o**, который может медленно циклизоваться в единственный изомер гидроксипиримидинов **9l-o** (строки 32-34, 35-36, 37-39).

Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии главный изомер пиримидинов **9a-o** в ДМСО-d_6 находится в конформации с экваториальной ориентацией заместителей при атомах $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$

($^3J_{N(1)H,6\text{-}H}$ = 0 Гц, $^3J_{5\text{-}H,6\text{-}H}$ = 11-12 Гц) и аксиальной ориентацией ОН-группы (в некоторых случаях имеется $^4J_{5\text{-}H,OH}$ ~ 1 Гц). Для соединения **9h** аксиальная ориентация ОН-группы в главном изомере была подтверждена с использованием ^{1}H,^{1}H NOESY, где наблюдались кросс-пики между протоном ОН-группы и аксиальным протоном 6-Н, а между протонами метильной группы в четвертом положении и аксиальным протоном 6-Н кросс-пики отсутствовали. Минорный изомер соединений **9a-o** имеет экваториальную ориентацию заместителя при $C_{(6)}$ ($^3J_{N(1)H,6\text{-}H}$ = 0 Гц) и аксиальную – при $C_{(5)}$ ($^3J_{5\text{-}H,6\text{-}H}$ = 3-4 Гц), что дополнительно в некоторых случаях подтверждается наличием дальних КССВ между протоном 5-Н и протонами обеих NH групп (~ 1 Гц). Мы предполагаем, что ОН-группа в минорном изомере также как и в главном имеет аксиальную ориентацию, благодаря действию аномерного эффекта [40]. Таким образом главный изомер имеет (4*R**,5*R**,6*R**)-конфигурацию, а минорный - (4*R**,5*S**,6*R**)-конфигурацию.

Реакции амидоалкилирования енолятов α-тозилкетонов **10a,b** с *N*-(тозилметил)мочевинами и -тиомочевинами использовалась нами для получения ранее неизвестных 5-тозилзамещенных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов **12** или их ациклических форм **11**.

α-Тозилкетоны **10a,b** синтезировали из соответствующих галогенкетонов и *n*-толуолсульфината натрия (*Схема 5*).

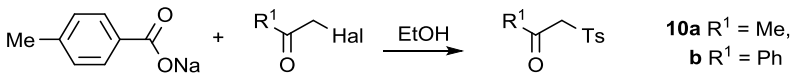
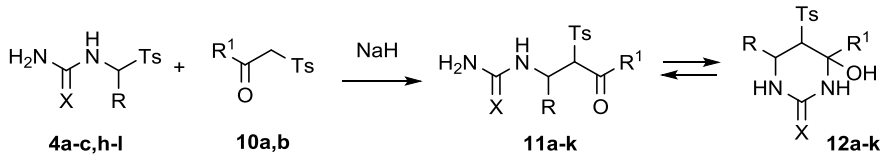


Схема 5

Тозилацетон **10a** (R^1 = Me) синтезировали реакцией хлорацетона с *n*-толуолсульфинатом натрия (EtOH, 50°C, 4.5 ч), при этом выход продукта после кристаллизации составил 60%. Реакция бромацетофенона с *n*-толуолсульфинатом натрия в EtOH завершается при комнатной температуре в течение 24 ч, в результате тозилацетофенон **10b** был получен с выходом 85% после кристаллизации.

N-(Тозилметил)тиомочевины **4a-c** реагируют с Na-енолятом тозилацетона **10a**, полученным в результате депротонирования тозилацетона под действием NaH в сухом MeCN, с образованием 5-тозилзамещенных гидроксипиримидин-2-тионов **12a-c** с выходами 92-98% (*Таблица 4*, строки 1-3). Реакция протекает при комнатной температуре в течение 18-18.5 ч, увеличение времени реакции оказывает несущественное влияние на выход продукта. Следует отметить, что пиримидины **12a-c** образуются исключительно в виде единственного диастереомера. На основании величин КССВ мы установили, что соединения **12a-c** в растворе в ДМСО-d_6 находятся в конформации с экваториальной ориентацией заместителей при атомах $C_{(6)}$ и $C_{(5)}$ ($^3J_{5\text{-}H,6\text{-}H}$ = 10.5-10.8, $^3J_{6H,N(1)H}$ ~ 0 Гц) и аксиальной ориентацией ОН-группы ($^4J_{OH,5H}$ = 0.8-1.0 Гц) и, следовательно, имеют (4*R**,5*R**,6*R**)-конфигурацию.

Таблица 4. Реакция амидоалкилирования енолятов тозилкетонов **10а,б** сульфонами **4b-c,h-l** (при 20°C).



№	Исходные соединения		X	R	R^1	Условия реакции[a]	Продукт	Соотн. изомеров	Выход, %
1	**4a**	**10a**	S	Me	Me	NaH (0.99), **10a** (0.98), MeCN, 13 ч	**12a**	100:0	92
2	**4b**	**10a**	S	Et	Me	NaH (0.97), **10a** (0.96), MeCN, 18.5 ч	**12b**	100:0	93
3	**4c**	**10a**	S	Pr	Me	NaH (0.99), **10a** (0.99), MeCN, 8 ч	**12c**	100:0	98
4	**4h**	**10a**	O	Et	Me	NaH (1.00), **10a** (1.00), MeCN, 10 ч	**11d**	62:38	74
5	**4i**	**10a**	O	Pr	Me	NaH (0.98), **10a** (0.97), MeCN, 9 ч	**11e**	61:39	91
6	**4j**	**10a**	O	Ph	Me	NaH (1.10), **10a** (1.10), MeCN, 8 ч	**11f**	63:37	84
7	**4j**	**10a**	O	Ph	Me	NaH (1.00), **10a** (1.00), MeCN, 8 ч	**11f**	63:37	82
8	**4j**	**10a**	O	Ph	Me	NaH (1.10), **10a** (1.10), ТГФ, 8 ч	**11f**	63:37	80
9	**4k**	**10a**	O	4- MeC_6H_4	Me	NaH (0.98), **10a** (0.99), MeCN, 8 ч 20 мин	**12g**	100:0	86
10	**4l**	**10a**	O	4-$MeOC_6H_4$	Me	NaH (1.00), **10a** (1.00), MeCN, 8 ч	**11h** + **12h**	(43:27): (30)	92
11	**4h**	**10b**	O	Et	Ph	NaH (1.00), **10b** (0.98), MeCN, 8 ч	**11i**	51:49	85
12	**4j**	**10b**	O	Ph	Ph	NaH (1.00), **10b** (1.00), MeCN, 8 ч 15 мин	**11j**	65:35	85
13	**4l**	**10b**	O	4-$MeOC_6H_4$	Ph	NaH (1.00), **10b** (1.00), MeCN, 8 ч 15 мин	**11k**	57:43	92

[a] В круглых скобках приведено количество эквивалентов.

N-(Тозилметил)мочевины **4h-l** взаимодействуют с Na-енолятами тозилкетонов **10a,b** при комнатной температуре в течение 8-10 ч с образованием преимущественно соответствующих оксоалкилмочевин **11** с хорошими выходами (*Таблица 4*). Исключениями являются реакция сульфона **4k** с енолятом **10a**, в ходе которой первоначально образовавшаяся оксоалкилмочевина **11g** полностью циклизовалась в пиримидин **12g** [единственный (4*R**,5*R**,6*R**)-изомер, строка 9], и реакция **4l** с енолятом **10a**, в ходе которой мочевина **11h** циклизовалась в пиримидин **12h** только частично (строка 10). На примере реакции **4j** с енолятом **10a** показано, что избыток енолята (строка 6 vs строка 7) или использование в качестве растворителя ТГФ вместо MeCN (строка 6 vs строка 8) оказывают очень незначительное влияние на выход продукта и не влияют на соотношение изомеров в нем, циклизация мочевины **11f** в пиримидин **12f** не наблюдалась ни при каких из изученных условий. Также отметим, что продуктами реакции алкилзамещенных (R = Et, Pr) мочевин **4h,i** с енолятом **10a** тоже являются соответствующие оксоалкилмочевины **11d,e** (строки 4 и 5). Тозилзамещенные оксоалкилмочевины **11d,e,f,i,j,k** образуются с низкой диастереоселективностью в виде смесей двух изомеров.

Известно, что фрагменты 4-гидроксигексагидропиримиридин-2-имина и 1,2,3,4-тетрагидропиримиридин-2-имина входят в состав природных гуанидиновых алкалоидов (например, тетродотоксина, птилокаулина, сакситоксина, батцелладина B, крамбесцина B и др.), которые обладают различными видами биологической активности. Поэтому целесообразно было использовать наш метод, основанный на амидоалкилировании енолятов кетонов α-тозилзамещенными амидами угольной кислоты, для получения 5-функционально замещенных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-иминов и изучить их реакционную способность.

Реакцию тозилметилзамещенных цианогуанидинов **4m,n** с енолятом тозилацетона **10a** проводили в сухом ТГФ в MeCN в присутствии NaH или в EtOH под действием KOH (*Схема 6*), состав полученных продуктов представлен в *Таблице 5*.

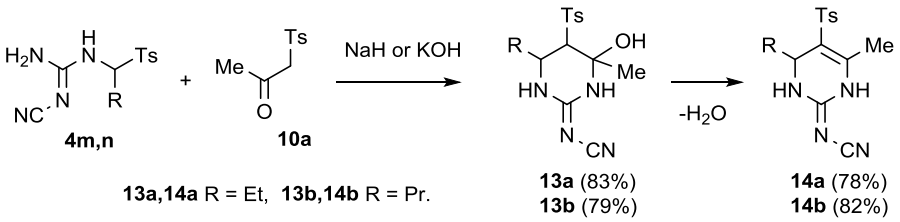


Схема 6

В отличие от тозилметил(тио)мочевин, тозилметилгуанидины **4m,n** реагируют с енолятом тозилацетона с образованием смесей 4-гидроксигексагидропиримидин-2-иминов **13a,b** и продуктов их дегидратации − соответствующих тетрагидропиримидин-2-иминов **14a**,**b**. Содержание тетрагидропиримидинов **14a**,**b** в выделенном техническом продукте возрастает при переходе от ТГФ к MeCN (*Таблица 5*; строка 2 vs строка 3; строка 7 vs строка 8), с увеличением времени реакции (строка 1 vs строка 2; строка 4 vs строка 5; строка 8 vs строка 9 vs строка 10) и при повышении температуры реакции (строка 4 vs строка 6). Практически чистые гидроксипиримидины **13a**,**b** были получены из сульфонов **4m,n** и Na-енолята тозилацетона в ТГФ

при комнатной температуре (строки 1 и 7). При проведении реакции между **4m,n** и **10a** в EtOH в присутствии КОН при комнатной температуре в течение длительного времени (строки 5 и 11) или для **4m** в течение 7.5 ч с последующим кипячением реакционной массы (строка 6), были выделены 5-тозилзамещенные тетрагидропиримидин-2-имины **14a**,**b** с чистотой не ниже 96% (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии).

Таблица 5. Реакция сульфонов **4m,n** с тозилацетоном (**10a**) в присутствии оснований.

№	**4**	Осно-вание	Условия реакции	Соотн. **13**:**14**[а]	Выход[б] **13+14**, %	Соотн. изомеров[в] в **13**
1	**4m**	NaH	ТГФ, 20°C, 2.6 ч	**13a**(93):**14a**(7)	83	96:3:1
2	**4m**	NaH	ТГФ, 20°C, 7.4 ч	**13a**(83):**14a**(17)	90	95:2:3
3	**4m**	NaH	MeCN, 20°C, 7.5 ч	**13a**(78):**14a**(22)	81	89:11
4	**4m**	KOH	EtOH, 20°C, 24.3 ч	**13a**(26):**14a**(74)	90	74:26
5	**4m**	KOH	EtOH, 20°C, 47.5 ч	**13a**(4):**14a**(96)	78	66:34
6	**4m**	KOH	EtOH, 20°C, 7.5 ч, далее кипячение, 1.5 ч	**8a**(100)	64	-
7	**4n**	NaH	ТГФ, 20°C, 3.5 ч	**13b**(94):**14b**(6)	79	79:21
8	**4n**	NaH	MeCN, 20°C, 4 ч	**13b**(75):**14b**(25)	82	74:26
9	**4n**	NaH	MeCN, 20°C, 6.1 ч	**13b**(69):**14b**(31)	81	72:28
10	**4n**	NaH	MeCN, 20°C, 10 ч	**13b**(46):**14b**(54)	80	82:18
11	**4n**	KOH	EtOH, 20°C, 47.3 ч	**13b**(2):**14b**(98)	82	67:33

[а] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.
[б] Вычислено на основании мольного соотношения **13**:**14**.
[в] Определено по интенсивности сигналов OH протонов (в области 6.08-6.38 м.д.) в ^{1}H ЯМР спектрах технических продуктов в ДМСО-d_6.

Гидроксипиримидины **13a**,**b** образуются в виде смеси двух или трех диастереомеров с большим преобладанием одного из них (*Таблица 5*). Главный изомер **13a,b** с чистотой не менее 98% был получен кристаллизацией технических продуктов из MeCN. Он имеет аксиальную ориентацию алкильного заместителя при $C_{(6)}$, о чем свидетельствует величина $^3J_{N(1)H,6\text{-}H}$ = 4.4-4.5 Гц, и диэдральный угол между протонами 5-H и 6-H близкий к 90° ($^3J_{5\text{-}H,6\text{-}H}$ ~ 0 Гц). Расчеты геометрии гидроксипиримидинов **13a,b** с различными ориентациями заместителей при $C_{(5)}$ и $C_{(4)}$ с использованием полуэмпирических методов AM1 и PM6 показали, что только аксиальная ориентация тозильной группы соответствует имеющимся величинам КССВ. Для соединения **13a** ориентация заместителей была определена с использованием ^{1}H,^{1}H NOESY (*Рисунок 1*). NOE наблюдались между протонами OH и 5-H и между одним из протонов экзоциклической метиленовой группы и OH-протоном. Эти и другие NOE в главном изомере **13a** подтверждают

аксиальную ориентацию заместителей при $C_{(4)}$, $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$. Таким образом, этот изомер имеет (4*R**,5*S**,6*S**)-конфигурацию. Поскольку ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектры соединений **13a** и **13b** близки, следовательно главный изомер **13b** также имеет (4*R**,5*S**,6*S**)-конфигурацию.

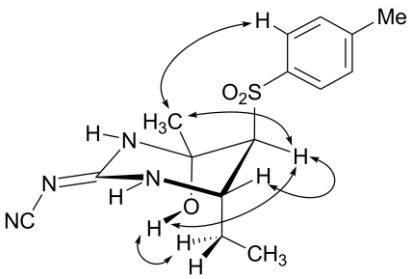


Рисунок 1. NOE корреляции для соединения (4*R**,5*S**,6*S**)-**13a**.

Конфигурацию минорных изомеров **13a**,**b** невозможно однозначно установить на основании данных ^{1}H ЯМР спектроскопии из-за низкого содержания в технических продуктах (*Таблица 5*). На основании наличия дальней КССВ $^{4}J_{OH,5\text{-}H}$ = 1.0 Гц в ^{1}H ЯМР спектре минорного изомера **13b** (раствор в ДМСО-d_6) можно предположить, что ОН-группа в нем имеет аксиальную ориентацию, а Ts-группа – экваториальную. Таким образом, минорный изомер **13b** отличается от главного только ориентацией Ts-группы и, следовательно, имеет (4*R**,5*R**,6*S**)-конфигурацию. Эту же конфигурацию имеет минорный изомер **13a** (дублет $^{4}J_{OH,5\text{-}H}$ = 1.2 Гц при 6.38 м.д.).

Таким образом, повышенную склонность к дегидратации у гидроксипиримидинов **13a**,**b** можно объяснить наличием 1,3-диаксиального отталкивания между алкильной группой при атоме $C_{(6)}$ и ОН-группой. В основной среде дегидратация протекает по механизму E1cB (*Схема 7*).

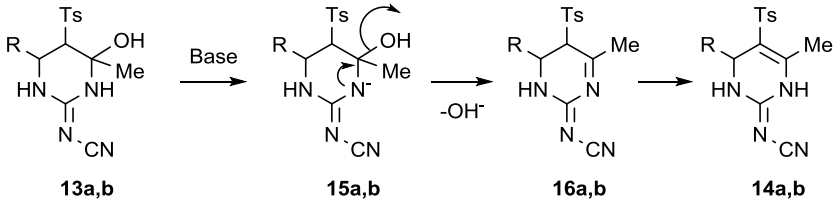


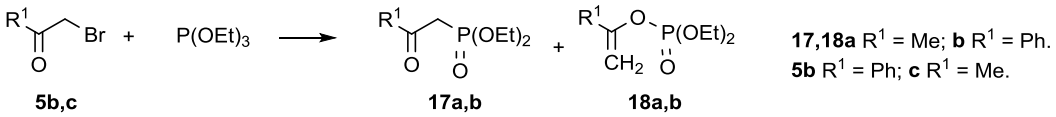
Схема 7

Согласно этому механизму первой стадией является депротонирование $N_{(3)}$H под действием основания, далее идет элиминирование ОН-аниона из **15a**,**b**, которому способствуют стереоэлектронные и стерические факторы, при этом образуются тетрагидропиримидины **16a**,**b**. Окончательные продукты **14a**,**b** получаются в результате имин-енаминового таутомерного сдвига.

1,2,3,4-Тетрагидро- и гексагидропиримидин-2-оны/тионы, имеющие фосфорсодержащий заместитель при атоме $C_{(5)}$, являются практически неизученным классом гетероциклических соединений. Опубликована лишь одна работа [322], описывающая синтез некоторых эфиров 4-арил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-фосфоновых кислот реакцией мочевины с диэтиловым эфиром (2-оксопроп-1-ил)фосфоновой кислоты и ароматическими альдегидами в присутствии $Yb(OTf)_3$. С использованием реакции амидоалкилирования енолятов эфиров

оксоалкилфосфоновых кислот α-тозилзамещенными (тио)мочевинами мы получили ряд пиримидинов, содержащих в пятом положении фосфорорганический заместитель.

На начальном этапе работы нуклеофильные реагенты **17a,b** − α-(диэтоксифосфорил)-замещенные кетоны мы получали реакцией Арбузова нагреванием бромкетонов **5b**,**c** с триэтилфосфитом при 165-170°C [323, 324]. При этом образовывались смеси целевых фосфонатов **17a,b** и виниловых эфиров **18a,b**, являющихся продуктами побочной реакции Перкова (*Схема 8*). Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии количество эфиров **18a,b** в технических продуктах составляло 20 и 25%, соответственно.



5b,c **17a,b** **18a,b**

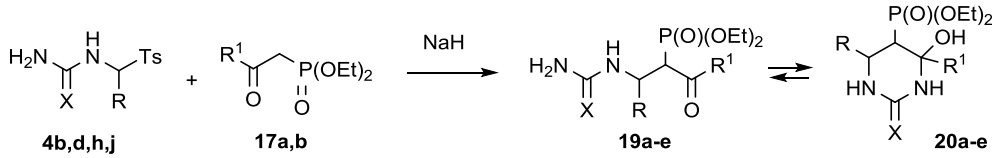
Схема 8

Установлено, что разделение полученных смесей с использованием вакуумной перегонки является малоэффективным. Так, в ходе четвертой перегонки соединения **17a** основная фракция кипела при постоянной температуре, однако, содержание примеси **18a** в ней составило 15 мол%, что предположительно свидетельствует об образовании азеотропных смесей. Аналогично не удалось очистить соединение **17b** от примеси **18b**. Поскольку виниловый эфир **18a** не проявляет СН-кислотных свойств, мы получили енолят фосфоната **17a** обработкой смеси **17a** и **18a** гидридом натрия. Однако, из-за наличия в реакционной смеси эфира **18a** целевые гидроксипиримидины образовывались в последующей реакции амидоалкилирования с низким выходом. Поэтому нами был разработан метод выделения чистого **17a** из смесей **17a** и **18a**, основанный на взаимодействии этих смесей с известным содержанием компонентов расчетным количеством NaH в сухом диэтиловом эфире. При этом Na-енолят **17a** выпадал в виде осадка, после чего его отфильтровывали, высушивали и использовали в реакциях с амидоалкилирующими реагентами. Отметим, что этот метод оказался непригоден для очистки фосфоната **17b**, так как его Na-енолят хорошо растворим в эфире.

В нашей последующей работе мы перешли к использованию модифицированной методики синтеза α-(диэтоксифосфорил)кетонов **17a,b**, основанной на реакции бромкетонов **5b,c** с триэтилфосфитом в присутствии KI в смеси ацетон-MeCN. В этих условиях фосфонаты **17a**,**b** были получены с чистотой более 98% после вакуумной перегонки (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии).

N-(Тозилметил)замещенные тиомочевины **4b**,**d** реагируют со свежеприготовленным Na-енолятом **17a** при комнатной температуре в течение 8 ч с образованием гидроксипиримидинов **20a**,**b** в виде единственного диастереомера с выходом 81 и 79%, соответственно (*Таблица 6,* строки 1 и 2). При использовании в реакции с сульфоном **4b** вместо выделенного Na-енолята **17a** раствора, полученного при обработке смеси **17a** и **17b** расчетным количеством NaH в ТГФ, выход продукта **20a** снизился до 50%.

Таблица 6. Реакция амидоалкилирования енолятов α-(диэтоксифосфорил)кетонов **17a,b** сульфонами **4b,d,h,j** (при 20°C).



№	**4**	**17**	X	R	R^1	Условия реакции	Продукт	Соотн. изомеров[а]	Выход[б], %
1	**4b**	**17a**	S	Et	Me	**4b** (0.90 эквив), ТГФ, 8 ч	**20a**	-[в]	81
2	**4d**	**17a**	S	Ph	Me	**4d** (0.90 эквив), ТГФ, 8 ч	**20b**	-[в]	79
3	**4b**	**17b**	S	Et	Ph	**4b** (0.95 эквив), ТГФ, 8 ч	**19c**	75:25	70
4	**4d**	**17b**	S	Ph	Ph	**4d** (0.88 эквив), MeCN, 9 ч	**19d**	75:25	70
5	**4h**	**17b**	O	Et	Ph	**4h** (0.99 эквив), MeCN, 9 ч	**19e**	63:37	56
6	**4j**	**17b**	O	Ph	Ph	**4j** (0.94 эквив), MeCN, 9 ч	**19f**	60:40	64

[а] Определено методом ^{1}H ЯМР спектроскопии.
[б] Выход технического продукта.
[в] (4*R**,5*R**,6*R**)-изомер.

Величины вицинальных КССВ между протоном 6-H и протонами 5-H и $N_{(1)}H$ ($^3J_{5\text{-H},6\text{-H}}$ = 11.7, $^3J_{N(1)H,6\text{-H},}$ = 0 Гц) свидетельствуют о том, что пиримидин **20a** (в растворе в ДМСО-d_6) находится в конформации с экваториальной ориентацией заместителей при атомах $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$. Аксиальная ориентация ОН-группы подтверждена данными ^{1}H,^{1}H NOESY, где наблюдались кросс-пики протона ОН группы с аксиальным атомом водорода 6-H и протонов 4-CH_3 группы с аксиальным атомом водорода 5-H. Дополнительно ориентация ОН-группы подтверждается наличием дальней КССВ между ОН-протоном и аксиальным протоном 5-H ($^4J_{OH,5\text{-H}}$ = 1.2 Гц). Таким образом, гидроксипиримидин **20a** имеет (4*R**,5*R**,6*R**)-конфигурацию. Поскольку спектры **20a** и **20b** близки, то **20b** имеет такую же конфигурацию.

Сульфоны **4b**,**d**,**h**,**j** реагируют с Na-енолятом **17b**, полученным при обработке смеси **17b** и **18b** расчетным количеством NaH, при комнатной температуре в течение 7-9 ч. Оптимальным растворителем для реакции мочевин **4h**,**j** является MeCN, при этом выходы продуктов **19e**,**f** составляют 56 и 64%, соответственно (*Таблица 6*; строки 5 и 6). При проведении этой реакции в ТГФ вместе с целевыми продуктами образовывалось большое количество примесей (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии), что приводило к снижению выходов оксоалкилмочевин. В случае тиомочевин **4b**,**d** природа растворителя не оказывает влияния на выход продуктов **19c**,**d** (строки 3 и 4). Отметим, что в отличие от соединений **19a**,**b** (R^1 = Me) циклизация **19c-f** (R^1 = Ph) не протекает, что объясняется пониженной электрофильностью бензоильной группы по сравнению с ацетильной и действием пространственных факторов.

Соединения **19c-f** были выделены в виде смеси двух диастереомеров с несущественным преобладанием одного из них. Диастереоселективность образования тиомочевин (строки 3 и 4)

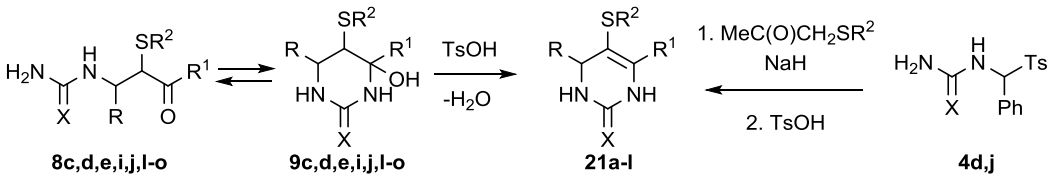
немного выше по сравнению с мочевинами (строки 5 и 6). Конформации, в которых находятся мочевины **19e**,**f** и тиомочевины **19c**,**d** в растворе в ДМСО-d_6, отличаются. Поскольку в ^{1}H ЯМР спектрах мочевин **19e**,**f** вицинальная КССВ между протонами CH(N) и CH(P) имеет относительно большую величину (порядка 9 Гц), мы полагаем, что эти протоны имеют *анти*-расположение. В спектрах тиомочевин **19c**,**d** эта КССВ имеет маленькую величину, поэтому, предположительно, соединения **19c**,**d** находятся в конформации с *гош*-ориентацией протонов CH(N) и CH(P).

3.3. Синтез 5-алкилтио-, 5-арилтио-, 5-арилсульфонил- и 5-диэтоксифосфорил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов(тионов, иминов)

Для получения 5-(R-тио)замещенных тетрагидропиримидин-2-онов(тионов, иминов) **21** (*Таблица 7*) мы использовали два альтернативных метода. Первый метод основан на дегидратации выделенных гидроксипиримидинов **9**, оксоалкилмочевин **8** или их смесей при кипячении в присутствии TsOH, при этом в случае **8** на первой стадии реакции протекает их гетероциклизация в гидроксипиримидины **9** (*Метод А*). Второй one-pot метод включает реакцию сульфона **4** с натриевым енолятом **7** в MeCN при комнатной температуре с последующим добавлением в полученную реакционную массу TsOH и кипячением смеси без выделения промежуточно образующегося гидроксипиримидина (*Метод В*). Метод В применим только для реакции сульфонов с енолятами α-функционализированных метилкетонов (R^1 = Me) и в случае, если дегидратация не сопровождается побочными реакциями. При всех попытках использовать Метод В для получения тетрагидропиримидинов с енолятами фенилкетонов (R^1 = Ph) образовывались сложные смеси продуктов, в некоторых случаях с низким содержанием целевого пиримидина (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). Согласно Методу В были получены тетрагидропиримидины **21a-d** с выходами 62-77% (*Таблица 7*; строки 1-4), во всех случаях выход **21** был выше, чем при получении в 2 стадии с выделением гидроксипиримидинов **9**.

4-Метилзамещенные гидроксипиримидины **9c,d,h,i,j,o** легко дегидратируются при кипячении в EtOH в присутствии TsOH (0.2-0.3 эквив) с образованием тетрагидропиримидинов **21b-h** с выходами 71-98% (*Таблица 7*; строки 5-10). Дегидратация 4-фенилпиримидина **9e** в описанных условиях завершалась только в присутствии 1.04 эквивалентов TsOH. После завершения реакции полученный раствор охлаждали и отфильтровывали выпавший осадок, что обеспечило высокую чистоту технического продукта (строка 11). При упаривании реакционной массы с последующей водной обработкой выделенный продукт содержал заметное количество неидентифицируемых примесей вместе с **21i** (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). При кипячении смесей **9l-n**+**8l-n** в EtOH в присутствии TsOH (1 эквив) в течение 2 ч протекала только дегидратация гидроксипиримидинов **9l-n**, а количество **8l-n** оставалось таким же, как в исходной смеси (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). Гетероциклизация-дегидратация оксоалкилмочевин **8l-n** завершалась в течение 2 ч при кипячении в MeCN, в результате 6-фенилтетрагидропиримидины **21j-l** были выделены с выходами 63-80% (строки 12-14).

Таблица 7. Синтез 5-(R-тио)замещенных тетрагидропиримидин-2-онов(тионов, иминов) **21a-l**.



№	Исход-ные соед-я	Условия реакции[a]	X	R	R^1	R^2	Про-дукт	Вы-ход, %
1	**4d+7b**	1. NaH (1.05), **7b** (1.05), MeCN, 20°C, 10.5 ч 2. TsOH (0.21), кипячение, 1.5 ч	S	Ph	Me	Bn	**21a**	77
2	**4j+7b**	1. NaH (0.95), **7b** (0.95), MeCN, 20°C, 9 ч 45 мин 2. TsOH (0.25), кипячение, 2 ч	O	Ph	Me	Bn	**21b**	64
3	**4d+7c**	1. NaH (1.05), **7c** (1.05), MeCN, 20°C, 6 ч 5 мин 2. TsOH (0.20), кипячение, 2 ч	S	Ph	Me	4-MeO-$C_6H_4CH_2$	**21c**	62
4	**4j+7c**	1. NaH (1.05), **7c** (1.05), MeCN, 20°C, 7 ч 45 мин 2. TsOH (0.20), кипячение, 2 ч	O	Ph	Me	4-MeO-$C_6H_4CH_2$	**21d**	71
5	**9i**	TsOH (0.21), EtOH, кипячение, 2 ч	O	Ph	Me	Bn	**21b**	95
6	**9j**	TsOH (0.30), EtOH, кипячение, 1 ч	O	Ph	Me	4-MeO-$C_6H_4CH_2$	**21d**	79
7	**9c**	TsOH (0.27), EtOH, кипячение, 1.5 ч	S	Ph	Me	Ph	**21e**	71
8	**9d**	TsOH (0.25), EtOH, кипячение, 40 мин	S	Et	Me	Ph	**21f**	83
9	**9o**	TsOH (0.30), EtOH, кипячение, 1 ч 35 мин	O	Ph	Me	Ph	**21g**	91
10	**9h**	TsOH (0.30), EtOH, кипячение, 1.5 ч	O	Et	Me	Ph	**21h**	98
11	**9e**	TsOH (1.04), EtOH, кипячение, 2 ч	S	Ph	Ph	Bn	**21i**	42
12	**8l+9l**	TsOH (1.01), MeCN, кипячение, 2 ч	O	Ph	Ph	Ph	**21j**	74
13	**8m+9m**	TsOH (1.12), MeCN, кипячение, 2 ч	O	4-MeC_6H_4	Ph	Ph	**21k**	63
14	**8n+9n**	TsOH (0.53), MeCN, кипячение, 2 ч	O	4-MeO-C_6H_4	Ph	Ph	**21l**	80

[a] В круглых скобках приведено количество эквивалентов.

При действии TsOH (0.2-1.0 эквив) на 4-гидрокси-4-фенилпиримидин-2-тионы **9f**,**g**,**p** в EtOH образовывалась смесь соответствующего тетрагидропиримидин-2-тиона **21** и дигидротиофена **22** (*Схема 9*). С использованием **9g** (R = Ph) в качестве исходного соединения было установлено, что температура (кипячение, 40°C и 20°C) и время реакции (0.5-24 ч) практически не влияют на соотношение **21m**/**22a** в выделенной смеси (около 50:50). При действии TsOH (0.44 эквив) на пиримидин **9p** (R = Et) в MeCN при комнатной температуре в течение 7.5 ч выделенный технический продукт представлял собой смесь неидентифицируемых соединений (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии).

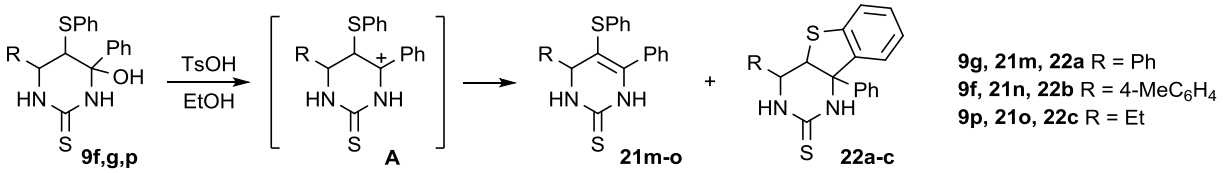
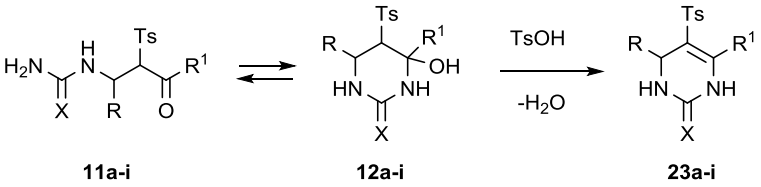


Схема 9

В случае использования 6-арилзамещенных исходных пиримидинов **9f**,**g** из образовавшихся смесей с использованием двукратной кристаллизации были получены индивидуальные тетрагидропиримидины **21m**,**n**. В случае использования 6-этилзамещенного пиримидина **9p** разделить полученную смесь **21o** и **22c** кристаллизацией не удалось. Подобрать условия, в которых образуется один из продуктов, также не удалось.

Мы предполагаем, что при действии TsOH на пиримидины **9f**,**g**,**p** образуются относительно устойчивые ацилиминиевые катионы **A**, которые могут подвергаться различным превращениям в условиях реакции, в том числе с образованием тетрагидропиримидинтиона **21** по механизму E1, или дигидротиофенового производного **22** по механизму S_E2 (*Схема 9*). Причины такого сильного различия между реакционной способностью катионов **A** и аналогичных катионов, образующихся из пиримидин-2-онов **9l-n** (X = O) в ходе кислотно-катализируемой дегидратации, остаются неясными.

Синтез 5-тозилзамещенных тетрагидропиримидин-2-онов(тионов) **23a-i** проводили дегидратацией соответствующих гидроксипиримидин-2-тионов **12a-c** или циклизацией-дегидратацией оксоалкилмочевин **11d-i** (*Схема 10*). При кипячении гидроксипиримидинов **12a-c** или оксоалкилмочевин **11d-h** (R^1 = Me) в EtOH в присутствии TsOH (0.3 эквив) в течение 2 ч с выходами 62-98% были получены тетрагидропиримидины **23a-h**.



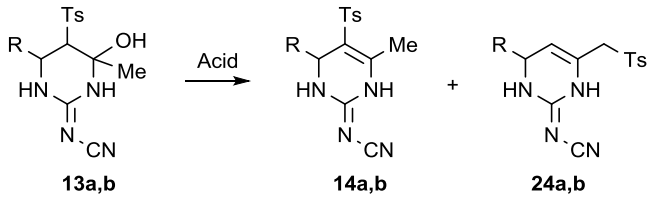
23a X = S, R = R^1 = Me; **b** X = S, R = Et, R^1 = Me; **c** X = S, R = Pr, R^1 = Me; **d** X = O, R = Et, R^1 = Me; **e** X = O, R = Pr, R^1 = Me; **f** X = O, R = Ph, R^1 =Me; **g** X = O, R = 4-MeC_6H_4, R^1 = Me; **h** X = O, R = 4-$MeOC_6H_4$, R^1 = Me; **i** X = O, R = Et, R^1 = Ph.

Схема 10

Для завершения превращения мочевины **11i** (R = Et) потребовался трехкратный избыток TsOH и кипячение в EtOH в течение 10 ч, при этом выход пиримидина **23i** составил 66%. При проведении этой реакции в MeCN вместе с **23i** образовывалось значительное количество примесей. В случае арилзамещенных мочевин **11j-l** при кипячении в различных растворителях (BuOH, 2 ч; для **11j** EtOH или MeCN, 23.5-34 ч) в присутствии TsOH (1-3 эквив) по данным ^{1}H ЯМР спектроскопии преимущественно образовывался тозилацетофенон (55-100%), а не целевой пиримидин. По-видимому, тозилацетофенон получается в результате отщепления мочевины и ароматического альдегида из соединений **11j-l**, катализируемого кислотой. В описанных условиях

эти побочные реакции становятся основными, так как из-за стерических затруднений, создаваемых соседними арильной и тозильной группами, и пониженной электрофильности бензоильной группы скорость гетероциклизации для **11j-l** становится крайне низкой.

В условиях кислотно-катализируемой дегидратации гидроксипиримидин-2-иминов **13a**,**b** под действием TsOH (0.25 эквив) при кипячении EtOH помимо дегидратации неожиданно протекает миграция тозильной группы, в результате чего преимущественно образуются 5-незамещенные 6-тозилметилпиримидины **24a,b** (*Схема 11*). При этом количество ожидаемых 5-тозилпиримидин-2-иминов **14a**,**b** в выделенных технических продуктах не превышает 11% (*Таблица 8*; строки 2 и 6).



13,14,24a R = Et, **13,14,24b** R = Pr.

Схема 11

В *Таблице 8* показаны данные о зависимости состава продуктов кислотно-катализируемой дегидратации гидроксипиримидин-2-иминов **13a**,**b** от условий реакции. Количество продукта перегруппировки **24a** сильно увеличивается при переходе от апротонного (MeCN) к протонному растворителю EtOH (строка 1 vs строка 2). Дальнейшее увеличение сольватирующей силы растворителя (водный EtOH) приводит к снижению количества **24a** (строка 2 vs строка 3). Аналогичное влияние растворителя наблюдается и для соединения **13b** (строки 5, 6 и 7). Использование более слабой по сравнению с TsOH сульфиновой кислоты привело к снижению количества продукта перегруппировки **24a** (строка 2 vs строка 4).

Таблица 8. Влияние растворителя и катализатора на соотношение продуктов **8**/**24**, образующихся в результате кислотно-катализируемой дегидратации соединений **13a,b**.

№	Исходное соединение	Растворитель	Катализатор	Соотношение[a] **14/24**	Выход **14+24**, %
1	**13a**	MeCN	TsOH	**14a**(50):**24a**(50)	95
2	**13a**	EtOH	TsOH	**14a**(11):**24a**(89)	79
3	**13a**	EtOH-H_2O	TsOH	**14a**(26):**24a**(74)	77
4	**13a**	EtOH	4-$MeC_6H_4SO_2H$	**14a**(35):**24a**(65)	77
5	**13b**	MeCN	TsOH	**14b**(63):**24b**(37)	100
6	**13b**	EtOH	TsOH	**14b**(6):**24b**(94)	93
7	**13b**	EtOH–H_2O	TsOH	**14b**(16):**24b**(84)	81

[a] Определено на основании данных ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.

Поскольку после кипячения 5-тозилпиримидина **14a** (EtOH, 5 ч) или 6-тозилметил-пиримидина **24b** (MeCN, 40 мин) в присутствии TsOH (0.3 эквив) были выделены только исходные гетероциклы, можно сделать вывод, что превращение **13a**,**b** в **14a**,**b** и **24a**,**b** протекает в условиях кинетического контроля.

Предполагаемый механизм кислотно-катализируемой дегидратации гидроксипиримидинов **13a**,**b** показан на *Схеме 12*. На первой стадии образуются ацилиминиевые катионы **25a**,**b**, в результате отрыва протона от которых могут получаться тетрагидропиримидины **14a**,**b** или 4-метиленпиримидины **26a**,**b**. Аллильная перегруппировка в соединениях **26a**,**b** с миграцией тозильной группы протекает через промежуточное образование карбокатионов **27a**,**b**, давая **24a**,**b**. Увеличение сольватирующей силы реакционной среды способствует образованию катионов **27a**,**b** и, следовательно, перегруппировке, что подтверждается полученными экспериментальными данными (*Таблица 8*).

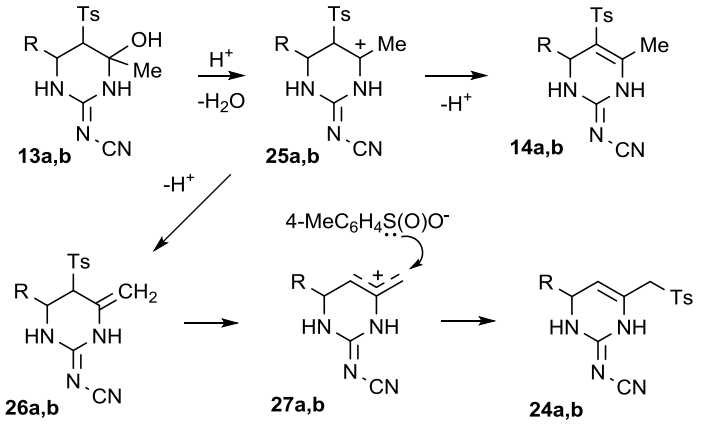


Схема 12

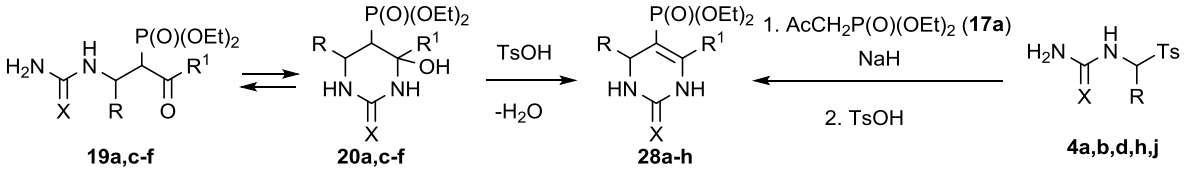
Дополнительным доказательством протекания перегруппировки через промежуточное образование 4-метиленпиримидинов **26a**,**b** является выделение смеси **26a**, **24a** и **13a** в соотношении 86:11:3 после кристаллизации **13a** и смеси **26b**, **24b**, **14b** и **13b** в соотношении 46:23:14:17 после кристаллизации **13b** из кипящего MeCN. Отметим, что эти смеси образовывались только в некоторых случаях, причины их образования установить не удалось; в частности продолжительное кипячение соединения **13a** в MeCN не привело к образованию **26a**, а аналитически чистые образцы соединений **13a,b** удалось получить с использованием быстрой кристаллизации из кипящего MeCN.

Предложенная нами схема перегруппировки согласуется с литературными данными о большей стабильности аллилсульфонов по сравнению с винилсульфонами [326-328] и способности арилсульфонильных групп к миграции в аллилсульфонах [329-333].

6-Метилзамещенные 5-(диэтоксифосфорил)тетрагидропиримидины **28a-e** были получены реакцией соответствующих сульфонов **4a,b,d,h,j** с натриевым енолятом диэтилового эфира фосфоновой кислоты **17a** с последующей дегидратацией образовавшихся гидроксипиримидинов без их промежуточного выделения аналогично тому, как это было описано для 5-(R-тио)-тетрагидропиримидинов **21a-d** в Методе B (*Таблица 9*). Для пиримидинов **28d,e** (X = O) этот

метод оказался единственным, так как соответствующие гидроксипиримидины, в отличие от их тиоксоаналогов **20a,b** (X = S), не удалось выделить из-за их высокой растворимости в воде. Показано, что оптимальным растворителем для получения тетрагидропиримидинов **28a-c** (X = S) является ТГФ, а тетрагидропиримидинов **28d,e** (X = O) – MeCN. Выходы тиоксопроизводных **28a-c** составили 42-73%, а оксопроизводных **28d,e** – 50 и 40%, соответственно. Альтернативно тетрагидропиримидин **28a** был получен с выходом 89 % дегидратацией гидроксипиримидина **20a** под действием TsOH (0.31 эквив) при кипячении в EtOH в течение 1.5 ч (Метод А). Отметим, что в отличие от всех остальных 5-функционально замещенных тетрагидропиримидинов 5-диэтоксифосфорилпиримидины **28d,e** (X = O) обладают хорошей растворимостью в H_2O.

Таблица 9. Синтез 5-диэтоксифосфорилзамещенных тетрагидропиримидинов **28a-h**.



№	Исходные соединения	Условия реакции	X	R	R^1	Продукт	Выход, %
1	**4b+17a**	1. **4b** (0.90 эквив), ТГФ, 20°C, 7 ч 2. TsOH (0.91 эквив), кипячение, 2 ч	S	Et	Me	**28a**	73
2	**4a+17a**	1. **4a** (0.95 эквив), ТГФ, 20°C, 4 ч 2. TsOH (0.42 эквив), кипячение, 1 ч 35 мин	S	Me	Me	**28b**	65
3	**4d+17a**	1. **4d** (0.92 эквив), ТГФ, 20°C, 7.5 ч 2. TsOH (0.42 эквив), кипячение, 1 ч 40 мин	S	Ph	Me	**28c**	42
4	**4h+17a**	1. **4h** (0.99 эквив), MeCN, 20°C, 6.5 ч 2. TsOH (0.49 эквив), кипячение, 2.5 ч	O	Et	Me	**28d**	40
5	**4j+17a**	1. **4j** (0.91 эквив), MeCN, 20°C, 11 ч 2. TsOH (0.49 эквив), кипячение, 2 ч	O	Ph	Me	**28e**	50
6	**20a**	TsOH (0.31 эквив), EtOH, кипячение, 1.5 ч	S	Et	Me	**28a**	90
7	**19c**	TsOH (1.01 эквив), EtOH, кипячение, 6.5 ч	S	Et	Ph	**28f**	89
8	**19d**	TsOH (1.02 эквив), EtOH, кипячение, 5 ч	S	Ph	Ph	**28g**	76
9	**19e**	TsOH (1.02 эквив), MeCN, кипячение, 6 ч	O	Et	Ph	**28h**	48

Дегидратация-гетероциклизация оксоалкилтиомочевин **19c,d** (X = S), содержащих бензоильную карбонильную группу, завершается при длительном кипячении в EtOH в присутствии 1 эквивалента TsOH (строки 7 и 8). В описанных условиях при кипячении мочевины **19f** (R = R^1 = Ph) в течение 4.5 ч была получена смесь, состоящая из соответствующего тетрагидропиримидина (80 мол%) и исходной мочевины (20 мол%, два диастереомера в соотношении 55:45). В результате кипячения мочевины **19e** в MeCN в течение 6 ч был выделен

тетрагидропиримидин **28h** с умеренным выходом (строка 9).

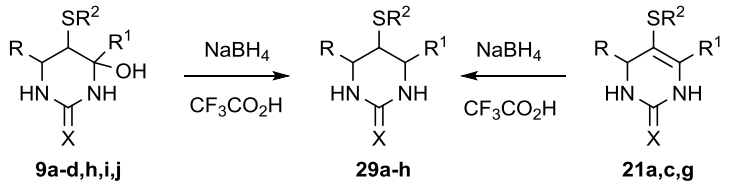
Мы предполагаем, что значительные различия в склонности тиомочевин **19c,d** и мочевин **19e,f** к циклизации-дегидратации обусловлены различиями в конформациях, в которых они находятся в растворе. Напомним, что в мочевинах **19e,f** протоны CH(N) и CH(P) находятся в *анти*-положении и, следовательно, карбонильная группа и фрагмент мочевины могут быть пространственно удалены друг от друга. Для их сближения требуется поворот вокруг связи CHN-CHP, который затруднен из-за соседства объемных заместителей. Если они сближены, то между радикалом R и объемной $P(O)(OEt)_2$-группой возникает отталкивание, что не способствует гетероциклизации, особенно в совокупности и пониженной электрофильностью бензоильной группы (аналогичное затруднение возникает и в случае Ts-замещенных оксоалкилмочевин **11j-l**). По-видимому, из-за низкой скорости гетероциклизации с соединениями **19e,f** могут протекать побочные процессы (схожие с идущими в случае **11j-l**), что объясняет умеренный выход **28h**. В отличие от мочевин, тиомочевины **19c,d** находятся в конформациях с *гош*-ориентацией протонов CH(N) и CH(P), что облегчает гетероциклизацию, поэтому соединения **28f**,**g** были получены с высокими выходами (строки 7 и 8).

3.4. Синтез 5-функционально замещенных гексагидропиримидин-2-онов(тионов)

Различные 5-(R-тио)замещенные шестичленные циклические мочевины и тиомочевины **29** были получены из соответствующих 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов **9** и тетрагидропиримидин-2-онов/тионов **21** восстановлением натрийборгидридом в присутствии избытка CF_3COOH в сухом ТГФ (*Таблица 10*). Реакция протекает при комнатной температуре в течение 4-8 ч. В случае гидроксипиримидинов реакция завершается при соотношении реагентов **9**:$NaBH_4$:CF_3CO_2H равном 1:6:60, в случае тетрагидропиримидинов требуется больший избыток восстановителя и соотношение **21**:$NaBH_4$:CF_3CO_2H равное 1:8:80.

Как видно из данных, представленных в *Таблице 10*, восстановление гидроксипиримидинов **9** протекает с высокой степенью диастереоселективности. Например, согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии при восстановлении смеси диастереомеров **9j** (76:24) продукт **29a** получается в виде смеси трех стереоизомеров в соотношении 65:24:11 (*Таблица 10*, строка 3), имеющих (4*R**,5*R**,6*S**)-, (4*R**,5*S**,6*S**)- и (4*R**,5*S**,6*R**)-конфигурации, соответственно (4e,5e,6e-, 4e,5a,6e- и 4e,5a,6a-конформации в ДМСО-d_6), которые определены на основании анализа вицинальных и дальних КССВ в спектрах ^{1}H ЯМР. Таким образом, восстановление (4*R**,5*R**,6*R**)-**9j** приводит к образованию смеси (4*R**,5*R**,6*S**)- и (4*R**,5*S**,6*R**)-**29a** в соотношении 65:11, а восстановление (4*R**,5*S**,6*R**)-**9j** дает исключительно (4*R**,5*S**,6*S**)-**29a**. С такой же стереоселективностью протекает восстановление пиримидина **9j** с другим соотношением диастереомеров в описанных выше условиях (строка 2). Кроме того, сделанные выводы подтверждается стереохимическим результатом восстановления (4*R**,5*R**,6*R**)-**9j**, из которого образуется смесь (4*R**,5*R**,6*S**)- и (4*R**,5*S**,6*R**)-**29a** в соотношении 90:10 (строка 1). Остальные гидроксипиримидины **9** восстанавливаются с аналогичной диастереоселективностью.

Таблица 10. Синтез 5-(R-тио)замещенных циклических (тио)мочевин **29** восстановлением 4-гидроксигексагидропиримидинов **9a-d**,**h**,**i**,**j** и тетрагидропиримидинов **21a**,**c**,**g** системой $NaBH_4$-CF_3CO_2H (ТГФ, 20°C).



№	**9**[а] или **21**	X	R	R^1	R^2	Про-дукт	Соотношение изомеров в **29**[б]	Выход, %
1	**9j** (100)	O	Ph	Me	4-$MeOC_6H_4CH_2$	**29a**	90:10:0	96
2	**9j** (67:33)	O	Ph	Me	4-$MeOC_6H_4CH_2$	**29a**	59:8:33	71
3	**9j** (76:24)	O	Ph	Me	4-$MeOC_6H_4CH_2$	**29a**	65:11:24	88
4	**21c**	O	Ph	Me	4-$MeOC_6H_4CH_2$	**29a**	57:4:39	78
5	**21a**	S	Ph	Me	Bn	**29b**	64:32:4	100
6	**9a** (90:10)	S	Ph	Me	Bn	**29b**	83:9:8	56
7	**9i** (72:28)	O	Ph	Me	Bn	**29c**	64:7:29	80
8	**9b** (64:36)	S	Ph	Me	4-$MeOC_6H_4CH_2$	**29d**	58:37:6	89
9	**9c** (84:16)	S	Ph	Me	Ph	**29e**	69:15:16	83
10	**9c** (80:20)	S	Ph	Me	Ph	**29e**	69:11:20	87
11	**9c** (100)	S	Ph	Me	Ph	**29e**	88:12:0	91
12	**9o** (80:20)	O	Ph	Me	Ph	**29f**	69:21:10	91
13	**21g**	O	Ph	Me	Ph	**29f**	43:4:53	90
14	**9d** (52:48)	S	Et	Me	Ph	**29g**	24:49:27	74
15	**9d** (90:10)	S	Et	Me	Ph	**29g**	41:10:49	87
16	**9d** (43:57)	S	Et	Me	Ph	**29g**	21:57:22	83
17	**9h** (43:57)	O	Et	Me	Ph	**29h**	17:57:26	77

[а] В скобках указано соотношение изомеров (4*R**,5*R**,6*R**)/(4*R**,5*S**,6*R**) для соединения **9**, использованного для восстановления.
[б] Соотношение изомеров (4*R**,5*R**,6*S**)/(4*R**,5*S**,6*S**)/ (4*R**,5*S**,6*R**), определенное на основании данных ^{1}H ЯМР спектроскопии для выделенных технических продуктов.

Полученные данные по восстановлению гидроксипиримидинов **9** можно объяснить в рамках протекания реакции по механизму S_N1 через промежуточное образование практически плоских ацилиминиевых катионов **A** или **B** соответственно из главного и минорного изомеров соединения **9** с последующим переносом гидрид-иона от объемного $NaBH(CF_3COO)_3$ со стерически наименее затрудненной стороны (*Рисунок 2*) [334, 335]. В обоих случаях стереохимия восстановления контролируется главным образом радикалом R. Очевидно, что наличие с одной стороны

пиримидинового кольца и радикала R и SR^2-группы (катион **B**) полностью блокирует перенос гидрид-иона с этой стороны. В случае других объемных заместителей при $C_{(5)}$ (таких как Ts или $P(O)(OEt)_2$ группа, см. ниже) их ориентация определяет направление атаки $BH(CF_3COO)_3$-аниона.

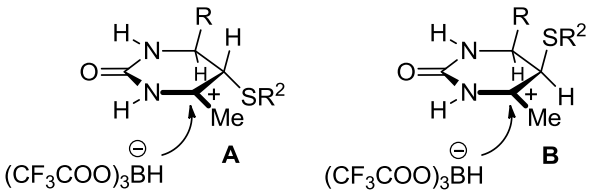


Рисунок 2

Восстановление 4-фенилзамещенного гидроксипиримидина **9g** (X = S, R = R^1 = R^2 = Ph) под действием $NaBH_4$ (6 эквив) завершалось в присутствии большего избытка CF_3CO_2H (120 эквив), при этом реакция протекала с образованием заметного количества неидентифицируемых побочных продуктов и с очень низкой диастереоселективностью. Из единственного изомера **9g** продукт был получен в виде смеси трех изомеров примерно в равном соотношении. По-видимому, образующийся стабилизированный ацилиминиевый катион относительно медленно атакуется $NaBH(CF_3COO)_3$ из-за пространственных затруднений, создаваемых фенильной группой, и успевает в некоторой степени дегидратироваться, что и приводит к снижению диастереоселективности восстановления.

На примере соединений **21a,c,g** показано, что 5-(R-тио)замещенные тетрагидропиримидины также могут восстанавливаться при действии $NaBH_4$ в присутствии избытка CF_3COOH (ТГФ, 20°C) с образованием соответствующих **29a,b,f** (*Таблица 10*; строки 4, 5 и 13), однако по сравнению с гидроксипиримидинами **9** стереоселективность реакции снижается.

Мочевина **29a** является исходным соединением для синтеза 5-меркаптозамещенного пиримидина **30** (*Схема 13*), представляющего собой тиоаналог 5-гидроксигексагидропиримидин-2-онов, проявляющих ингибиторную активность по отношению к ВИЧ-протеазе.

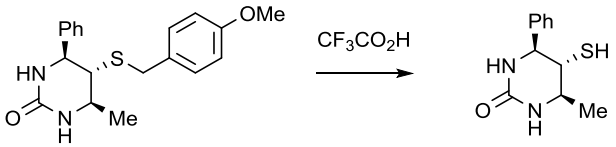


Схема 13

Снятие *n*-метоксибензильной защитной группы в (4*R**,5*R**,6*S**)-**29a** (получен однократной кристаллизацией технической смеси) протекает при кипячении в CF_3COOH в течение 6 ч 20 мин. В результате с выходом 64 % был получен 5-меркаптопиримидинон **30** в виде индивидуального изомера с (4*R**,5*R**,6*S**)-конфигурацией, имеющего согласно данным ^1H ЯМР спектроскопии экваториальную ориентацию заместителей при атомах $C_{(4)}$, $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$.

5-Тозилзамещенный гексагидропиримидин **12a** восстанавливается при действии $NaBH_4$ (8 эквив) и CF_3COOH (80 эквив) в сухом ТГФ при комнатной температуре в течение 9 ч. Реакция

протекает полностью диастереоселективно (*Схема 14*). Тиомочевина **31** была выделена с выходом 78% в виде единственного (4*R**,6*R**)-диастереомера (отметим, что атом $C_{(5)}$ в этом изомере не является асимметрическим). Величины КССВ $^3J_{5\text{-H, }6\text{-H}}$ = 7.1 и $^3J_{5\text{-H,}4\text{-H}}$ = 3.8 Гц свидетельствуют о том, что Ts-группа и одна из метильных групп имеют экваториальную ориентацию, а другая Me-группа − аксиальную.

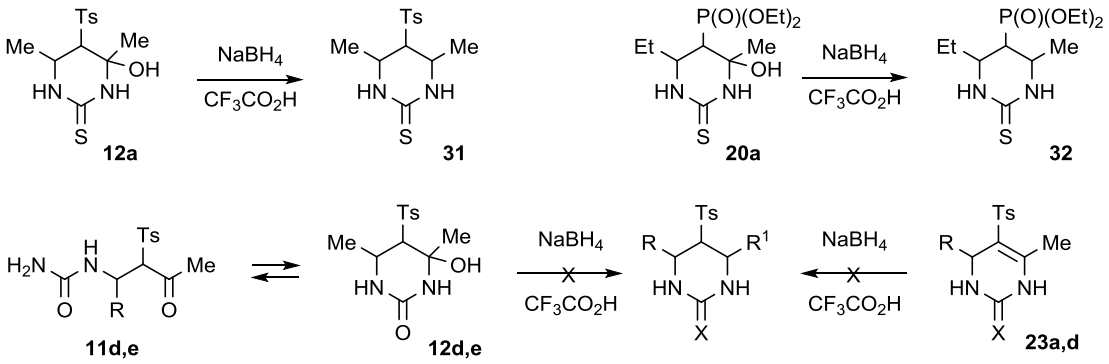


Схема 14

Показано, что в отличие от 5-(R-тио)замещенных тетрагидропиримидинов (см. выше) двойная связь в 5-тозилзамещенных тетрагидропиримидинов **23a**,**d** системой $NaBH_4$-CF_3CO_2H не восстанавливается. Это может быть связано с пониженной электронной плотностью на связи C=C из-за электроноакцепторного действия соседней Ts группы, в результате чего протонирование двойной связи не происходит. При действии системы $NaBH_4$-CF_3CO_2H в описанных условиях на оксоалкилмочевины **11d**,**e** протекает восстановление карбонильной группы с образованием смесей большого количества изомеров соответствующих гидроксиалкилмочевин и побочных продуктов неустановленной структуры (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии), при этом гетероциклизация в гидроксипиримидины **12d**,**e** с последующим восстановлением не идет.

Из гидроксипиримидина **20a** реакцией с $NaBH_4$ (8 эквив) и CF_3CO_2H (80 эквив) в ТГФ (20°C, 7 ч) был получен продукт **32** с выходом 65% в виде единственного изомера, имеющего (4*R**,5*S**,6*R**)-конфигурацию. На основании величин вицинальных КССВ между протонами $N_{(1)}H$, $N_{(3)}H$, 4-H, 5-H и 6-H ($J_{4\text{-H,}5\text{-H}}$ = 4.3, $J_{5\text{-H,}6\text{-H}}$ = 7.0, $J_{N(3)H,4\text{-H}}$ = 3.0 и $J_{N(1)H,6\text{-H}}$ = 2.3 Гц) можно сделать вывод, что соединение **32** (в растворе в ДМСО-d_6) находится в конформации с псевдоаксиальной ориентацией группы 4-CH_3 и псевдоэкваториальной ориентацией 6-Et и $P(O)(OEt)_2$ групп.

3.5. Синтез 4- и/или 6-трифторметилзамещенных гексагидро- и тетрагидропиримидин-2-онов

Трифторметильная группа обладает рядом уникальных свойств, в том числе метаболической стабильностью и липофильностью, поэтому введение этой группы в качестве заместителя в тетрагидро- или гексагидропиримидиновые циклы может привести к появлению у них выраженной биологической активности. Большинство описанных методов синтеза CF_3-

замещенных пиримидинов основаны на конденсации ароматического альдегида, мочевины или тиомочевины и фторированных 1,3-дикарбонильных соединений в присутствии различных кислотных катализаторов и позволяют получать 6-арил-4-гидроксигексагидропиримидин-2-оны/тионы [336-339]. Использование алифатического альдегида в этом методе не возможно. Другой специальный подход состоит в присоединении ацетона к 4-(трифторметил)-1,2-дигидропиримидин-2-онам в присутствии вторичных аминов и позволяет получать только *N*-алкилзамещенные тетрагидропиримидины [340].

Наш метод, основанный на реакции амидоалкилирования енолятов ацетилацетона, ацетоуксусного эфира или трифторацетоуксусного эфира *N*-(1-тозилэтил)мочевиной или *N*-[(1-ацетокси-2,2,2-трифтор)этил]мочевиной, с последующей дегидратацией образовавшихся продуктов, позволяет получать различные 5-ацилзамещенные тетрагидропиримидин-2-оны и гексагидропиримидин-2-оны, имеющие CF_3-группу при атомах $C_{(4)}$ и/или при $C_{(6)}$.

Амидоалкилирующий реагент, имеющий CF_3-группу, был получен из мочевины **33**, которую синтезировали реакцией мочевины с водным раствором фтораль гидрата по описанной методике (*Схема 15*) [20]. Продолжительное охлаждение реакционной массы перед фильтрованием продукта привело к увеличению выхода соединения **33** до 75% (выход **33** в опубликованной методике составил 55%).

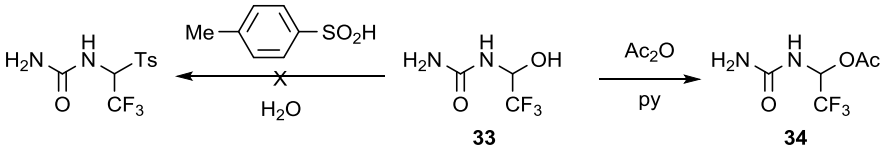


Схема 15

Наши попытки получить CF_3-замещенную *N*-(тозилметил)мочевину реакцией соединения **33** с *n*-толуолсульфиновой кислотой в воде при комнатной температуре не увенчались успехом. Поэтому нами был создан другой амидоалкилирующий реагент, содержащий ацетоксигруппу в качестве уходящей – соединение **34**. Ацилирование ОН-группы в гидроксиметилмочевине **33** протекало при комнатной температуре в пиридине при действии уксусного ангидрида в течение 4 ч, в результате чего с выходом 73% была получена *N*-(ацетоксиметил)мочевина **34**.

Сульфон **4g** и *N*-(ацетоксиметил)мочевина **34** реагируют с Na-енолятами ацетилацетона, ацетоуксусного эфира или трифторацетоуксусного эфира в MeCN при комнатной температуре в течение 6-8 ч с образованием оксоалкилмочевин **35a-d** с выходами 76-81% (*Схема 16*).

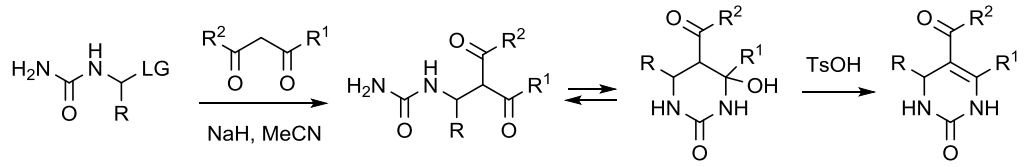


Схема 16

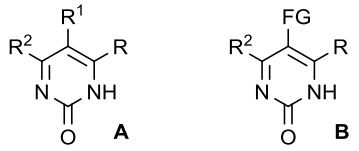
Оксоалкилмочевины **35c**,**d**, полученные из трифторацетоуксусного эфира, самопроизвольно циклизуются в гидроксипиримидины **36c**,**d** из-за высокой электрофильности трифторацетильной группы. Соединения **36c**,**d** были выделены в виде единственного изомера, который в растворе в ДМСО-d_6 имеет экваториальную ориентацию CF_3 и CO_2Et групп ($^3J_{5\text{-H},6\text{-H}}$ = 11.2-11.3 Гц). Циклизация мочевин **35a** и **35b** (два диастереомера, 58:42) как в твердой фазе, так и в растворах в ДМСО-d_6 не происходит (данные ИК и ЯМР спектроскопии). Напомним, что в аналогичных реакциях между енолятами ацетилацетона или ацетоуксусного эфира и тозил(тио)мочевинами, синтезированными на основе алифатических или ароматических альдегидов, были получены исключительно 4-гидроксипиримидин-2-оны/тионы [12]. Предположительно, образование соединений **35a**,**b** протекает в условиях кинетического контроля, а их циклизация в гидроксипиримидины **36a**,**b** осложняется дироль-дипольными взаимодействиями с участием группы CF_3. Отметим, что в процессе кристаллизации соединения **35b** из кипящей H_2O произошла его частичная циклизация. При этом, согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии пиримидин **36b** в ДМСО-d_6 находится в конформации с экваториальной ориентацией заместителей при атомах $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$ ($^3J_{5\text{-H},6\text{-H}}$ = 10.9 Гц).

Гетероциклизация-дегидратация оксоалкилмочевин **35a**,**b** легко протекает при кипячении в MeCN в присутствии TsOH (0.3 эквив) в течение 0.75-1.5 ч с образованием 4-CF_3-замещенных тетрагидропиримидинов **37a**,**b** с выходами 76 и 80%, соответственно. Для дегидратации гидроксипиримидинов **36c**,**d** потребовались более жесткие условия, поскольку промежуточное образование иминиевых катионов существенно осложняется наличием соседней группы CF_3. При кипячении в толуоле в присутствии 1.5 эквив. TsOH дегидратация **36d** завершалась течение 19 ч, в результате чего пиримидин **37d** был получен с выходом 51%. Использование насадки Дина-Старка и *n*-ксилола вместо толуола позволило сократить время реакции до 10 ч, а количество TsOH до 0.6 эквив., при этом выход **37d** повысился до 88%. В описанных условиях пиримидин **37c** был получен из **36c** с выходом 85% (кипячение, 8 ч).

Таким образом, мы показали, что амидоалкилирование енолятов кетонов (в том числе имеющих CF_3-группу) *N*-(1-тозилалкил)- или *N*-(1-ацетоксиалкил)мочевинами приводит к образованию 5-ацил-4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов или их ациклических изомеров, кислотно-катализируемой дегидратацией которых могут быть получены соответствующие тетрагидропиримидин-2-оны. Разработанный нами метод позволяет вводить алкильный заместитель при атоме $C_{(6)}$ и CF_3-группу при атомах $C_{(4)}$ и/или $C_{(6)}$, что невозможно с использованием опубликованных методов, включая реакцию Биджинелли.

3.6. Синтез 5-функционально замещенных 1,2-дигидропиримидин-2-онов

1,2-Дигидропиримидин-2-оны **A** (*Рисунок 3*) являются объектами интенсивных исследований, так как обладают различными видами биологической активности. Разработан ряд эффективных методов синтеза этих соединений. В то же время, 5-ацил- и, в особенности, 5-арилсульфонил-1,2-дигидропиримидин-2-оны **B** изучены в значительно меньшей степени.



R, R^1, R^2 = H, Alk, Ar
FG = C(O)R', CO_2R', CONR'R", SO_2Ar, etc.

Рисунок 3

Известно, что дигидропиримидины **B**, имеющие связь $C_{(5)}$-S, обладают антибактериальным, антивирусным, бронхорасширительным и антиязвенным действием. Соединения **B** (R = FG) могут быть получены с использованием конденсаций (C-C-C-N-C-N)- [341-343], (C-C-C-N + C-N)- [344] и (C-C-C + N-C-N)-типов [342, 344-346, 348, 349], дегидрогенирования [350] или окисления [347, 351-358] соответствующих 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов, каталитического ацилирования 5-триалкилстаннилпиримидинов [359] или гидролиза подходящих 2-функционализированных пиримидинов [348, 359-367]. Отметим, что при применении методов, эффективных для синтеза 1,2-дигидропиримидинов **A**, для получения соединений **B** выходы целевых продуктов существенно снижаются. Поэтому разработка общего метода синтеза 5-функционально-замещенных 1,2-дигидропиримидин-2-онов представлялась целесообразной.

Мы предположили, что 4-трихлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-оны могут быть использованы как исходные соединения для получения 4-незамещенных 1,2-дигидропиримидин-2-онов (**B**, R^2 = H), поскольку известно, что при действии оснований на вторичные амины или амиды, имеющие CCl_3-группу в α-положении, протекает элиминирование $CHCl_3$ с образованием иминов [368-370]. В свою очередь, синтез 4-CCl_3-тетрагидропиримидинов может быть легко проведен согласно разработанному нами подходу, основанному на использовании реакции амидоалкилирования.

Гидроксиметилмочевина **38** была получена реакцией мочевины с хлоральгидратом в воде при комнатной температуре по описанной методике [21]. Соответствующий сульфон при взаимодействии соединения **38** с *n*-толуолсульфиновой кислотой не образовывался, как и в случае с трифторметильным производным **33** (см. раздел 3.5). Альтернативные амидоалкилирующие реагенты – соединения **39** и **40**, содержащие ацетоксигруппу в качестве уходящей, были получены по литературным методикам [6-10, 228, 371] с выходами 75 и 79%, соответственно, реакцией мочевины **38** с уксусным ангидридом в пиридине или уксусным ангидридом в присутствии H_2SO_4 при комнатной температуре (*Схема 17*).

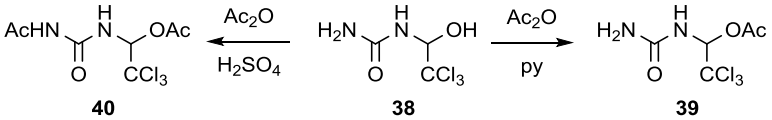
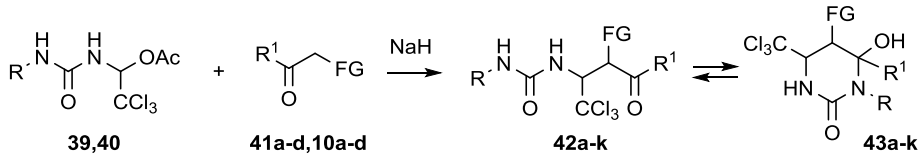


Схема 17

В качестве нуклеофильных реагентов использовались Na-еноляты 1,3-дикарбонильных соединений [ацетилацетон (**41a**), дибензоилметан (**41b**)], β-оксоэфиров [ацетоуксусный эфир

(**41c**), бензоилуксусный эфир (**41d**)] и арилсульфонилкетонов **10a-d**, которые были получены реакцией соответствующих СН-кислот с эквивалентным количеством NaH в сухом растворителе. Еноляты **41a-d** и **10a-d** реагируют с мочевинами **39** или **40** при комнатной температуре в течение 2.7-9 ч в сухом MeCN (*Таблица 11*). Для реакции дибензоилметана с **39** (строка 2) в качестве растворителя использовался ТГФ, так как при депротонировании **41b** в MeCN образуется очень густая суспензия енолята, что препятствует завершению реакции **41b** с NaH. В результате были получены оксоалкилмочевины **42a-k** с хорошими выходами. Согласно данным ИК, ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии соединения **42a-k** как в твердом виде, так и в растворах ДМСО-d_6 существуют исключительно в ациклической форме. Спектральных доказательств наличия циклических изомеров **43a-k** обнаружено не было.

Таблица 11. Реакция мочевин **39** и **40** с Na-енолятами **41a-d** и **10a-d** (при 20°C).[а]



№	Исходные соединения		R^1	FG	R	Условия реакции	Продукт	Соотн. изомеров[в]	Выход[г],%
1	**41a**	**39**	Me	Ac	H	MeCN, 3.3 ч	**42a**	-	70
2	**41b**	**39**	Ph	Bz	H	ТГФ, 4.3 ч	**42b**	-	89
3	**41c**[б]	**39**	Me	CO_2Et	H	MeCN, 4 ч	**42c**	57:43	86
4	**41d**[б]	**39**	Ph	CO_2Et	H	MeCN, 2.7 ч	**42d**	72:28	95
5	**41d**	**39**	Ph	CO_2Et	H	MeCN, 5.75 ч	**42d**	83:17	91
6	**41d**	**39**	Ph	CO_2Et	H	MeCN, 9.3 ч	**42d**	84:16	90
7	**41a**	**40**	Me	Ac	Ac	MeCN, 4.4 ч	**42e**	-	82
8	**41c**[б]	**40**	Me	CO_2Et	Ac	MeCN, 4.2 ч	**42f**	75:25	69
9	**10d**	**39**	Ph	SO_2Ph	H	MeCN, 4 ч	**42g**	95:5[д]	88
10	**10d**	**39**	Ph	SO_2Ph	H	ТГФ, 4.5 ч	**42g**	88:12[д]	76
11	**10b**	**39**	Ph	Ts	H	MeCN, 5 ч	**42h**	91:9[д]	85
12	**10b**	**40**	Ph	Ts	Ac	MeCN, 8 ч	**42i**	97:3[д]	88
13	**10c**	**40**	Me	SO_2Ph	Ac	MeCN, 4 ч	**42j**	85:15[д]	85
14	**10a**	**40**	Me	Ts	Ac	MeCN, 9 ч	**42k**	85:15[д]	86
15	**10a**	**40**	Me	Ts	Ac	ТГФ, 6.5 ч	**42k**	86:14[д]	90

[а] Все реагенты использовались в эквимолярных количествах.
[б] Использовался избыток енолята (1.1 эквив).
[в] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.
[г] Выходы выделенных продуктов.
[д] Соотношение (*R**,*S**)-**42**/(*R**,*R**)-**42**.

Соединения **42c**,**d**,**f-k** образуются в виде смеси двух стереоизомеров. Диастереоселективность реакции возрастает при переходе от **39** к **40** (*Таблица 11*; строка 3 vs строка 8, строка 11 vs строка 12) и от алкильного заместителя R^1 к арильному (строка 3 vs. строка 4, строка 14 vs строка 12) и снижается при использовании избытка нуклеофила (строка 5 vs строка 4). Полярность растворителя оказывает незначительное влияние на диастереоселективность реакции (строка 9 vs строка 10; строка 14 vs строка 15). Реакции арилсульфонилкетонов **10a-d** с мочевинами **39** и **40** протекают с высокой стереоселективностью (*de* 70-94%, строки 9-15). Все это свидетельствует о том, что образование **42** контролируется как кинетическими, так и термодинамическими факторами.

Величины вицинальных КССВ фрагмента NH-CH-CH свидетельствуют о том, что минорный изомер **42g-k** в растворе ДМСО-d_6 существует в конформации с *анти-анти* ориентацией этих протонов ($^3J_{NH,CH}$ = 10.1-10.8 Гц, $^3J_{CH,CH}$ = 8.8-9.0 Гц), а главный изомер – в конформации с *анти*-ориентацией протонов фрагмента NH-CH и *гош*-ориентацией протонов фрагмента CH-CH ($^3J_{NH,CH}$ = 9.5-9.6 Гц, $^3J_{CH,CH}$ = 1.5-1.8 Гц). Оптимизация геометрии изомеров **42g**,**j** с использованием полуэмпирических методов AM1 и PM6 показала, что конформация (*R**,*S**)-**42g,j** с *анти-гош* ориентацией протонов в фрагменте NH-CH-CH является более стабильной, чем *анти-анти*, и наоборот для (*R**,*R**)-**42g,j**. Наиболее стабильные конформации для (*R**,*S**)-**42g** и (*R**,*R**)-**42g** с *анти* ориентацией объемных CCl_3 и $PhSO_2$ групп показаны на *Рисунке 4* [(**a**) и (**b**), соответственно]. Отметим, что для главного изомера в этой конформации становится возможным образование внутримолекулярных водородных связей между протоном NH-группы и атомом кислорода карбонильной группы.

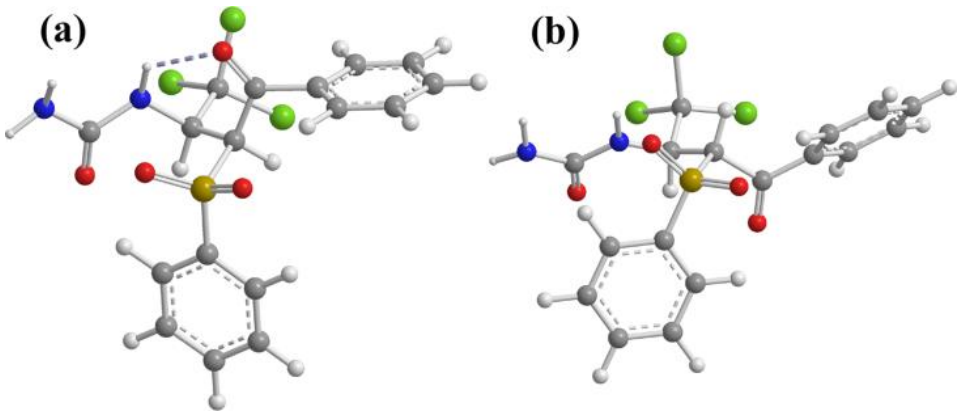


Рисунок 4

Таким образом, на основании квантово-химических расчетов и данных ^{1}H ЯМР спектроскопии можно сделать вывод, что главный изомер **42g,j** имеет (*R**,*S**)-конфигурацию, а минорный – (*R**,*R**)-конфигурацию. Изомеры мочевин **42h**,**i**,**k** имеют такие же конфигурации, что следует из сравнения их спектров ЯМР со спектрами **42g,j**.

Высокую диастереоселективность реакции **39** и **40** с Na-енолятами **10a-d** можно объяснить, исходя из механизма, показанного на *Схеме 18.*

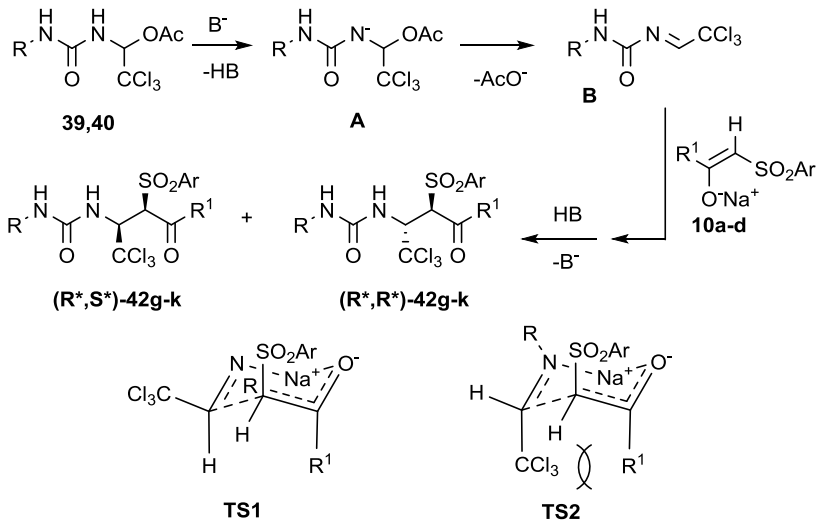


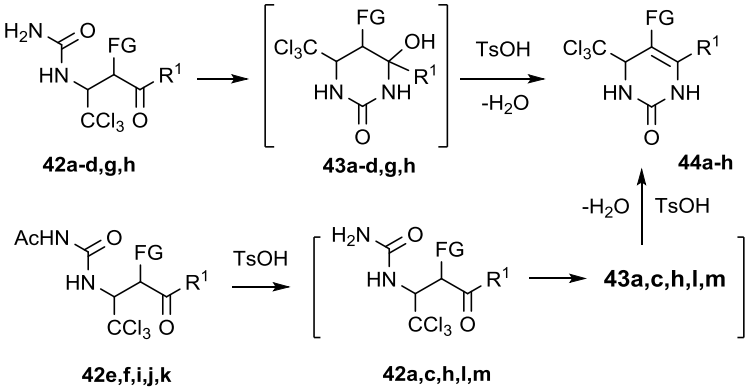
Схема 18

Стереоселективность реакции определяется на стадии нуклеофильного присоединения енолята кетона к *N*-ацилимину **B**, образующемуся в результате катализируемого основанием элиминирования AcOH из исходных мочевин **39** или **40** согласно механизму E1cB (через промежуточное образование анионов **A**) [6-8, 372-378]. Это присоединение можно рассматривать как аза-аналог альдольной конденсации между енолятами и ацилиминами [379, 380]. Енолят также играет роль основания и регенерируется после стадии присоединения. Предпочтительное образование (*Z*)-енолятов из **10a-d** в MeCN при действии NaH было установлено на основании данных ЯМР спектроскопии. Для этого в ампуле ЯМР тозилацетон (**10a**) обрабатывали гидридом натрия в MeCN-d_3 и регистрировали спектры полученного раствора. (*Z*)-Конфигурация енолята установлена на основании NOE эффекта, который наблюдался между α-протоном (3.3% усиление после облучения вицинальной группы CH_3) и метильными протонами в спектре ^{1}H ЯМР NOE difference. (*Z*)-Конфигурация енолята **10a** также подтверждается величиной вицинальной КССВ между ^{13}C и ^{1}H во фрагменте $^{13}CH_3$-C=C-H равной 2.0 Гц в спектре ^{13}C ЯМР с неподавленным ^{13}C-^{1}H взаимодействием. Для (*E*)-енолята ожидаемая величина этой константы должна составлять 5 Гц. При обработке тозилацетона (**10a**) гидридом натрия в ДМСО-d_6 получалась смесь (*Z*)- и (*E*)-енолятов в соотношении 86:14, соответственно (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). В этом случае величина вицинальной КССВ между ^{13}C и ^{1}H во фрагменте $^{13}CH_3$-C=C-H была равна 1.7 Гц для главного изомера и 4.9 Гц для минорного, для главного изомера также наблюдался NOE между α-протоном (5.1% усиление после облучения вицинальной CH_3-группы) и протонами метильной группы в спектре ^{1}H ЯМР NOE difference. Дополнительно, расчеты полуэмпирическим методом PM6 показали, что (*Z*)-еноляты соединений **10a-d** термодинамически более стабильны по сравнению с (*E*)-енолятами. Реакция мочевин **39** и **40** с натриевым (*Z*)-енолятом **10a-d** протекает через шестичленное кресловидное переходное состояние **TS-1** или **TS-2**, получающееся в результате нуклеофильной атаки енолята с *Si* или *Re* стороны *N*-ацилиминов **B**. Переходное состояние **TS-2**, приводящее к образованию (*R**,*R**)-изомера, является менее стабильным по сравнению с **TS-1** из-за пространственного 1,3-диаксиального отталкивания между группами CCl_3

и R^1. Согласно предложенному механизму стереоселективность реакции должна увеличиваться с увеличением размера группы R^1, что и подтверждается данными, представленными в *Таблице 11* (например, строка 12 vs строка 13; строка 3 vs строка 4).

Отметим, что в случае продуктов **42a-e**, предположительно, действуют аналогичные закономерности. Однако из-за сравнительно небольшого объема групп R^1 и FG, они в меньшей степени пространственно взаимодействуют с CCl_3 и NHCONHR группами, это приводит к усреднению величин КССВ $^3J_{NH,CH}$ и $^3J_{CH,CH}$, и поэтому однозначно определить относительные конфигурации в изомерах этих оксоалкилмочевин становится невозможно.

4-Трихлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-оны **44a-h** были получены кипячением растворов мочевин **42a-k** в присутствии TsOH (*Схема 19*). В *Таблице 12* приведены данные, показывающие зависимость выхода соединений **44a-h** от условий реакции.



42,43l R^1 = Me, FG = SO_2Ph; **m** R^1 = Me, FG = Ts

Схема 19

Гетероциклизация-дегидратация соединений **42a-d** протекает при кипячении в MeCN с образованием пиримидинов **44a-d** с выходами 75-95% (*Таблица 12*; строки 1, 7-11). Реакция мочевин **42a**,**c** (R^1 = Me) завершается в течение 0.5-1 ч в присутствии 0.3 эквив. TsOH (строки 1, 8). Для образования пиримидинов **44b**,**d** из мочевин **42b**,**d** (R^1 = Ph), у которых электрофильность карбонильной группы понижена по сравнению с **42a**,**c**, потребовалось большее количество катализатора и/или увеличение времени реакции (строки 7, 10-11). Пиримидин **44c** также был получен из мочевины **42c** при кипячении в толуоле (строка 9).

Отметим, что при кипячении мочевины **42a** в EtOH, MeOH или толуоле в присутствии TsOH образовывалась смесь пиримидина **44a** и 6-метил-4-трихлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-она (**45**) (строки 2-6). Пиримидин **45** предположительно образовывался в результате кислотно-катализируемого отщепления одной из ацильных групп в мочевине **42a**, с последующей гетероциклизацией и дегидратацией промежуточно образующегося соединения **47**. Из данных, приведенных в *Таблице 12* видно, что образованию **45** способствуют повышение полярности растворителя (строка 4 vs строка 6), повышение температуры реакции (строка 2 vs строка 3) и использование протонного растворителя (строка 1 vs строка 5). Количество катализатора практически не влияет на соотношение **44a**/**45** (строка 3 vs строка 4 vs строка 5).

Таблица 12. Синтез пиримидинов **44a-h** из мочевин **42a-k**.[а]

№	Исх. соед-е	R	R^1	FG	Условия реакции[б]	Продукты (соотношение)[в]	Выход **44**, %
1	**42a**	H	Me	Ac	TsOH (0.3), MeCN, 0.6 ч	**44a**	95
2	**42a**	H	Me	Ac	TsOH (1.1), PhMe, 1.0 ч	**44a** + **45** (73:27)	-
3	**42a**	H	Me	Ac	TsOH (1.1), EtOH, 1.0 ч	**44a** + **45** (94:6)	-
4	**42a**	H	Me	Ac	TsOH (0.5), EtOH, 1.25 ч	**44a** + **45** (94:6)	-
5	**42a**	H	Me	Ac	TsOH (0.3), EtOH, 0.63 ч	**44a** + **45** (90:10)	-
6	**42a**	H	Me	Ac	TsOH (0.5), MeOH, 1.75 ч	**44a** + **45** (62:38)	-
7	**42b**	H	Ph	Bz	TsOH (1.0), MeCN, 2.2 ч	**44b**	91
8	**42c**	H	Me	CO_2Et	TsOH (0.3), MeCN, 1.0 ч	**44c**	93
9	**42c**	H	Me	CO_2Et	TsOH (1.1), PhMe, 1.0 ч	**44c**	84
10	**42d**	H	Ph	CO_2Et	TsOH (0.5), MeCN, 33 ч	**44d**	81
11	**42d**	H	Ph	CO_2Et	TsOH (3.0), MeCN, 14.2 ч	**44d**	75
12	**42e**	Ac	Me	Ac	TsOH (1.5), EtOH, 2.0 ч	**44a** + **45** (79:21)	-
13	**42f**	Ac	Me	CO_2Et	TsOH (2.0), EtOH, 3.0 ч	**44c**	77
14	**42g**	H	Ph	SO_2Ph	TsOH (4.0), BuOH, 31 ч	**44e**	63
15	**42h**	H	Ph	Ts	TsOH (4.0), BuOH, 25 ч	**44f**	75
16	**42i**	Ac	Ph	Ts	TsOH (3.1), BuOH, 5 ч	**44f** + **42h**[г] (28:72)	-
17	**42i**	Ac	Ph	Ts	TsOH (4.0), BuOH, 18 ч	**44f**	72
18	**42j**	Ac	Me	SO_2Ph	TsOH (2.0), BuOH, 2 ч	**44g**	93
19	**42k**	Ac	Me	Ts	TsOH (1.1), EtOH, 26 ч	**44h** + **42m**[д] (68:32)	-
20	**42k**	Ac	Me	Ts	TsOH (2.1), EtOH, 16.5 ч	**44h** + **42m**[д] (80:20)	-
21	**42k**	Ac	Me	Ts	TsOH (2.0), BuOH, 2 ч	**44h**	92

[а] Реакции проводились при кипячении.
[б] В круглых скобках приведено количество эквивалентов.
[в] Соотношение продуктов и состав технических смесей определены методом ^{1}H ЯМР спектроскопии
[г] Смесь изомеров в соотношении 85:15.
[д] Смесь изомеров в соотношении 84:16.

Пиримидин **45** был независимо получен нами из мочевины **42a** в индивидуальном виде (*Схема 20*). При действии на **42a** водным раствором КОН при комнатной температуре в течение 2 ч в результате реакции ретро-Кляйзена образовывался гидроксипиримидин **46**, который был выделен с выходом 73% в виде единственного (4*R**,6*S**)-изомера. Соединение **45** было получено с выходом 83% кипячением **46** в EtOH в течение 1 ч в присутствии TsOH (0.16 эквив).

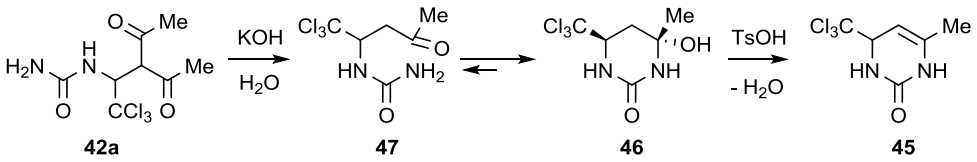
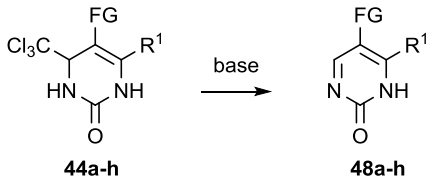


Схема 20

Образование 5-арилсульфонилзамещенных пиримидинов **44e-f** из мочевин **42g-k** протекает при кипячении (EtOH, BuOH) в присутствии TsOH (1-4 эквив) (*Схема 19*, *Таблица 12*). В случае *N*-ацетилмочевин **42i-k** первой стадией реакции является отщепление *N*-ацетильной группы с образованием соответствующих мочевин **42h**,**l**,**m**, которые далее медленно циклизуются в гидроксипиримидины **43h**,**l**,**m** и быстро дегидратируются с образованием **44f-h**. Как видно из данных, представленных в *Таблице 12*, скорость образования продуктов **44e-h** возрастает при увеличении температуры реакции (строка 7 vs строка 8) и количества TsOH (строка 16 vs строка 17; строка 19 vs строка 20). Отщепление *N*-ацетильной группы **42i-k** идет гораздо быстрее, чем последующее образование пиримидинов **44f-h** из мочевин **42i**,**l**,**m** (строка 15 vs строка 17; строки 16, 19 и 20). Мочевины **42g-i** с бензоильной карбонильной группой (R^1 = Ph) реагируют значительно медленнее по сравнению с мочевинами **42j,k** с ацетильной карбонильной группой (R^1 = Me) (строки 14, 15, 17 vs строки 18, 21). На основании полученных экспериментальных данных можно сделать вывод, что циклизация мочевин **42g**,**h**,**l**,**m** (R = H) в соответствующие гидроксипиримидины **43**, на которую влияют электрофильность карбонильной группы, размер радикала R^1 и пространственное взаимодействие между радикалами (CCl_3 и $ArSO_2$), является скорость определяющей стадией образования соединений **44e-h**. Таким образом, в оптимизированных условиях пиримидины **44e-h** были получены с выходами 63-93% из мочевин **42g-k** при кипячении в BuOH в присутствии 2-4 эквив. TsOH.

Характерной чертой ^{1}H ЯМР спектров 6-фенилзамещенных пиримидинов **44e,f** (R^1 = Ph) в растворе ДМСО-d_6 является сильное уширение сигналов *мета*- и особенно *орто*-протонов группы 6-Ph. Такое же уширение сигналов *мета*- и *орто*-атомов углерода наблюдается и в спектрах ^{13}C ЯМР соединений **44e**,**f**. Это явление можно объяснить затрудненным вращением вокруг связи $C_{(6)}$-$C_{(1')}$.

При действии NaH (1.2-1.25 эквив) на 4-CCl_3-тетрагидропиримидины **44a-d** в апротонных растворителях при комнатной температуре, как и ожидалось, протекает ароматизация с образованием соединений **48a-d** с хорошими выходами (*Схема 21*). Оптимальным растворителем для реакции пиримидинов **44a**,**c**,**d** является ТГФ, а для **44b** – 1,2-диметоксиэтан. Отметим, что при использовании более полярного растворителя MeCN выходы продуктов **48a-d** существенно снижались, в том числе при увеличении времени реакции (до 24 ч) и при использовании большего количества NaH (не менее 1.5 эквив).



44a-h **48a-h**

44,48a FG = C(O)Me, R^1 = Me; **b** FG = C(O)Ph, R^1 = Ph;
c FG = CO_2Et, R^1 = Me; **d** FG = CO_2Et, R^1 = Ph;
e FG = SO_2Ph, R^1 = Ph; **f** FG = Ts, R^1 = Ph;
g FG = SO_2Ph, R^1 = Me; **h** FG = Ts, R^1 = Me

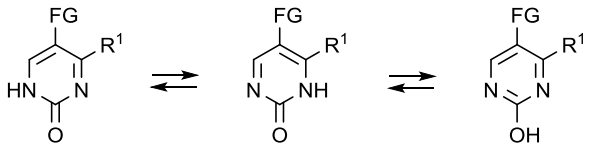
Схема 21

5-Сульфонилзамещенные 1,2-дигидропиримидиноны **48e-h** были получены с выходами 80-98% из тетрагидропиримидинов **44e-h** реакцией с NaH (1.1 эквив) в MeCN при комнатной температуре в течение 1.2-3.3 ч. Ароматизация **44h** при действии DBU (2.1 эквив) в MeCN завершалась в течение 5 дней, при этом продукт **48h** был получен с выходом 96%. Реакция **44h** с NaH (1.1 эквив) в ТГФ в течение 2 ч приводила к образованию соединения **48h** с выходом 90%. Взаимодействие **44g** с натриймалоновым эфиром в MeCN при комнатной температуре не идет, однако после кипячения реакционной массы в течение 1 ч образовывалось соединение **48g**, которое было выделено с выходом 85%.

Предполагаемый механизм ароматизации **44a-h** включает отрыв протона от более кислой $N_{(1)}H$ группы, за которым следует элиминирование CCl_3-аниона с образованием пиримидинов **48a-h**. DFT расчеты в базисе B3LYP/6-31++G(d,p) (газовая фаза) для соединения **44h** показали, что анион, образующийся при отрыве протона от $N_{(1)}H$ на 10.0 ккал/моль стабильнее аниона, образующегося при отрыве протона от $N_{(3)}H$.

Характерными особенностями ИК спектров соединений **48e-h** являются интенсивные уширенные полосы валентных колебаний NH-групп, находящиеся в необычно длинноволновой области (2400-3300 $см^{-1}$). Предположительно это может быть связано с образованием сильных межмолекулярных водородных связей N-H···N=C типа.

Характерной особенностью ^{13}C ЯМР спектров соединений **48a-h** (раствор в ДМСО-d_6) является сильное уширение сигналов $C_{(4)}$ и $C_{(6)}$ атомов углерода пиримидинового кольца и атома углерода, связанного с пиримидиновым кольцом в радикале R^1. Причиной этого явления может быть существование нескольких таутомерных форм соединений **48a-h**, находящихся в равновесии в растворах образцов (*Схема 22*).



48a-h **49a-h** **50a-h**

Схема 22

Чтобы подтвердить это предположение, мы провели DFT расчеты в базисе B3LYP/6-31++G(d,p) для изомеров **48e**, **49e**, **50e** и **48g**, **49g**, **50g**. Согласно полученным данным в газовой фазе **50e** является наиболее стабильным таутомером, энергия таутомера **49e** выше на 0.5 ккал/моль, таутомера **48e** – на 0.7 ккал/моль. Аналогично гидроксиформа **50g** является самой стабильной, а энергия таутомеров **48g** и **49g** выше на 0.4 и 1.4 ккал/моль. Из расчетных данных видно, что разница в энергиях таутомерных форм **48e-h**, **49e-h** и **50e-h** сравнительно мала, и, следовательно, они могут находиться в равновесии. Мы предполагаем, что аналогичные закономерности характерны и для 4-ацилзамещенных дигидропиримидинов **48a-d**, **49a-d**, **50a-d**.

Таким образом, мы разработали общий четырехстадийный метод синтеза 5-функционально замещенных 1,2-дигидропиримидин-2-онов. Метод основан на элиминировании хлороформа из 4-трихлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов. Синтез тетрагидропиримидинов включает реакцию амидоалкилирования енолятов α-функционально замещенных кетонов легко доступными ацетоксиалкилмочевинами с последующей дегидратацией образующихся оксоалкилмочевин.

3.7. Синтез соединений пиримидинового ряда и их ациклических предшественников на основе (C-N-C + C-C + N)-конденсации

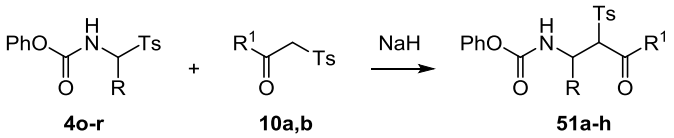
Амидоалкилирование енолятов кетонов *N*-(тозилметил)замещенными фенилкарбаматами с последующей реакцией полученных продуктов с аммиаком является альтернативным подходом к синтезу гидроксипиримидинонов и/или их ациклических форм.

N-(Тозилметил)замещенные фенилкарбаматы **4o-r** легко реагируют с Na-енолятами тозилкетонов **10a,b** при комнатной температуре с образованием оксоалкилкарбаматов **51a-h** с высокими выходами (*Таблица 13*). Карбаматы **51a-h** были выделены в виде смеси двух изомеров с небольшим преобладанием одного из них. Диастереоселективность реакции возрастает при переходе от алкильных заместителей R и R^1 к арильным (*Таблица 13*; строка 1 vs строка 7 vs строка 9). Растворитель (строка 5 vs строка 6), время реакции (строка 7 vs строка 8) и избыток нуклеофила (строка 5 vs строка 6) практически не оказывают влияния на диастереоселективность, но в присутствии избытка нуклеофила возрастает выход продукта (строка 5 vs строка 6, строка 11 vs строки 9 и 10).

На основании величин вицинальных КССВ между протонами CH(N) и CH(Ts), которые находится в пределах 9-11 Гц (для обоих диастереомеров), можно сделать вывод о том, что эти протоны находятся в *анти*-расположении. Из-за большого различия в химическом сдвиге сигнала метильных протонов ацетильной группы основного (1.98 м.д.) и минорного (2.34 м.д.) изомеров **51b-d** (R = арил) следует, что в основном изомере карбонильная группа и арильный заместитель пространственно сближены (сдвиг сигнала CH_3CO в сильное поле обусловлен анизотропным действием фенильного кольца); отметим, что в соединении **51a** (R = Et) химический сдвиг протонов MeCO-группы в диастереомерах составляет 2.35 и 2.21 м.д. Можно предположить, что и в карбаматах с бензоильной карбонильной группой главный изомер имеет ту же ориентацию

протонов CH(N) и CH(Ts). Подчеркнем, что в минорном изомере, где карбонильная группа и карбаматный фрагмент пространственно сближены, возникает отталкивание между Ts-группой и радикалом R (в случае R = Et более слабое, чем при R = арил).

Таблица 13. Получение фенил оксоалкилкарбаматов **51a-h**.[а]

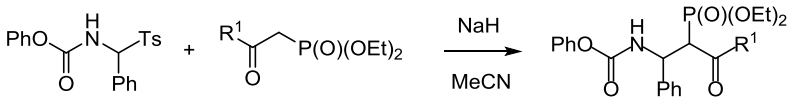


4o-r **10a,b** **51a-h**

№	Исходные соед-я		R	R^1	Условия реакции[б]	Продукт	Соотн. изомеров[в]	Выход, %
1	**4o**	**10a**	Et	Me	NaH (1.01), **10a** (1.00), MeCN, 9 ч	**51a**	54:46	90
2	**4p**	**10a**	Ph	Me	NaH (1.01), **10a** (1.00), MeCN, 7 ч	**51b**	64:36	90
3	**4q**	**10a**	4-MeC_6H_4	Me	NaH (1.01), **10a** (1.00), MeCN, 9.5 ч	**51c**	64:36	94
4	**4q**	**10a**	4-MeC_6H_4	Me	NaH (1.00), **10a** (1.00), MeCN, 7.8 ч	**51c**	64:36	92
5	**4r**	**10a**	4-$MeOC_6H_4$	Me	NaH (1.05), **10a** (1.05), ТГФ, 8 ч	**51d**	62:38	99
6	**4r**	**10a**	4-$MeOC_6H_4$	Me	NaH (0.98), **10a** (0.98), MeCN, 7 ч	**51d**	63:37	94
7	**4o**	**10b**	Et	Ph	NaH (0.99), **10b** (0.98), MeCN, 8.5 ч	**51e**	62:38	87
8	**4o**	**10b**	Et	Ph	NaH (1.01), **10b** (1.00), MeCN, 5.5 ч	**51e**	60:40	86
9	**4p**	**10b**	Ph	Ph	NaH (1.00), **10b** (1.00), MeCN, 9 ч	**51f**	72:28	77
10	**4p**	**10b**	Ph	Ph	NaH (0.99), **10b** (0.99), MeCN, 8.5 ч	**51f**	72:28	77
11	**4p**	**10b**	Ph	Ph	NaH (1.05), **10b** (1.05), MeCN, 8.2 ч	**51f**	72:28	95
12	**4q**	**10b**	4-MeC_6H_4	Ph	NaH (1.01), **10b** (1.00), MeCN, 9 ч	**51g**	70:30	91
13	**4r**	**10b**	4-$MeOC_6H_4$	Ph	NaH (1.00), **10b** 1(.00), MeCN, 8.5 ч	**51h**	70:30	89

[а] Реакции проводили при комнатной температуре.
[б] В круглых скобках приведено количество эквивалентов.
[в] Определено на основании данных ^{1}H ЯМР спектроскопии для выделенных технических продуктов.

Аналогично, фенилкарбамат **4p** реагирует с Na-енолятами (диэтоксифосфорил)замещенных кетонов **17a,b** в MeCN при комнатной температуре (8-9.5 ч) с образованием оксоалкилкарбаматов **52a** (два изомера, 55:45) и **52b** (два изомера, 58:42) с выходами 76 и 82%, соответственно (*Схема 23*). В реакции сульфона **4p** с енолятами **17a,b** в ТГФ, наряду с **52a,b** образуется большое количество побочных продуктов.



4p **17a,b**

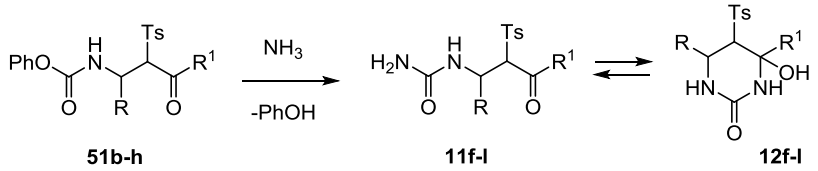
52a R^1 = Me
52b R^1 = Ph

Схема 23

В обоих случаях реакция протекает с низкой диастереоселективностью и, в отличие от тозилзамещенных карбаматов **51**, соотношение изомеров в **52** слабо зависит от радикала R^1.

Фенилкарбаматы **51a-h** реагируют с водным NH_3 в MeCN при комнатной температуре. За исключением соединения **51a**, с которым реакция идет с образованием неидентифицируемой смеси продуктов, все остальные карбаматы в результате замещения феноксигруппы превращаются или в соответствующие оксоалкилмочевины **11i-l** (*Таблица 14*; строки 4-7) или гидроксипиримидиноны **12g,h** (строки 2, 3) или смесь **11f + 12f** (строка 1) с хорошими выходами.

Таблица 14. Реакция фенил оксоалкилкарбаматов **51** с аммиаком (MeCN, 20°C).



51b-h **11f-l** **12f-l**

№	Исходное соединение[а]	R^1	R	Время, ч	Продукт(ы)	Соотношение изомеров[б]	Выход, %
1	**51b** (64:36)	Me	Ph	8.5	**11f + 12f**	14(**12f**)[в]:53:33(**11f**)	85
2	**51c** (64:36)	Me	4-MeC_6H_4	8	**12g**	100[в]	84
3	**51d** (62:38)	Me	4-$MeOC_6H_4$	8	**12h**	100[в]	79
4	**51e** (62:38)	Ph	Et	9.5	**11i**	54:46	88
5	**51f** (72:28)	Ph	Ph	6	**11j**	87:13	89
6	**51g** (70:30)	Ph	4-MeC_6H_4	9	**11l**	70:30	93
7	**51h** (70:30)	Ph	4-$MeOC_6H_4$	9	**11k**	42:58	91

[а] В скобках указано соотношение изомеров для соединения **51**, использованного в реакции.
[б] Определено на основании данных ^{1}H ЯМР спектроскопии для выделенных технических продуктов
[в] (4*R**,5*R**,6*R**)-диастереомер.

Следует отметить, что в большинстве случаев соотношение диастереомеров в исходных карбаматах и в полученных из них продуктах не совпадают (*Таблица 14*). Особо отметим, что все гидроксипиримидиноны **12f,g,h** получались исключительно в виде одного (4*R**,5*R**,6*R**)-диастереомера.

Причиной изменения диастереомерного состава продуктов относительно исходных фенилкарбаматов в условиях реакции, по всей видимости, может быть катализируемая основанием изомеризация в образовавшихся оксоалкилмочевинах, протекающая через их енольные формы. Чтобы подтвердить это предположение, мы подействовали на мочевину **11j** (смесь изомеров 87:13) диазобициклооктаном (DABCO) (0.1 эквив) в MeCN при комнатной температуре в течение 8 ч. После упаривания растворителя и водной обработки реакционной массы мочевина **11j** была выделена в виде смеси двух изомеров в соотношении 95:5 (согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии). После выдерживания раствора этого же образца в ДМСО-d_6 в

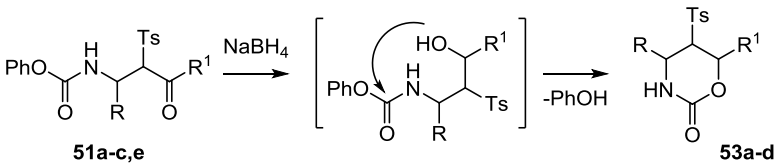
течение 7 суток и повторной регистрации ^{1}H ЯМР спектра соотношение изомеров составило 65:35, что совпадает с соотношением изомеров в продукте, полученном из енолята тозилацетофенона и сульфона **4j** (*Таблица 4*). Мы предполагаем, что соотношение изомеров в **11j** равное 65:35 устанавливается при достижении термодинамического равновесия.

3.8. Синтез 5-функционально замещенных тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов

Шестичленные циклические карбаматы − тетрагидро-1,3-оксазин-2-оны являются доступным и хорошо изученным классом гетероциклических соединений с широким спектром биологической активности. Они проявляют противоопухолевую, антибактериальную и фунгицидную активность, обладают противовоспалительным действием, являются ингибиторами различных ферментов. 5-Функционально замещенные тетрагидро-1,3-оксазин-2-оны изучены в значительно меньшей степени [381-385]. Показано, что 5-метилтиотетрагидро-1,3-оксазин-2-оны [381, 382] и 5-фенилсульфонилтетрагидро-1,3-оксазин-2-оны [383, 384] могут быть синтезированы реакцией соответствующих α-замещенных β-аминоспиртов с фосгеном или карбонил-*бис*-имидазолом. Описано получение спироциклических 5-фенилтиотетрагидро-1,3-оксазин-2-онов перегруппировкой 5-(1-фенилтиоциклогексил)оксазолидин-2-онов в присутствии силикагеля [385]. Отметим, что литературные данные по синтезу 5-функционально замещенных тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов, содержащих атом фосфора в пятом положении, отсутствуют. Таким образом, разработка общих методов синтеза 5-серо- и 6-фосфорзамещенных тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов является целесообразной.

Фенил оксоалкилкарбаматы **51** и **52** могут быть использованы в качестве исходных соединений для получения 5-функционально замещенных оксазинов реакцией восстановления карбонильной группы с последующей внутримолекулярной циклизацией, протекающей путем нуклеофильного замещения феноксигруппы.

Восстановление карбонильной группы в соединениях **51** проводили в различных растворителях (ТГФ, MeCN, EtOH, *i*-PrOH), при различном времени реакции (от 3 до 24 ч), с использованием различных соотношений карбамата и восстановителя (*Схема 24*). В качестве восстановителя использовались $NaBH_4$ или Bu_4NBH_4.



53a R = Et, R^1 = Me; **b** R = Ph, R^1 = Me; **c** R = 4-Tol, R^1 = Me; **d** R = Et, R^1 = Ph.

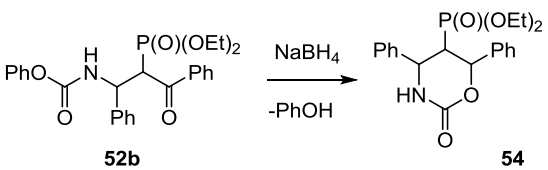


Схема 24

Наилучшие результаты для карбаматов **51a-c** (R^1 = Me) получены при использовании $NaBH_4$ в EtOH при комнатной температуре (4-8.5 ч), при этом выходы оксазинов **53a-c** составили 18-39%. Для карбамата **51e** (R = Et, R^1 = Ph) было использовано нагревание реакционной массы при 40°C в течение 1 ч 45 мин. В этом случае оксазин **53d** был выделен с выходом 35%. Оксазины **53b-d** были выделены в виде смеси двух изомеров, а **53a** – в виде смеси трех изомеров. Аналогично проводили восстановление карбамата **52b** под действием $NaBH_4$ в EtOH (20°C, 5 ч 50 мин), в результате чего оксазин **54** был выделен с выходом 29% в виде единственного (4*R**,5*S**,6*R**)-изомера. Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии это соединение в растворе в ДМСО-d_6 существует в конформации сильно искаженного кресла с псевдоаксиальной ориентацией заместителей при $C_{(6)}$ и $C_{(5)}$ и псевдоэкваториальной ориентацией Ph-группы при $C_{(4)}$ ($^3J_{5\text{-H},6\text{-H}}$ = 2.2, $^3J_{4\text{-H},5\text{-H}}$ = 5.1, $^4J_{5\text{-H},NH}$ = 1.1 и $^3J_{4\text{-H},NH}$ = 0 Гц). При восстановлении фенилкарбаматов **51f-h** (R = арил, R^1 = Ph) гетероциклических продуктов нам выделить не удалось.

Очевидно, что при восстановлении карбонильной группы в карбаматах **51** и **52b** на первой стадии образуются соответствующие гидроксиалкилкарбаматы, которые далее в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки гидроксильной группы на атом углерода карбаматного фрагмента циклизуются в конечные продукты. По-видимому, из-за неблагоприятного пространственного расположения заместителей, скорость гетероциклизации промежуточных гидроксикарбаматов снижается, особенно в случаях **51f-h**, в результате чего начинают в заметной степени протекать побочные реакции, а целевые гетероциклы образуются с низкими выходами.

3.9. Синтез гидразонов 4-(3-оксоалкил)(тио)семикарбазидов и их гетероциклизация

1,2,4-Триазепин-3-тионы/оны и другие циклические (тио)семикарбазоны с бóльшим размером цикла до настоящего времени остаются практически неизученными. С использованием реакции амидоалкилирования, мы разработали подходы к синтезу тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов/онов, их гидрированных аналогов и 14-членных циклических бис-семикарбазонов, а также альтернативные способы их получения, исходя из β-изотиоцианатокетонов.

3.9.1. Синтез на основе этилкарбамата

В отличие от пяти- и шестичленных циклических семикарбазонов, 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-онов и 2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-3-онов, которые являются легко доступными и хорошо изученными гетероциклами, с различной установленной биологической активностью, их семичленные аналоги, 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-оны, и циклические семикарбазоны с бóльшим размером цикла до сих пор изучены мало. Несколько 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-онов были получены реакцией 4-изоцианато-4-метилпентан-2-она с метилгидразином [386], окислением 5,5,7-триметил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тиона [387], или с использованием циклизации двух семикарбазонов [388].

Предлагаемый нами метод синтеза циклических семичленных семикарбазонов, в частности их 2-незамещенных представителей **A**, основанный на реакции амидоалкилирования, должен был включать циклизацию 4-(γ-оксоалкил)семикарбазидов **B**, которые могут быть получены из β-карбаматокетонов **C** реакцией с гидразином (*Схема 25*).

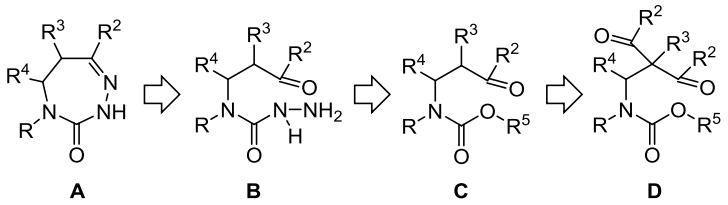


Схема 25

Из литературных данных известно, что соединения **C** могут быть получены присоединением карбаматов к α,β-ненасыщенным кетонам (реакция аза-Михаэля) [389-391], конденсацией Манниха альдегидов с метилкетонами и карбаматами [392-394], реакцией *N*-алкоксикарбонил-иминов с кетонами [395,396] и др. Недостатками опубликованных методов являются маленькие загрузки в реакциях и использование колоночной хроматографии для выделения продуктов. В начале работы мы воспроизвели методики синтеза соединений **C**, основанные на присоединении карбамата к α,β-ненасыщенным кетонам в присутствии различных катализаторов. Технические продукты, полученные в реакции халькона (1 эквив) с этилкарбаматом (1.2 эквив) в присутствии $FeCl_3$ (0.1 эквив)/Me_3SiCl (1.1 эквив) (CH_2Cl_2, 20°C, 12 и 24 ч) [397] или в присутствии $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0.2 эквив)/Bu_4NBr (0.1 эквив) (CH_2Cl_2, 20°C, 24 ч) [398], согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии представляли собой смеси халькона и продукта присоединения в соотношении 65:35, 73:27 и 89:11, соответственно, и побочных продуктов. В первом случае ($FeCl_3$/Me_3SiCl, 12 ч), выход продукта присоединения, определенный на основании данных ^{1}H ЯМР спектроскопии с использованием 1,4-диоксана в качестве внутреннего стандарта, составил 22%. Мы также воспроизвели реакцию 4-фенилбут-3-ен-2-она (1 эквив) с этилкарбаматом (1.2 эквив) в присутствии $FeCl_3$ (0.1 эквив)/Me_3SiCl (1.1 эквив) (CH_2Cl_2, 20°C, 24 ч) [397], но в этих условиях присоединение не протекало. Поэтому опубликованные выходы продуктов (40-48% после очистки с использованием колоночной хроматографии) [397, 398] в описанных реакциях являются сомнительными. Для получения карбаматов **C** в граммовых количествах мы использовали реакцию ретро-Кляйзена с соединениями **D**, которые легко могут быть получены амидоалкилированием енолятов кетонов α-тозилзамещенными этил карбаматами.

Исходные амидоалкилирующие реагенты − этил *N*-(1-тозилалк-1-ил)карбаматы **55** были получены трехкомпонентной конденсацией альдегидов **1c-h** (1 эквив) с этилкарбаматом (1.00-1.21 эквив) и *п*-толуолсульфиновой кислотой (1 эквив) в воде. В оптимальных условиях соответствующие сульфоны **55a-f** выпадали из реакционной массы в виде осадков при завершении реакции и были выделены фильтрованием, технические продукты **55a-f** имели чистоту не ниже 95% (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии) и использовались в дальнейшей реакции амидоалкилирования без дополнительной очистки (*Схема 26*).

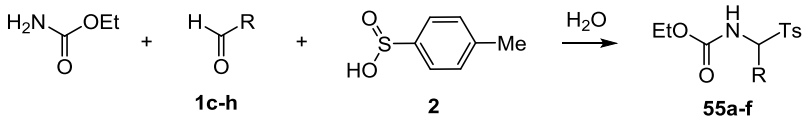


Схема 26

В *Таблице 15* приведены оптимизированные условия проведения трехкомпонентной конденсации и выходы сульфонов **55a-f**. Реакцию этилкарбамата с альдегидами **1c,d,e,h** и *n*-толуолсульфиновой кислотой проводили при температуре 70°C в течение 1-1.5 ч, при этом соответствующие сульфоны **55a,b,e,f** были выделены с выходами 86-94%. Для альдегидов **1f,g** наилучшие результаты были получены при проведении реакции при комнатной температуре в течение 24 ч. Соответствующие сульфоны **55c**,**d** были выделены с выходами 92 и 81%. В обоих случаях нагревание реакционной массы (70 °C, 1.5 ч) приводило к существенному снижению как выхода продуктов **55c,d**, так и их чистоты.

Таблица 15. Реакция альдегидов **1c-h** с этилкарбаматом и *n*-толуолсульфиновой кислотой в воде.

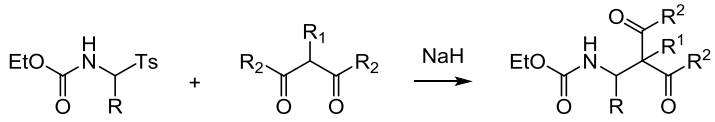
№	Альдегид	R	Условия реакции[a]	Продукт	Выход[б], (%)
1	**1d**	Ph	70 °C, 1 ч	**55a**	88
2	**1e**	4-MeC_6H_4	70 °C, 1.5 ч	**55b**	86
3	**1f**	4-$MeOC_6H_4$	20°C, 24 ч	**55c**	92
4	**1g**	4-*t*-BuC_6H_4	20°C, 24 ч	**55d**	81
5	**1h**	4-ClC_6H_4	70 °C, 1.5 ч	**55e**	93
6	**1c**	Pr	70 °C, 1.5 ч	**55f**	94

[a] Температура водяной бани (строки 1, 2, 5 и 6).
[б] Выходы выделенных продуктов (чистота >95%).

Нуклеофильное замещение тозильной группы в сульфонах **55a-f** под действием енолятов 1,3-дикетонов (ацетилацетона, 3-метилпентан-2,4-диона, дибензоилметана), полученных при обработке соответствующих СН-кислот NaH в сухом MeCN или ТГФ, протекает при комнатной температуре с образованием карбаматов **56a-o** с высокими выходами. Условия реакции и выходы полученных этил *N*-[(β-ацил-γ-оксо)алкил]карбаматов **56a-o** представлены в *Таблице 16.*

Сульфоны **55a-d,f** реагируют с Na-енолятом ацетилацетона в сухом MeCN с образованием карбаматов **56a-e** (*Таблица* 16; строки 1-5). Реакция 3-метилпентан-2,4-диона с NaH в MeCN протекает очень медленно, а из дибензоилметана получается густая суспензия енолята, что затрудняет окончание депротонирования, поэтому для проведения замещения с этими двумя СН-кислотами в качестве растворителя использовался сухой ТГФ (строки 6-15).

Таблица 16. Реакция сульфонов **55a-f** с 1,3-дикетонами в присутствии NaH при комнатной температуре.[a]



55a-f **56a-o**

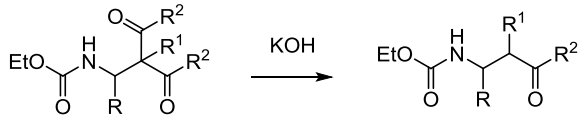
№	Сульфон	R	R^1	R^2	Условия реакции	Продукт	Выход, %
1	**55a**	Ph	H	Me	MeCN, 8 ч	**56a**	93
2	**55b**	4-MeC_6H_4	H	Me	MeCN, 9.5 ч	**56b**	91
3	**55c**	4-$MeOC_6H_4$	H	Me	MeCN, 8.67 ч	**56c**	90
4	**55d**	4-*t*-BuC_6H_4	H	Me	MeCN, 8.17 ч	**56d**	93
5	**55f**	Pr	H	Me	MeCN, 8.17 ч	**56e**	89
6	**55a**	Ph	Me	Me	ТГФ, 8.08 ч	**56f**	81
7	**55b**	4-MeC_6H_4	Me	Me	ТГФ, 8.17 ч	**56g**	87
8	**55c**	4-$MeOC_6H_4$	Me	Me	ТГФ, 8.08 ч	**56h**	83
9	**55d**	4-*t*-BuC_6H_4	Me	Me	ТГФ, 8.33 ч	**56i**	84
10	**55a**	Ph	H	Ph	ТГФ, 8 ч	**56j**	95
11	**55b**	4-MeC_6H_4	H	Ph	ТГФ, 8 ч	**56k**	96
12	**55c**	4-$MeOC_6H_4$	H	Ph	ТГФ, 8 ч	**56l**	93
13	**55d**	4-*t*-BuC_6H_4	H	Ph	ТГФ, 8 ч	**56m**	98
14	**55e**	4-ClC_6H_4	H	Ph	ТГФ, 8 ч	**56n**	98
15	**55f**	Pr	H	Ph	ТГФ, 8 ч	**56o**	95

[a] Молярное соотношение **55**:СН-кислота:NaH равно 1:1.11:1.10 (строка 1), 1:1.02:1.01 (строка 2), 1:(1.02-1.04):1 (строки 3-5), 1:(1.00-1.01):1 (строки 5-9) и 1:(1.03-1.05):1 (строки 10-15).

При действии на этил *N*-[(β-ацил-γ-оксо)алкил]карбаматы **56** водным или водно-спиртовым раствором KOH при комнатной температуре протекает отщепление одной из геминальных ацильных групп (реакция ретро-Кляйзена) в результате образуются *N*-(γ-оксоалкил)карбаматы **57a-i**. Оптимизированные условия получения карбаматов **57a-i** из соединений **56a-d**,**h**,**j**,**k**,**l**,**n** приведены в *Таблице 17*.

Этил *N*-(3-оксобутил)карбаматы **57a-c** были получены с высокими выходами при обработке соединений **56a-c** водным раствором KOH (5.06-5.12 эквив) при комнатной температуре в течение 3 ч (*Таблица 17*; строки 1-3). Реакция этил *N*-(2-метил-3-оксобутил)карбамата **56h** с водным KOH завершалась в течение 1 ч 50 мин с образованием соединения **57e** с выходом 74% в виде смеси двух изомеров (строка 5). При увеличении времени реакции выход продукта **57e** значительно снижался.

Таблица 17. Синтез этил *N*-(γ-оксоалкил)карбаматов **57a-i** из соединений **56a-d**,**h**,**j**,**k**,**l**,**n** реакцией с KOH.



56a-d,h,j k,l,n **57a-i**

№	**56**	R	R^1	R^2	Эквив. KOH	Условия реакции	Продукт	Выход, %
1	**56a**	Ph	H	Me	5.06	H_2O, 3 ч	**57a**	83
2	**56b**	4-MeC_6H_4	H	Me	5.12	H_2O, 3 ч	**57b**	91
3	**56c**	4-$MeOC_6H_4$	H	Me	5.12	H_2O, 3 ч	**57c**	92
4	**56d**	4-*t*-BuC_6H_4	H	Me	5.17	H_2O, 4 ч	**57d**	-[a]
5	**56h**	4-$MeOC_6H_4$	Me	Me	3.00	H_2O, 1 ч 50 мин	**57e**	74[б]
6	**56j**	Ph	H	Ph	3.01	H_2O-EtOH (5:3), 8 ч	**57f**	69
7	**56k**	4-MeC_6H_4	H	Ph	3.00	H_2O-EtOH (5:3), 9 ч 20 мин	**57g**	67
8	**56n**	4-ClC_6H_4	H	Ph	3.31	H_2O-EtOH (5:3), 8 ч	**57h**	83
9	**56l**	4-$MeOC_6H_4$	H	Ph	2.98	H_2O-EtOH (17:9), 9 ч	**57i**	66

[a] Соединение **57d** было выделено в виде масла (чистота 93% согласно данным ^{1}H ЯМР) и использовалось на следующей стадии.
[б] Смесь двух диастереомеров, 51:49.

Из-за низкой растворимости в H_2O карбамат **56j** (R^2 = Ph) не реагировал с водным раствором KOH при комнатной температуре, поэтому реакцию проводили в водном EtOH. При действии на карбамат **56j** водно-спиртового раствора KOH (4.87 эквив) при комнатной температуре в течение 8 ч 45 мин после экстракционной обработки образовавшейся реакционной массы была выделена сложная смесь продуктов. Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии эта смесь в том числе содержала карбамат **57f**, при этом сигналов исходного соединения **56j** в спектре не наблюдалось. При уменьшении времени реакции (3 ч) и количества KOH (2.99 эквив) выделенный технический продукт представлял собой смесь исходного карбамата **56j** и **57f** в соотношении 17:83, при этом образования побочных продуктов не наблюдалось. Продукт **57f** был получен с выходом 69% реакцией **56j** с KOH (3.01 эквив) в водном EtOH в течение 8 ч (строка 6). В аналогичных условиях карбаматы **57g-i** были синтезированы с выходами 66-83% (строки 7-9).

Отметим, что при действии KOH на карбаматы **56** одной из побочных реакций является реакция ретро-аза-Михаэля, идущая с отщеплением этилкарбамата; протекание это побочной реакции становится особенно заметным для фенилзамещенных карбаматов **56j-l** (R^2 = Ph). В случае соединений **56j-l** в результате образуются соответствующие хальконы, сигналы которых присутствовали в спектрах ^{1}H ЯМР технических продуктов, выделенных с помощью экстракции.

Карбаматы **57a-c,e-i** выделяли фильтрованием осадков, образовавшихся после завершения реакции, чистота технических продуктов была не ниже 95% (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). В

случае реакций **56j-l** побочные продукты (в том числе соответствующие халконы) удалялись при промывании осадка. Соединение **57d**, представляющее собой масло, было выделено с помощью экстракции с чистотой 93% и использовалось в реакции с гидразином без дополнительной очистки. Таким образом, был разработан простой и удобный метод синтеза некоторых этил *N*-(γ-оксоалкил)карбаматов в количестве до нескольких граммов. Отметим, что из этилкарбаматов **56e**,**f**,**g**,**i**,**l**,**m**,**o** получить соответствующие целевые соединения **57** при действии КОН в различных условиях не удалось; реакция сопровождалась образованием большого количества побочных продуктов.

Следующим этапом работы стало превращение этилкарбаматного фрагмента соединений **57** в семикарбазидный путем нуклеофильного замещения этоксигруппы на гидразиногруппу (*Схема 27*).

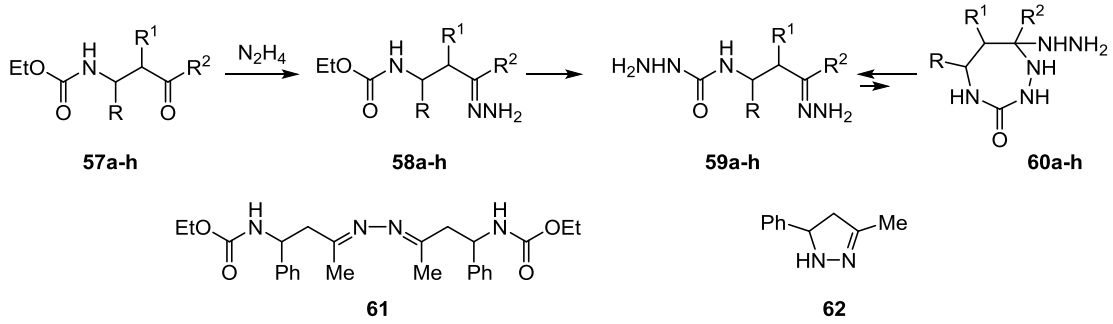


Схема 27

Взаимодействие карбамата **57a** (R = Ph, R^1 = H, R^2 = Me) с гидразином в различных условиях было изучено с использованием ^{1}H ЯМР спектроскопии. После завершения реакции жидкости отгоняли в вакууме, остаток растирали с эфиром, отфильтровывали полученный осадок и регистрировали его ^{1}H ЯМР спектр в ДМСО-d_6. В результате было установлено, что реакция **57a** с N_2H_4 протекает в две последовательные стадии; на первой стадии происходит относительно быстрое образование гидразона **58a**, на второй стадии − медленное замещение этоксигруппы на остаток гидразина, приводящее к образованию гидразона семикарбазида **59a** (*Таблица 18*).

В реакции карбамата **57a** с N_2H_4 или $N_2H_4{\cdot}H_2O$ в различных растворителях (EtOH, BuOH, пиридин) при комнатной температуре или при кипячении образовывались смеси гидразона **58a** и азина **61**; замещение этоксигруппы на остаток гидразина с образованием семикарбазида **59a** не протекало (*Таблица 18*; строки 1-6, 11 и 12). Количество азина **61** уменьшалось при увеличении времени реакции (строка 1 vs строка 2), увеличении избытка N_2H_4 (строка 2 vs строка 3) и при использовании в качестве растворителя спиртов вместо пиридина (строка 3-6 vs строка 12). Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии гидразон **58a** образовывался в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров, а азин **61** в виде смеси стереоизомеров (до 8) со значительным преобладанием двух из них (*Таблица 18*). Семикарбазид **59a** (смесь *E*- и *Z*-изомеров) получался из промежуточного гидразона **58a** при кипячении карбамата **57a** в N_2H_4 или $N_2H_4{\cdot}H_2O$ без растворителя (строки 7-9, 13), при этом азин **61** в выделенном техническом продукте отсутствовал. Реакция завершалась в течение 24 часов, при этом технический продукт всегда содержал дигидропиразол **62** в качестве

основного побочного продукта, который получался в результате элиминирования семикарбазида в **58a** с последующим замыканием цикла. Из всех изученных условий наилучший результат был получен при кипячении **57a** в N_2H_4, при этом через 20 ч наблюдалось образование только 6% дигидропиразола **62** (строка 13). В этих условиях соединение **59a** было выделено с выходом 36% после упаривания реакционной массы в вакууме и обработки остатка эфиром, а затем водой.

Таблица 18. Состав продуктов, образующихся в реакции карбамата **57a** с гидразином.[а]

№	Реагент (эквив)	Конц. **57a**[б]	Условия реакции	Распределение продуктов[в] (%)			
				58a (*E*/*Z*)[г]	**59a** (*E*/*Z*)[г]	**61**[д]	**62**
1	$N_2H_4 \cdot H_2O$ (3)	0.40	EtOH, кипячение, 5 ч	76 (86/14)	0	24	0
2	$N_2H_4 \cdot H_2O$ (3)	0.40	EtOH, кипячение, 10 ч	85 (87/13)	0	0	15
3	$N_2H_4 \cdot H_2O$ (10)	0.36	EtOH, 20°C, 11 ч	90 (88/12)	0	10	0
4	$N_2H_4 \cdot H_2O$ (10)	0.36	EtOH, кипячение, 5.4 ч	86 (88/12)	0	14	0
5	$N_2H_4 \cdot H_2O$ (10)	0.36	EtOH, кипячение, 10. 8 ч	87 (85/15)	0	13	0
6	$N_2H_4 \cdot H_2O$ (10)	0.33	BuOH, кипячение, 5.2 ч	90 (87/13)	0	10	0
7[е]	$N_2H_4 \cdot H_2O$ (41)	0.50	кипячение, 10.7 ч	39 (87/13)	46 (84/16)	0	15
8	$N_2H_4 \cdot H_2O$ (105)	0.20	кипячение, 10.3 ч	32 (84/16)	55 (84/16)	0	13
9[ж]	$N_2H_4 \cdot H_2O$ (105)	0.20	кипячение, 24 ч	следы	87 (84/16)	0	13
10	$N_2H_4 \cdot H_2O$ (103)	0.20	кипячение, 36.4 ч	0	39 (81/19)	0	61
11	N_2H_4 (11)	0.30	ру, кипячение, 2.6 ч	87 (87/13)	0	13	0
12	N_2H_4 (11)	0.30	ру, кипячение, 12 ч	37 (86/14)	0	63	0
13[з]	N_2H_4 (88)	0.36	кипячение, 20 ч	13 (85/15)	81 (84/16)	0	6

[а] Во всех случаях исходное соединение полностью прореагировало.
[б] Концентрация в моль/л.
[в] Согласно данным спектров ^{1}H ЯМР для технических продуктов, полученных после упаривания реакционной массы в вакууме, соупаривания остатков с толуолом (2-4 раза) и высушивания остатков в вакууме. Количество азина **61** в смеси с **58a** определялось сравнением интегральной интенсивности сигналов NH_2 для **58a** с сигналами OCH_2 или CH_3 для **58a** плюс **61**.
[г] Соотношение *E*/*Z* изомеров дано в скобках.
[д] Смеси стереоизомеров.
[е] Соединение **59a** было выделено с свыходом 31% после упаривания реакционной массы в вакууме, с последующей обработкой остатка эфиром и фильтрованием.
[ж] В спектре ^{1}H ЯМР всместе с сигналами **59a** и **56a** наблюдались сигналы побочных продуктов.
[з] Соединение **59a** было выделено с свыходом 52% после упаривания реакционной массы в вакууме, с последующей обработкой остатка эфиром и фильтрованием.

Таким образом, в результате проведенного исследования нами были подобраны оптимальные условия синтеза соединения **59a**, в которых оно получалось с выходом 36% в достаточно чистом виде для проведения последующих превращений (*Таблица 19*, строка 1).

Таблица 19. Реакция этил *N*-(γ-оксоалкил)карбаматов **57a-h** с безводным N_2H_4 при кипячении.

№	**57**	R	R^1	R^2	Время, (ч)	Продукт	Соотн. *E*/*Z* изомеров	Выход, (%)
1	**57a**	Ph	H	Me	23	**59a**	84:16	36
2	**57b**	4-MeC_6H_4	H	Me	20	**59b**	90:10	41
3	**57c**	4-$MeOC_6H_4$	H	Me	24	**59c**	92:8	29
4	**57d**	4-*t*-BuC_6H_4	H	Me	22	**59d**	94:6	42[a]
5	**57e**	4-$MeOC_6H_4$	Me	Me	23	**59e**	95:5	40
6	**57f**	Ph	H	Ph	19.7	**59f**	75:25	46
7	**57g**	4-MeC_6H_4	H	Ph	24	**59g**	84:16	28
8	**57h**	4-ClC_6H_4	H	Ph	20	**59h**	75:25	32

[a] В расчете на карбамат **56d**.

Реакция других *N*-(γ-оксоалкил)карбаматов **57b-h** с N_2H_4 при кипячении протекает аналогично: вначале быстро образуются гидразоны карбаматов **58b-h**, а затем происходит их медленное превращение в семикарбазиды **59b-h** (*Схема 27*). В ходе реакции в качестве побочных продуктов образуются различные количества соответствующих азинов и гидропиразолов. Наилучшие выходы продуктов **59a-h** были получены при кипячении карбаматов **57b-h** в N_2H_4 в течение 20-24 ч. В *Таблице 19* показаны оптимальное время реакции, выход и соотношение *E*/*Z*-изомеров для всех полученных гидразонов семикарбазидов **59a-h**.

Превращение карбаматов **57a-h** в гидразоны семикарбазидов **59a-h** протекает в жестких условиях и сопровождается образованием большого количества побочных продуктов, структура которых была установлена только в некоторых случаях. Однако, разработанный нами способ выделения гидразонов **59a-h**, основанный на последовательной обработке технической смеси, полученной после отгонки N_2H_4 в вакууме, эфиром и водой, позволяет получать продукты с высокой степенью чистоты. Все соединения **59a-h** плохо растворимы в эфире и в ледяной H_2O (за исключением **59a**, который умеренно растворяется в воде, что стало причиной его сравнительно низкого выхода). Отметим, что из соединения **56l** (R = 4-$MeOC_6H_4$, R^2 = Ph) получить и выделить соответствующий гидразон семикарбазида не удалось. В данном случае основным продуктом реакции являлся дигидропиразол.

Технические семикарбазиды **59a-h** были выделены в виде смесей (*E*)- и (*Z*)-изомеров с существенным преобладанием одного из них (до 95%) (*Таблица 19*). Конфигурации главного и минорного изомеров соединения **59a** (R = Ph, R^2 = Me) были однозначно установлены с использованием эксперимента $^1H,^1H$ NOESY (в ДМСО-d_6). Для главного изомера NOE наблюдался между протонами CH_3 и $C{=}NNH_2$, из чего следует (*E*)-конфигурация C=N двойной связи в этом изомере. Стереохимическое отнесение для **59a** так же подтверждается сравнением экспериментальных сдвигов атомов углерода в группах CH_2 и CH_3 фрагмента $CH_2C(=NNH_2)CH_3$ с

рассчитанными методом GIAO в базисе RHF/6-311+G(2d,p) с использованием DFT B3LYP/6-31+G(d,p) оптимизированных геометрий для (*E*)-**59a** и (*Z*)-**59a**. Расчеты DFT в базисе B3LYP/6-31+G(d,p) в том числе показали, что (*E*)-изомер **59a** является более стабильным (1.91 ккал/моль в ДМСО), чем (*Z*)-изомер. Поскольку ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектры главных изомеров **59a** и **59b-e** аналогичны, следовательно, главные изомеры **59b-e** также имеют (*E*)-конфигурацию.

Эксперимент ^{1}H,^{1}H NOESY в ДМСО-d_6 был использован для отнесения стереохимии в изомерах соединения **59h** (R = 4-ClC_6H_4, R^2 = Ph). Для главного изомера NOE наблюдались между протонами C=NNH_2 и CH_2 и протонами C=NNH_2 и CHN, следовательно, C=N двойная связь в нем имеет (*E*)-конфигурацию. В минорном изомере соединения **59h** эти корреляции не наблюдались. Сравнение ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектров **59h** и **59f**,**g** позволило сделать вывод, что главные изомеры **59f**,**g** так же имеют (*E*)-конфигурацию.

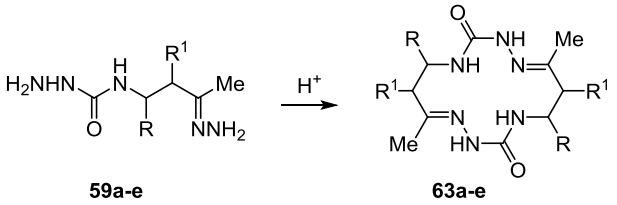
Отметим, что относительные конфигурации главных изомеров **59a-e** и **59f-h** отличаются, CH_3 и NH_2 группы в **59a-e** имеют *цис*-ориентацию по отношению к C=N связи, а Ph и NH_2 группы в **59f-h** – *транс*-ориентацию.

Изучена кислотно-катализируемая гетероциклизация гидразонов 3-оксобутил- **59a-e** и (3-оксо-3-фенил)пропилзамещенных семикарбазидов **59f-h**. Установлено, что при действии кислот на соединения **59a-e** в различных растворителях вместо ожидаемых 1,2,4-триазепин-3-онов образуются 14-членные циклические бис-семикарбазоны **63a-e** (*Таблица 20*). Показано, что TsOH является эффективным катализатором для образования макроциклов **63a-e**, при этом ее оптимальное количество составляет 1.03-1.07 эквивалентов. При использовании 2.05 эквив TsOH (*Таблица* 20; строка 5) выход выделенного макроцикла **63a** значительно снижается, при этом *транс*/*цис* диастереоселективность реакции изменяется незначительно (строка 1 vs строка 5). Относительно слабая кислота AcOH также может быть использована в качестве катализатора при кипячении в EtOH (строка 9). Однако при использовании AcOH (строка 9) как и двукратного избытка TsOH (строка 5) реакция сопровождается образованием значительного количества неидентифицируемых примесей (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). Природа растворителя (EtOH, MeCN) не оказывает существенного влияния на выход или диастереоселективность образования макроцикла **63a** (строка 1 vs строка 2).

Снижение концентрации исходного гидразона привело к незначительному снижению выхода **63a** (строка 1 vs строка 3) и **63b** (строка 6 vs строка 7), а на выход **63d** влияния не оказало (строка 11 vs строка 12). В сравнительно разбавленных растворах стереоселективность образования макроциклов **63a** и **63d** снизилась (строка 1 vs строка 3; строка 11 vs строка 12), а в случае соединения **63b** произошло ее обращение (строка 6 vs строка 7).

Показано, что температура реакции оказывает сильное влияние на диастереоселективность (*Таблица* 20; строка 1 vs строка 4; строка 6 vs строка 8). Макроциклы **63a,b** были получены из семикарбазидов **59a,b** при действии TsOH при комнатной температуре (строки 4, 8). Для обоих соединений выходы незначительно снизились по сравнению с выходами, полученными при кипячении.

Таблица 20. Кислотно-катализируемая гетероциклизация гидразонов 4-(3-оксобут-1-ил)семикарбазидов **59a-e** в 1,2,4,8,9,11-гексаазациклотетрадека-7,14-диен-3,10-дионы **63a-e**.



59a-e **63a-e**

№	**59**	R	R^1	Конц. **59**[а]	Условия реакции	Про-дукт	Выход, (%)[б]	Соотн. изо-меров[в]
1	**59a**	Ph	H	0.191	TsOH (1.03 эквив), EtOH, кипячение, 1 ч 50 мин	**63a**	85	95:5
2	**59a**	Ph	H	0.172	TsOH (1.05 эквив), MeCN, кипячение, 1 ч 50 мин	**63a**	85	96:4
3	**59a**	Ph	H	0.060	TsOH (1.06 эквив), EtOH, кипячение, 1 ч 50 мин	**63a**	76	82:18
4	**59a**	Ph	H	0.177	TsOH (1.05 эквив), EtOH, 20°C, 4 ч	**63a**	80	57:43
5	**59a**	Ph	H	0.182	TsOH (2.05 эквив), EtOH, кипячение, 1 ч 50 мин	**63a**	-[г]	98:2
6	**59b**	4-MeC_6H_4	H	0.203	TsOH (1.05 эквив), EtOH, кипячение, 1 ч 50 мин	**63b**	92	71:29
7	**59b**	4-MeC_6H_4	H	0.062	TsOH (1.05 эквив), EtOH, кипячение, 1 ч 50 мин	**63b**	83	26:74
8	**59b**	4-MeC_6H_4	H	0.183	TsOH (1.04 эквив), EtOH, 20°C, 4 ч	**63b**	82	23:77
9	**59b**	4-MeC_6H_4	H	0.156	AcOH (1.27), EtOH, кипячение, 2 ч	**63b**	-[г]	32:68
10	**59c**	4-$MeOC_6H_4$	H	0.200	TsOH (1.06 эквив), EtOH, кипячение, 1 ч 50 мин	**63c**	86	69:31
11	**59d**	4-*t*-BuC_6H_4	H	0.165	TsOH (1.06 эквив), EtOH, кипячение, 1 ч 50 мин	**63d**	90	65:35
12	**59d**	4-*t*-BuC_6H_4	H	0.076	TsOH (1.07 эквив), EtOH, кипячение, 1 ч 50 мин	**63d**	93	55:45
13	**59e**	4-$MeOC_6H_4$	Me	550.270	TsOH (1.04 эквив), EtOH, кипячение, 1 ч 50 мин	**63e**	73	81:13:6

[а] Концентрация в моль/л.
[б] Выход выделенного продукта (чистота >96%).
[в] Соотношение диастереомеров (*транс*/*цис* для **59a-d**) согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.
[г] Наблюдалось образование побочных продуктов неустановленной стркутуры.

Стереоселективность реакции в похожих условиях снижалась при увеличении объема заместителя в 4-положении ароматического кольца (от H к *t*-Bu; *Таблица* 20, строки 1, 6, 10 и 11). Как и ожидалось в случае **63e**, имеющего 4 стереоцентра, число образовавшихся диастереомеров увеличилось, но один из них существенно преобладал (строка 13).

Макроциклы **63a-e** представляют собой твердые соединения, обладающие очень низкой растворимостью (особенно **63b**) в обычных растворителях, включая ДМСО и ДМФА. Их строение было установлено на основании данных ИК, ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс спектрометрии и рентгеноструктурного анализа порошков (для **63a,b**) (*Рисунок 5a* и *5b*)*. Согласно данным ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа главный изомер соединений **63a-d** имеет *транс*-ориентацию арильных заместителей.

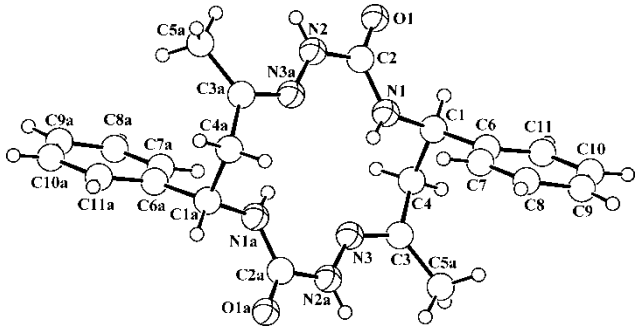


Рисунок 5a. Молекулярная структура соединения *транс*-**63a** по данным РСА

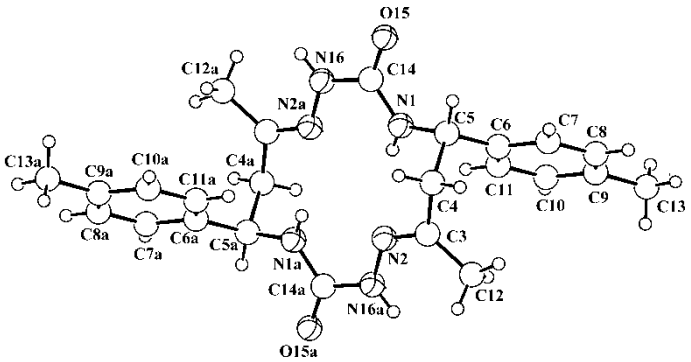


Рисунок 5b. Молекулярная структура соединения *транс*-**63b** по данным РСА

Таким образом, установлено, что гидразоны 4-(3-оксобутил)семикарбазидов **59a-e** под действием кислот циклизуются с образованием макроциклических бис-семикарбазонов **63a-e**, вместо ожидаемых моно-семикарбазонов − 1,2,4-триазепин-3-онов. Следует отметить, что соединения **63a-e** являются представителями ранее неизвестного класса макроциклических соединений.

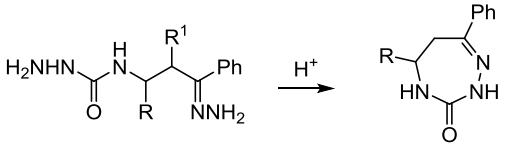
В отличие от гидразонов Me-замещенных семикарбазидов **59a-e**, гидразоны (3-оксо-3-фенил)пропилзамещенных семикарбазидов **59f-h** под действием TsOH циклизуются с образованием 1,2,4-триазепин-3-онов **64a-c** (*Таблица 21*), при этом среди побочных продуктов макроциклические производные обнаружены не были (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии для выделенных технических продуктов).

На примере соединения **59f**, установлено, что для протекания реакции необходимо использование более чем 1 эквивалент TsOH, иначе гетероциклизация не протекает (*Таблица 21*; строки 1, 2).

---

* Структуры определены Чернышовым В. В. (МГУ)

Таблица 21. TsOH-катализируемая циклизация гидразонов 4-(3-оксо-3-фенилпроп-1-ил)семикарбазидов **59f-h** в 7-фенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-оны **64a-c**.



59f-h **64a-c**

№	**59**	R	Конц. **59**[а]	Эквив. TsOH	Условия реакции	Продукт	Чистота **64** (%)[б]	Выход, (%)[в]
1	**59f**	Ph	0.102	0.10	MeOH, кипячение, 2.5 ч	-[г]	-	-
2	**59f**	Ph	0.102	0.51	MeOH, кипячение, 50 мин	-[г]	-	-
3	**59f**	Ph	0.102	1.04	MeOH, кипячение, 1 ч	**64a**	19	-
4	**59f**	Ph	0.146	1.21	MeCN, кипячение, 5 ч	**64a**	23	-
5	**59f**	Ph	0.112	0.98	EtOH, кипячение, 1.8 ч	**64a**	28	-
6	**59f**	Ph	0.019	1.01	EtOH, кипячение, 1.8 ч	**64a**	49	-
7	**59f**	Ph	0.030	1.04	EtOH, кипячение, 1.8 ч	**64a**	39	39
8	**59f**	4-MeC_6H_4	0.093	1.10	EtOH, 20°C, 2 ч	**64a**	3	-
9	**59g**	4-MeC_6H_4	0.030	1.05	EtOH, кипячение, 1.8 ч	**64b**	-	45
10	**59h**	4-ClC_6H_4	0.023	1.02	EtOH, кипячение, 1.8 ч	**64c**	-	41

[а] Концентрация в моль/л.
[б] Чистота оценивалась как отношение ожидаемой интегральной интенсивности сигналов ароматических протонов (10H для **64a**) к наблюдаемой интегральной интенсивности сигналов в этой области в спектре ^{1}H ЯМР для технического продукта умноженное на 100. Исходное соединение полностью прореагировало (строки 3-8)
[в] Для аналитически чистых образцов после колоночной хроматографии.
[г] Реакция не протекает (данные ТСХ).

Гетероциклизация гидразона **59f** всегда сопровождалась побочными реакциями, что проявлялось в виде характерных особенностей ^{1}H ЯМР спектров выделенных технических продуктов, заключающихся в завышении интегральной интенсивности сигналов протонов в ароматической области (6.6-8.2 м.д.) и в наличии уширенных мультиплетов при 2.8-3.6, 4.8-5.3 и 9.7-10.5 м.д. Отношение теоретической интегральной интенсивности сигналов протонов в ароматической области к наблюдаемой использовалось для оценки содержания триазепина в технической смеси, выделенной после реакции. Это отношение сильно зависело от концентрации **59f** и увеличивалось с ее понижением (*Таблица 21*; строки 5, 6 и 7). Полярность растворителя практически не влияла на выход триазепина (строки 3-5). Содержание **64a** в выделенной технической смеси сильно зависело от температуры реакции (строки 3-7 vs строка 8), при комнатной температуре триазепинон **64a** образовывался в следовых количествах.

Триазепины **64a-c** хорошо растворимы в обычных растворителях и были выделены с использованием колоночной хроматографии с умеренными выходами (*Таблица 21*; строки 7, 9 и 10). Структура соединений **64a-c** была подтверждена данными ИК, ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии. Величины вицинальных КССВ между протонами $N_{(4)}H$, 5-H, 6-H_A и 6-H_B свидетельствуют о том, что триазепиноны **64a-c** преимущественно существуют в искаженной конформации с псевдоаксиальной ориентацией арильной группы при атоме $C_{(5)}$ (в растворе ДМСО-d_6).

Таким образом, установлено, что кислотно-катализируемая циклизация гидразонов 4-(3-оксобутил)семикарбазидов **59a-e** протекает с участием двух молекул исходного соединения и приводит к образованию новых 14-членных циклических бис-семикарбазонов, а гидразоны 4-(3-оксо-3-фенилпропил)семикарбазидов **59f-h** в этих условиях циклизуются в 7-членные циклические семикарбазоны.

3.9.2. Синтез 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов кислотно-катализируемой циклизацией 4-(3-арил-3-оксопропил)тиосемикарбазидов и их гидразонов

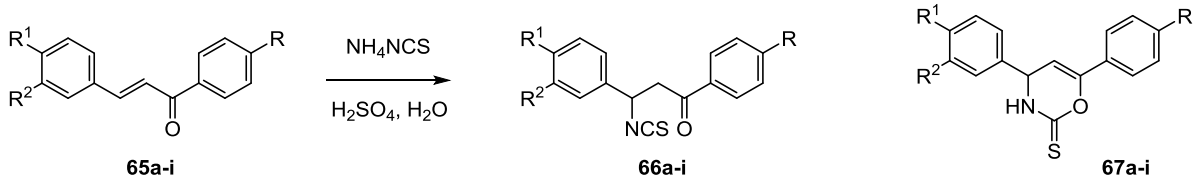
Поскольку гидразоны семикарбазидов **59** были получены с низким суммарным выходом согласно карбаматному методу (см. раздел 3.9.1), мы разработали альтернативный метод их получения исходя из β-изотиоцианатокетонов. β-Изотиоцианатоальдегиды и -кетоны имеют две реакционноспособные функциональные группы и поэтому являются ценными исходными соединениями для получения различных азотсодержащих ациклических и гетероциклических веществ. Первые представители 3-изотиоцианатокарбонильных соединений были получены в 1946 году [399]. С этого момента они стали объектами интенсивных исследований [400, 401] и использовались в синтезе пиримидинов [40, 154, 402], 1,3-оксазинов [403], 1,3-тиазинов [404, 405], 1,2,4-триазепинов [406-408], пиридинов [409], различных анелированных гетероциклов [410-412], нуклеозидов [413, 414] и др. Обычно изотиоцианатокетоны и альдегиды получают присоединением тиоциановой кислоты, образующейся при действии на тиоцианатные соли сильными минеральными кислотами, к α,β-ненасыщенными кетонам или альдегидам в воде [40, 415, 416]. Однако, образование изотиоцианатокетонов и альдегидов в этих условиях сильно зависит от структуры исходного ненасыщенного соединения, в частности от природы заместителей в нем. Например, присутствие арильной группы (или групп) может вызывать значительное затруднение для присоединения HNCS к двойной C=C-связи из-за сопряжения. Синтез некоторых изотиоцианатов из алкилзамещенных карбонильных соединений был описан в литературе, но существует ограниченное количество публикаций, описывающих синтез арилзамещенных изотиоцианатокетонов. Сообщалось, что бензилиденацетон, *n*-метокси-бензилиденацетон и бензилиденацетофенон (халькон) не дают продуктов присоединения с HNCS в различных условиях [415]. В другой работе был описан синтез 3-изотиоцианато-1,3-дифенилпропан-1-она с выходом 54% из халькона реакцией с HNCS [409]. Позже были опубликованы спектральные характеристики этого единения [418], но никаких сведений о

присоединении HNCS к другим халконам до начала наших исследований опубликовано не было.

1,3-Диарилзамещенные 3-изотиоцианатопропан-1-оны являются исходными соединениями для разработанного нами альтернативного синтеза циклических семичленных семикарбазонов и тиосемикарбазонов. На начальном этапе исследования мы воспроизвели литературную методику синтеза изотиоцианата **66a** (*Таблица 22*) из незамещенного халькона (халькон/H_2SO_4/NH_4NCS в соотношении 1:1:3.3, H_2O, 20°C, 3 ч) [417]. В результате выделенный технический продукт согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии представлял собой смесь исходного халькона и изотиоцианата **66a** в соотношении 95:5. Таким образом, стало ясно, что реакция халконов с HNCS нуждается в повторном исследовании для того, чтобы разработать простой и общий метод получения 1,3-диарил-3-изотиоцианатопропан-1-онов.

Халконы **65a-i**, полученные конденсацией соответствующих ацетофенонов с ароматическими альдегидами в присутствии основания (KOH, EtOH), были использованы в качестве исходных соединений [419]. Они реагируют с водным раствором тиоциановой кислоты, образующейся *in situ* при взаимодействии тиоцианата аммония с разбавленной серной кислотой, при этом получаются целевые 1,3-диарил-3-изотиоцианатопропан-1-оны **66a-i** (*Таблица 22*).

Таблица 22. Синтез β-изотиоцианатокетонов **66a-i** реакцией халконов **65a-i** с NH_4NCS и H_2SO_4 в воде.



65a-i **66a-i** **67a-i**

№	**65**	R	R^1	R^2	Конц. **65**, моль/л	Мольное соотношение **65**/NH_4NCS/H_2SO_4	Условия реакции	Состав выделенной смеси[а]			Выход **66**, (%)[б]
								66	**67**	**65**	
1[в]	**65a**	H	H	H	1.338	1.00:3.31:1.00	3 ч, 20°C	5	0	95	-
2	**65a**	H	H	H	0.249	1.00:6.15:3.17	1 ч, 50°C	2	0	98	-
3	**65a**	H	H	H	2.636	1.00:6.03:3.07	3 ч, 50°C	79	4	17	59
4	**65a**	H	H	H	2.637	1.00:6.09:3.19	24.33 ч, 20°C	96	2	2	74
5[г]	**65b**	H	Me	H	0.241	1.00:12.08:6.09	3 ч, 70°C	19	2	79	-
6[г]	**65b**	H	Me	H	0.249	1.00:5.99:3.01	6 ч, 70°C	14	0	86	-
7[г]	**65b**	H	Me	H	0.228	1.00:6.00:3.04	3 ч, 70°C	13	0	87	-
8	**65b**	H	Me	H	2.636	1.00:6.02:3.18	3 ч, 50°C	63	4	33	45
9	**65b**	H	Me	H	2.645	1.00:6.08:3.21	1 ч, 50°C	52	2	46	40
10	**65b**	H	Me	H	2.639	1.00:12.03:6.06	3 ч, 50°C	62	12	26	42
11	**65b**	H	Me	H	5.269	1.00:6.06:3.43	3 ч, 50°C	66	8	26	45
12	**65b**	H	Me	H	2.634	1.00:6.09:3.19	1 ч, 70°C	49	3	48	38

Таблица 22. Продолжение

№	**65**	R	R^1	R^2	Конц. **65**, моль/л	Мольное Соотношение **65**/NH_4NCS/H_2SO_4	Условия реакции	Состав выделенной смеси[а]			Выход **66**, (%)[б]
								66	**67**	**65**	
13	**65b**	H	Me	H	2.635	1.00:6.14:3.24	3 ч, 70°C	49	4	47	30
14	**65b**	H	Me	H	2.643	1.00:6.09:3.03	3 ч, 20°C	37	0	63	28
15	**65b**	H	Me	H	2.634	1.00:6.17:3.26	24 ч, 20°C	81	3	16	62
16	**65c**	H	OMe	H	2.644	1.00:6.09:3.18	3 ч, 50°C	50	3	47	45
17	**65c**	H	OMe	H	2.639	1.00:6.29[д]:6.06	2 ч, 50°C	69	9	22	42
18	**65c**	H	OMe	H	2.637	1.00:6.09:3.25	24 ч, 20°C	65	3	32	55
19	**65d**	OMe	OMe	H	2.648	1.00:6.54:3.20	3 ч, 50°C	60	4	36	42
20	**65d**	OMe	OMe	H	2.635	1.00:6.13:8.36	3 ч, 50°C	63	13	24	-
21	**65d**	OMe	OMe	H	2.643	1.00:6.17:6.34	1.5 ч, 50°C	66	11	23	44
22	**65e**	H	*t*-Bu	H	2.634	1.00:6.14:3.05	24 ч, 20°C	76	3	21	64
23	**65f**	H	H	Me	2.627	1.00:6.03:3.15	3 ч, 50 °C	79	3	18	58
24	**65f**	H	H	Me	2.633	1.00:6.03:3.18	23 ч, 20°C	93	1	6	66
25	**65g**	H	Me	Me	2.641	1.00:6.12:3.17	3 ч, 50 °C	68	3	29	44
26	**65g**	H	Me	Me	2.645	1.00:6.18:3.28	24 ч, 20°C	82	4	14	60
27	**65g**	H	Me	Me	2.640	1.00:6.15:3.30	48 ч, 20°C	83	5	12	61
28	**65h**	H	OMe	Me	2.637	1.00:6.15:3.29	2 ч, 50-35°C; 22 ч, 35°C	69	4	27	49
29	**65h**	H	OMe	Me	2.637	1.00:6.13:6.28	22.5 ч, 20°C	76	12	12	41
30	**65h**	H	OMe	Me	2.644	1.00:6.19:3.74	1.5 ч, 50 °C	58	2	40	45
31	**65i**	OMe	OMe	Me	2.643	1.00:6.13:6.34	5 мин, 50°C; 22.5 ч, 20°C	72	10	18	45
32	**65i**	OMe	OMe	Me	2.637	1.00:6.15:6.53	3 ч, 50°C	64	11	25	40
33	**65i**	OMe	OMe	Me	2.646	1.00:6.18:6.63	1.5 ч, 50°C	68	10	22	44

[а] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для выделенного технического продукта.
[б] Выход после очистки с использованием колоночной хроматографии.
[в] Этот эксперимент воспроизвели согласно описанным условиям [417].
[г] Смесь H_2O/AcOH (1:1 об/об) использовали как растворитель.
[д] 3.02 эквивалентов NH_4NCS добавляли в начале реакции, затем 1.06, 1.09 и 1.12 эквивалентов последовательно добавляли через 30, 40 и 50 мин.

Реакция протекает в гетерогенных условиях и поэтому выход и чистота соединений **66a-i** зависит от ряда факторов, включая молярное соотношение реагентов, концентрацию исходных реагентов, температуру и время реакции (*Таблица 22*). Следует отметить, что в этой реакции

всегда образовывалось небольшое количество побочных продуктов, которые представляли собой 3,4-дигидро-2*H*-1,3-оксазин-2-тионы **67a-i** (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии).

Установлено, что реакция халькона **65b** с HNCS не протекает, если реакционная масса представляет собой суспензию [H_2O, **65b**/NH_4NCS/H_2SO_4 в соотношении 1.00:5.11:2.59 или 1.00:5.05:5.07, 24 ч, 20°C; H_2O, **65b**/NH_4NCS/H_2SO_4 в соотношении 1.00:3.02:1.40 или 1.00:6.16:3.12, 3 ч, 70 °C; H_2O/AcOH (1:1, об/об), **65b**/NH_4NCS/H_2SO_4 в соотношении 1.00:3.08:1.58, 3 ч, 70°C]. Опираясь на опыт получения других β-изотиоцианатокетонов, мы предположили, что необходимо проводить реакцию в гетерогенной среде, одной их фаз которой является несмешивающееся с водой масло, то есть реакционная масса должна представлять собой эмульсию. Мы установили на примере халькона **65b**, что при увеличении температуры реакции до 70 °C (H_2O, **65b**/NH_4NCS/H_2SO_4 в соотношении 1.00:3.02:1.40 или 1.00:6.16:3.12, 3 ч) эмульсия не образуется. Только при использовании AcOH в качестве сорастворителя и при более чем шестикратном избытке HNCS реакционные массы представляли собой эмульсии (*Таблица 22;* строки 5, 6 и 7), однако и в этих условиях скорость реакции была крайне низкой. Использование двухфазных систем (Et_2O/H_2O, **65b**/NH_4NCS/H_2SO_4 в соотношении 1.00:10.31:5.21, 3 ч, 20°C; $CHCl_3$/H_2O, **65b**/NH_4NCS/H_2SO_4 в соотношении 1.00:3.15:1.61, 3 ч, кипячение) не привело к образованию целевых изотиоцианатокетонов **66a-i**. С низкоплавким хальконом **65a** (т. пл. 56-57°C) эмульсия была получена нагреванием реакционной массы при 50°C без добавления AcOH, но в этих условиях образовывались только следы изотиоцианата **66a** (строка 2). Уменьшение количества H_2O привело к образованию нужного продукта в заметных количествах (строка 3); изотиоцианат **66a** был получен из халькона **65a** с выходом 59%. Отметим, что нейтрализация экстракта водным $NaHCO_3$ в процессе обработки реакционной массы не приводит к разложению изотиоцианатокетона. Без нейтрализации избытка кислоты, используемого в реакции, независимо от количества раз промывания экстракта водой в ^{1}H ЯМР спектрах выделенных технических продуктов всегда наблюдалось уширение сигнала H_2O, свидетельствующее о наличии в них следов кислоты.

В условиях, описанных для халькона **65a**, из хальконов **65b-d**,**g** были получены изотиоцианаты **66b-d,g** с выходами 42-45% (*Таблица 22;* строки 8, 16, 19 и 25). В ходе дальнейшей оптимизации условий реакции на примере халькона **65b** показано, что 12-кратный избыток HNCS (строка 10) или снижение количества H_2O в реакционной массе (строка 11) не приводят к увеличению выхода изотиоцианата **66b**. При повышении температуры реакции до 70°C (строка 8 vs строка 13) выход продукта **66b** снижается с 45 до 30%; при уменьшении времени реакции при 70°C выход **66b** увеличивается (строка 13 vs строка 12). Данные приведенные в строках 8 и 9 позволяют сделать вывод, что дальнейшее увеличение времени реакции при 50°C не приведет к увеличению выхода **66b**. Мы предполагаем, что при 50°C в течение 3 часов в реакционной массе устанавливается определенное равновесие между хальконом **65b** и изотиоцианатом **66b**. Поскольку литературные данные [420, 421] свидетельствуют о том, что водные растворы HNCS неустойчивы при повышенных температурах, мы попробовали добавлять NH_4NCS в реакционную массу порциями (строка 17), однако, это никак не сказалось на

выходе **66c** (строка 17 vs строка 16). При комнатной температуре присоединение HNCS к халькону **65b** протекает медленнее, чем при нагревании (строка 14 vs строка 8), но увеличение времени реакции с 3 до 24 ч привело к значительному увеличению выхода выделенного изотиоцианата **66b** (строка 14 vs строка 15). На примере халькона **65g** мы показали, что дальнейшее увеличение времени реакции с 24 до 48 ч не приводит увеличению выхода продукта **66g** (строка 26 vs строка 27).

Реакционные массы, образующиеся при использовании халконов **65a-c**,**e-g** в качестве исходных соединений, представляли собой эмульсии при комнатной температуре (строки 4, 15, 18, 22, 24, 26), но в случае халконов **65d**,**h**,**i** оставались в этих условиях суспензиями. Для халконов **65d**,**h**,**i** потребовалось нагревание реакционной массы до 50°C, а для соединения **65i** − дополнительно был использован шестикратный избыток H_2SO_4, в результате эмульсии были получены. В случае халькона **65d** уменьшение времени реакции и использование 6 эквив. H_2SO_4 привело к небольшому увеличению выхода **66d** (строка 19 vs строка 21). Выход изотиоцианата **66h**, полученного при нагревании реакционной массы (строка 29) существенно не отличался от выхода, полученного при комнатной температуре с использованием 3-кратного избытка H_2SO_4 (строка 30). Такой же эффект температуры наблюдался и в случае соединения **65i** (строка 31 vs строка 33); нагревание в течение 5 мин в начале реакции (строка 31) было использовано для получения эмульсии, которая сохранилась при комнатной температуре. Уменьшение времени реакции при нагревании (строка 32 vs строка 33) привело к небольшому увеличению выхода изотиоцианата **66i**.

Разницу между выходами выделенных продуктов и их содержанием в технических смесях, определенным методом ^{1}H ЯМР спектроскопии (*Таблица 22*), можно объяснить частичным осмолением органических соединений под действием сильных кислот, которое происходит в условиях реакции. Этот вывод следует из сравнения строк 29 и 30 (для **65h**), строк 16, 17 и 18 (для **65c**) в *Таблице 22*. Во всех случаях реакционные массы превращались из тонких светло оранжевых эмульсий в плотные коричневые масла, а в случае метокси-производных **65c,d,h,i** – в темно-коричневые. Все изотиоцианаты **66a-i** были выделены с использованием колоночной хроматографии на силикагеле. Во всех случаях изотиоцианаты **66** первыми выходят из колонки, поэтому хроматографирование не является трудоемким. Отметим, что кристаллизацией можно было очистить только соединение **66a** [417], но и в этом случае окраска полностью не удалялась.

Установлено, что реакция халконов **65a-i** с HNCS всегда сопровождается образованием небольшого количества соответствующих дигидро-1,3-оксазин-2-тионов **67a-i** (*Таблица 22*), структура которых была установлена с использованием данных ЯМР спектроскопии. Количество оксазинов увеличивается при некотором увеличении количества H_2SO_4 в реакционной массе (строка 8 vs строка 10; строка 19 vs строка 21). Однако дальнейшее увеличение кислотности реакционной среды (2 дополнительных эквивалента H_2SO_4 относительно NH_4NCS, строка 20) слабо влияет на образование оксазина (строка 20 vs строка 21). При увеличении продолжительности реакции количество оксазина изменялось в незначительной степени (строка 32 vs строка 33; строка 14 vs строка 15). Во всех изученных условиях количество оксазинов **67a-i**

не превысило 13 мол% (данные ^{1}H ЯМР). Мы предполагаем, что эти соединения образуются из енольных форм изотиоцианатокетонов **66a-i** в результате внутримолекулярной циклизации.

Таким образом, мы разработали препаративный синтез 1,3-диарилзамещенных 3-изотиоцианатопропан-1-онов, основанный на реакции хальконов с тиоциановой кислотой, образующейся *in situ* при обработке тиоцианата аммония разбавленной серной кислотой. Разработанная нами методика была с успехом использована для получения большого количества разнообразных 1,3-диарил-3-изотиоцианатопропан-1-онов из легко доступных хальконов. Полученные изотиоцианатокетоны были использованы в качестве исходных соединений для получения 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов.

1,2,4-Триазепины, в частности 1,2,4-триазепин-2-оны/тионы являются объектами интенсивных исследований, так как представители этого класса гетероциклов обладают различными фармакологическими свойствами. В том числе они являются эффективными антагонистами рецепторов гормонов PTH1R и CCK_2. Они обладают антиоксидантным, антипсихотическим действиями и проявляют ингибиторную активность ВИЧ протеазы. Описанные способы получения 1,2,4-триазепин-2-онов/тионов основаны на реакции β-изоцианато- или β-изотиоцианатокетонов с гидразинами [386, 387, 406-408, 423, 442], конденсации (тио)семикарбазидов с различными 1,3-дикарбонильными соединениями и их производными [424-433], реакции арилиденкетонов с $N_2H_4 \cdot 2HNCS$ [434], присоединении (тио)семикарбазидов к α,β-ненасыщенным карбонильным соединениям или их синтетическим эквивалентам [388, 435-438], реакции γ-гидразинозамещенных аминов с эквивалентами фосгена [439-443], или внутримолекулярной циклизации 4-(γ-оксоалкил)(тио)семикарбазидов и их производных [422, 423]. С использованием указанных методов были получены различные бензо- и гетероцикл-сочлененные 1,2,4-триазепин-2-оны/тионы. Для синтеза моноциклических триазепин-2-онов/тионов описано ограниченное число способов. Подчеркнем, что некоторые опубликованные результаты по синтезу триазепинов из ациклических предшественников оказались недостоверными. Например, было показано, что в реакции 2-замещенных тиосемикарбазидов с малонилхлоридами образуются четырехчленные имиды [433], а не триазепины [444, 445]; установлено, что триазепины не образуются в конденсации ацетилацетона с 2-метилсемикарбазидом [428, 446]. Таким образом, разработка надежным методов синтеза моноциклических триазепинов является актуальной.

В разделе 3.9.1 мы показали, что арилзамещенные 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-оны **64a-c** могут быть получены в результате кислотно-катализируемой циклизации гидразонов 4-[(1,3-диарил-3-оксо)проп-1-ил]семикарбазидов **59f-h** (*Схема 28*).

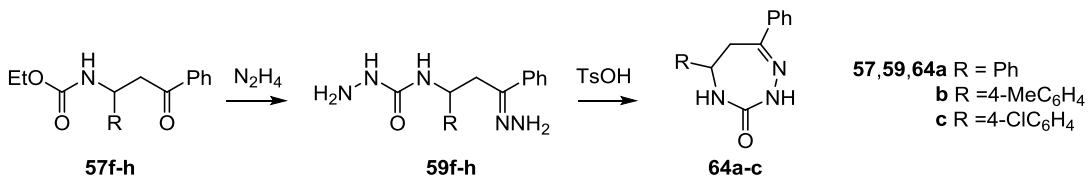


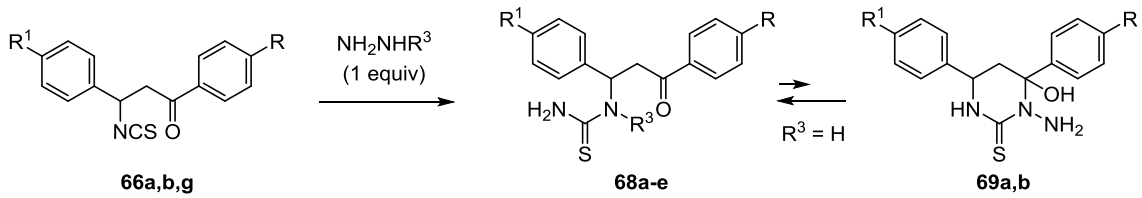
Схема 28

Однако, во всех изученных условиях нам не удалось получить триазепины с выходами больше 45% (см. раздел 3.9.1). Кроме того, синтез исходных семикарбазидов **59f-h** основан на реакции замещения EtO-группы в соответствующих этил *N*-(3-оксопропил)карбаматах **57f-h**, которая протекает в кипящем безводном N_2H_4 в течение 20-24 ч. В таких жестких условиях исходные карбаматы частично разлагаются, что приводит к снижению выхода семикарбазидов **59f-h** (28-46%). Таким образом, низкая доступность исходных соединений оставалась основным ограничением для получения 1,2,4-триазепинов циклизацией гидразонов 4-[(1,3-диарил-3-оксо)проп-1-ил]семикарбазидов. Нами разработан альтернативный метод синтеза триазепинов **64**, а также их 3-тиоксоаналогов, включающий использование легкодоступных 1,3-диарил-3-изотиоцианатопропан-1-онов (см. выше).

4-(3-Арил-3-оксопропил)тиосемикарбазиды **68** и их гидразоны **70** были получены из 1,3-диарил-3-изотиоцианатопропан-1-онов **66a-i** реакцией с $N_2H_4 \cdot H_2O$.

Взаимодействие изотиоцианатов **66a,g** с $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1 эквив) протекает при комнатной температуре в EtOH в течение 1 ч и приводит к образованию 4-(3-оксопропил)тиосемикарбазидов **68a,b** с высокими выходами (*Таблица 23*).

Таблица 23. Реакция изотиоцианатокетонов **66a**,**b**,**g** с $N_2H_4 \cdot H_2O$ или метилгидразином.[а]



66a,b,g **68a-e** **69a,b**

№	Изотио-цианат	R	R^1	R^3	Продукт(ы) (соотношение)[б]	Выход, (%)[в]
1	**66a**	H	H	H	**68a** + **69a**[г] (89:11)	99
2	**66g**	Me	Me	H	**68b** + **69b**[д] (95:5)	98
3	**66a**	H	H	Me	**68c**	99
4	**66b**	H	Me	Me	**68d**	98
5	**66g**	Me	Me	Me	**68e**	98

[а] Молярное соотношение реагентов 1:1, EtOH, 20°C, 1 ч.
[б] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.
[в] Выход выделенного продукта.
[г] Смесь двух диастереомеров в соотношении 69:31.
[д] Смесь двух диастереомеров в соотношении 67:33.

Отметим, что получение оксоаналогов соединений **68a,b**, 4-(3-оксопропил)семикарбазидов, реакцией этил *N*-(3-оксопропил)карбаматов с N_2H_4 невозможно, так как замещение этоксигруппы под действием N_2H_4 протекает гораздо медленнее, чем образование гидразона.

Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии, первоначально образующиеся тиосемикарбазиды

68a,**b** частично циклизуются в 1-амино-6-гидроксипиримидины **69a**,**b** (содержание 11 и 5 мол%, соответственно, в смеси с **68a**,**b**; *Таблица 23*, строки 1 и 2). Пиримидины **69a**,**b** получаются в виде смеси двух изомеров (69:31 для **69a**, 67:33 для **69b**). Главный изомер **69a**,**b** в растворе в ДМСО-d_6 имеет (4*R**,6*R**)-конфигурацию с экваториальной ориентацией арильных групп и аксиальной ориентацией гидроксильной группы ($^3J_{H\text{-}4,H\text{-}5}$ = 11.8-12.1, $^3J_{N(3)H,H\text{-}4}$ = 0, $^4J_{H\text{-}5,OH}$ = 1.5 Гц). Минорный изомер имеет (4*R**,6*S**)-конфигурацию с экваториальной ориентацией гидроксильной группы и арильного заместителя при атоме $C_{(4)}$ ($^3J_{H\text{-}4,H\text{-}5}$ = 11.6-12.0, $^3J_{N(3)H,H\text{-}4}$ = 0, $^4J_{H\text{-}5,OH}$ = 0 Гц). Поскольку соотношение ациклического и двух циклических изомеров не изменялось после кристаллизации, мы предполагаем, что эти три изомера находятся в термодинамическом равновесии (реакция протекает в условиях термодинамического контроля).

Изотиоцианаты **66a,b,g** реагируют с метилгидразином (EtOH, 20°C, 1 ч) с полной региоселективностью (в реакции участвует исключительно NH_2 группа метилгидразина) с образованием 2-метилзамещенных тиосемикарбазидов **68c-e** с выходами 98-99% (*Таблица 23*).

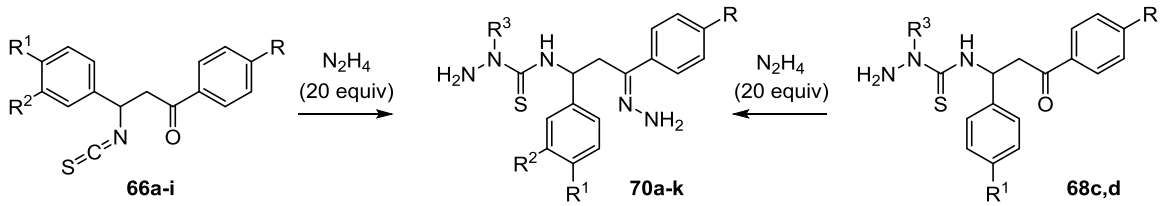
Гидразоны 4-(3-арил-3-оксопропил)тиосемикарбазидов **70a-i** были получены реакцией изотиоцианатов **66a-i** с избытком $N_2H_4{\cdot}H_2O$ (20 эквив) при кипячении в EtOH в течение 3 ч с выходами 89-94% (*Таблица 24*; строки 1, 3-10). Технические тиосемикарбазиды **70a-i** были выделены в виде смесей (*E*)- и (*Z*)-изомеров с существенным преобладанием одного из них (83-97%). При комнатной температуре изотиоцианат **66a** реагирует с $N_2H_4{\cdot}H_2O$ (20 эквив) в EtOH в течение 24 ч с образованием гидразона **70a** в виде единственного изомера (строка 2).

2-Метилтиосемикарбазиды **68c,d** реагируют с $N_2H_4{\cdot}H_2O$ (20 эквив) при кипячении в EtOH в течение 3 ч с образованием смеси гидразонов **70j,k** (два геометрических изомера, 78:22) и небольшого количества соответствующих тиосемикарбазидов **70a,b** (5%) (строки 11, 12). Индивидуальные соединения **70j,k** были получены после кристаллизации технических продуктов из EtOH. 2-Незамещенный тиосемикарбазид **70a** не получался при взаимодействии **68c** с избытком $N_2H_4{\cdot}H_2O$ при комнатной температуре, но образование гидразона **70j** в этих условиях идет с очень низкой скоростью. Так, согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии технический продукт, полученный за 24 ч при комнатной температуре, представлял собой смесь исходного тиосемикарбазида **68c** и гидразона **70j** в соотношении 20:80.

Главный изомер гидразонов **70a-k** имеет (*E*)-конфигурацию, минорный – (*Z*)-конфигурацию. Отнесения были сделаны с использованием данных ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, ^{1}H,^{1}H NOESY эксперимента для **70a** в растворе в ДМСО-d_6, DFT расчетов химических сдвигов атомов водорода и углерода как для (*E*)-**70a** так и для (*Z*)-**70a** и сравнением ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектров **70a-k** со спектрами структурно близких семикарбазидов **59**. Для главного изомера **70a**, NOE наблюдался между протонами $C{=}NNH_2$ и CH_2, при этом NOE корреляции не наблюдалось между *орто*-фенильными протонами PhC=N фрагмента и $C{=}NNH_2$ протонами, таким образом подтверждая (*E*)-конфигурацию двойной связи C=N в этом изомере. Сравнение химического сдвига атома углерода CH_2-группы в гидразоне **70a** (31.5 м.д. в ДМСО-d_6) с его значением, вычисленным с использованием метода GIAO DFT B3LYP/6-311++G(2df,p) для DFT B3LYP/6-311++G(d,p) оптимизированных геометрий (*E*)-**70a** и (*Z*)-**70a** в газовой фазе (33.7 и 54.0 м.д., соответственно),

также подтверждает (*E*)-конфигурацию главного изомера **70a**. Отнесение стереохимии других тиосемикарбазидов **70b-k** было сделано сравнением ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектров главного и минорного изомеров **70a** со спектрами соединений **70b-k**.

Таблица 24. Синтез гидразонов 4-(3-арил-3-оксопропил)тиосемикарбазидов **70a-k** реакцией изотиоцианатов **66a-i** или тиосемикарбазидов **68c,d** с избытком гидразина.[а]



66a-i **70a-k** **68c,d**

№	Исходное соединение	R	R^1	R^2	R^3	Продукт	Соотношение изомеров[б]	Выход, (%)[в]
1	**66a**	H	H	H	H	**70a**	87:13	92
2[г]	**66a**	H	H	H	H	**70a**	100:0	84
3	**66b**	H	Me	H	H	**70b**	83:17	91
4	**66c**	H	OMe	H	H	**70c**	84:16	94
5	**66d**	H	OMe	OMe	H	**70d**	84:16	89
6	**66e**	H	*t*-Bu	H	H	**70e**	90:10	89
7	**66f**	Me	H	H	H	**70f**	97:3	93
8	**66g**	Me	Me	H	H	**70g**	83:17	89
9	**66h**	Me	OMe	H	H	**70h**	88:12	89
10	**66i**	Me	OMe	OMe	H	**70i**	83:17	92
11	**68c**	H	H	H	Me	**70j**[д]	78:22	94
12	**68d**	H	Me	H	Me	**70k**[е]	78:22	97

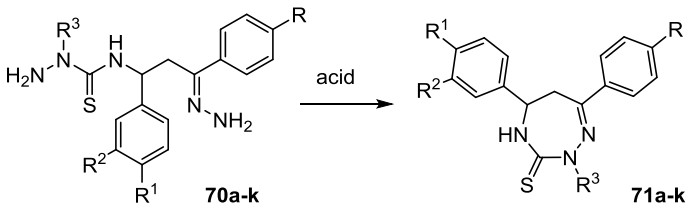
[а] $N_2H_4 \cdot H_2O$ (20 эквив), EtOH, кипячение, 3 ч.
[б] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.
[в] Выход выделенного продукта.
[г] $N_2H_4 \cdot H_2O$ (20 эквив), EtOH, 20°C, 24 ч.
[д] Примесь **70a** составляла 5 мол% .
[е] Примесь **70b** составляла 5 мол%.

Отметим, что химический сдвиг сигнала $C{=}NNH_2$ группы для (*E*)-**70a-k** (6.45-6.67 м.д.) в спектре ^{1}H ЯМР смещен в область слабый полей по сравнению с его величиной для (*Z*)-**70a-k** (5.59-5.67 м.д.). Этот значительный сдвиг (около +1 м.д.) можно объяснить снижением электронной плотности на атоме азота группы NH_2 из-за сильного сопряжения в $ArC{=}NNH_2$ фрагменте у соединений (*E*)-**70a-k**. Действительно, расчеты DFT B3LYP/6-311++G(d,p) показали, что $ArC{=}NNH_2$ фрагмент в (*E*)-**70a** является практически плоским, в то время как в (*Z*)-**70a**

плоскости фенильного кольца и C=N связи образуют угол 65°, что приводит к резкому снижению сопряжения.

Гидразоны 4-(3-арил-3-оксопропил)тиосемикарбазидов **70a-k** легко циклизуются в присутствии кислоты (>1 эквив) с образованием соответствующих 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов **71a-k**. Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов во всех изученных условиях наряду с триазепинами **71a-k** всегда образовывалось некоторое количество неидентифицируемых побочных продуктов. Характерной особенностью ^{1}H ЯМР спектров полученных технических продуктов является завышение интенсивности сигналов протонов в ароматической области. Условия реакции, включая катализатор и его количество, растворитель, температуру реакции, концентрацию исходного соединения, были оптимизированы с использованием гидразона **70a** в качестве исходного соединения. Полученные данные представлены в *Таблице 25*.

Таблица 25. Кислотно-катализируемая циклизация гидразонов 4-(3-арил-3-оксопропил)тиосемикарбазидов **70a-k** в 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионы **71a-k**.



№	**70**[a]	R	R^1	R^2	R^3	Конц. **70** (моль/л)	Условия реакции[б]	**71**	Чистота **71**[в] (%)	Выход (%)[г]
1	**70a**	H	H	H	H	0.300	TsOH (1.05), EtOH, 20°C, 2 ч	**71a**	37	-
2	**70a**	H	H	H	H	0.300	TsOH (1.03), MeCN, 20°C, 2 ч	**71a**	35	-
3	**70a**	H	H	H	H	0.300	TsOH (1.05), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71a**	61	-
4	**70a**	H	H	H	H	0.097	TsOH (1.10), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71a**	79	-
5	**70a**[д]	H	H	H	H	0.097	TsOH (1.11), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71a**	78	76
6	**70a**	H	H	H	H	0.098	TsOH (1.52), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71a**	77	-
7	**70a**	H	H	H	H	0.054	TsOH (1.07), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71a**	80	-
8	**70a**	H	H	H	H	0.107	HCl (1.05), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71a**	72	-

Таблица 25. Продолжение

№	**70**[а]	R	R^1	R^2	R^3	Конц. **70** (моль/л)	Условия реакции[б]	**71**	Чистота **71**[в] (%)	Выход (%)[г]
9	**70a**	H	H	H	H	0.100	AcOH, кипячение, 1.67 ч	**71a**	68	-
10	**70b**	H	Me	H	H	0.095	TsOH (1.10), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71b**	80	76
11	**70c**	H	OMe	H	H	0.098	TsOH (1.10), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71c**	75	75
12	**70d**	H	OMe	OMe	H	0.091	TsOH (1.15), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71d**	74	73
13	**70e**	H	*t*-Bu	H	H	0.096	TsOH (1.12), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71e**	80	78
14	**70f**	Me	H	H	H	0.098	TsOH (1.12), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71f**	84	81
15	**70g**	Me	Me	H	H	0.097	TsOH (1.11), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71g**	81	76
16	**70h**	Me	OMe	H	H	0.095	TsOH (1.12), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71h**	81	81
17	**70i**	Me	OMe	OMe	H	0.098	TsOH (1.11), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71i**	83	82
18	**70j**	H	H	H	Me	0.092	TsOH (1.12), MeCN, кипячение, 1.5 ч	**71j**	78	72
19	**70j**	H	H	H	Me	0.095	TsOH (1.11), MeOH, кипячение, 1.5 ч	**71j**	75	-
20	**70j**	H	H	H	Me	0.102	TsOH (1.11), EtOH, кипячение, 1.5 ч	**71j**	72	-
21	**70k**	H	Me	H	Me	0.092	TsOH (1.12), MeCN, кипячение, 1.5 ч	**71k**	71	48

[а] Использовались технические продукты, полученные в реакции **66a-i** или **68c,d** с избытком $N_2H_4 \cdot H_2O$ при кипячении в EtOH. Соотношение *E*/*Z* изомеров указано в *Таблице 24* (строки 2, 3-12).

[б] В круглых скобках приведено количество эквивалентов.

[в] Чистота выделенных технических продуктов оценивалась как отношение ожидаемой интегральной интенсивности протонов в ароматической области (10 H для **71a,j**, 9 H для **71b,c,e,f,k**, 8 H для **71d,g,h** и 7 H для **71i**) к наблюдаемой интенсивности в спектре ^{1}H ЯМР умноженное на 100. Во всех случаях наблюдалась полная конверсия исходного соединения.

[г] Выход выделенного продукта (после колоночной хроматографии).

[д] Использовался технический продукт, полученный реакцией **66a** с избытком $N_2H_4 \cdot H_2O$ в EtOH при 20°C (*Таблица 24*, строка 2).

При комнатной температуре в присутствии TsOH (1.03-1.05 эквив) реакция **70a** завершалась в течение 2 ч. В MeCN и в EtOH вместе с триазепином **71a** образовывалось значительное количество побочных продуктов (оцененный выход 35-37%) (*Таблица 25*; строка 1 и 2). При кипячении выход гетероцикла **71a** значительно увеличился (строка 3 vs строка 1). Снижение концентрации исходного соединения с 0.300 до 0.097 моль/л привело к увеличению содержания соединения **71a** в техническом продукте с 61 до 78% (строка 3 vs строка 4). Дальнейшее разбавление (до 0.054 моль/л) реакционной массы (строка 4 vs строка 7), использование большего избытка TsOH или другого кислотного катализатора не привело к изменению выхода продукта (строки 6, 8 и 9). Отметим, что выход триазепина **71a** не зависел от конфигурации исходного гидразона **70a**, поскольку **71a** образовывался как из смеси (*E*)- и (*Z*)-**70a** так и из (*E*)-**70a** с примерно одинаковым оцененным выходом (строка 4 vs строка 5).

Таким образом, в оптимизированных условиях гидразоны **70a-i** циклизуются при кипячении в EtOH в течение 1.5 ч при действии TsOH (1.10-1.15 эквив) с образованием триазепинов **71a-i**, которые были выделены с выходами 73-82% с использованием колоночной хроматографии на окиси алюминия (*Таблица 25*; строки 5, 10-17). На примере триазепина **71a** установлено, что разделения технической смеси с использованием колоночной хроматографии на силикагеле и элюировании различными системами ($CHCl_3$/петролейный эфир, EtOAc/петролейный эфир, ацетон/петролейный эфир) не происходит, продукт выходит из колонки в сопровождении примесей.

2-Метилтиосемикарбазид **70j** циклизуется в присутствии TsOH (1.12 эквив) с образованием 2-метилтриазепина **71j**. В этом случае выход продукта незначительно увеличивается при проведении реакции в MeCN по сравнению с EtOH или MeOH (*Таблица 25*; строки 18, 19 и 20). Таким образом, соединения **71j** и **71k** были получены из **70j** и **70k** (MeCN, кипячение, 1.5 ч) после очистки с использованием колоночной хроматографии на окиси алюминия с выходами 71 и 48%, соответственно (строки 18 и 21).

Очевидно, что кислотно-катализируемая гетероциклизация гидразонов **70a-k** с образованием триазепинов **71a-k** может протекать с участием группы NH_2 тиосемикарбазидного фрагмента или группы NH_2 гидразонового фрагмента. Образование соединений **71j,k** из гидразонов **70j,k** доказывает, что циклизация **70a-k** включает нуклеофильную атаку NH_2-группы тиосемикарбазидного фрагмента на электрофильный атом углерода двойной C=N связи.

Из полученных данных ясно видно, что гидразоны 4-(3-арил-3-оксопропил)тиосемикарбазидов в значительно большей степени склонны к циклизации в триазепины под действием кислот, чем аналогичные гидразоны семикарбазидов. Например, триазепин-3-тион **71a** был получен из тиосемикарбазида **70a** с выходом 76% (*Таблица 25*; строка 5), в то время как в похожих условиях оцененный выход 5,7-дифенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-она (**64a**), полученного из гидразона 4-[(3-оксо-1,3-дифенил)проп-1-ил]семикарбазида (**59f**), составил всего 28%. При комнатной температуре триазепинон **64a** образовывался из семикарбазида **59f** при действии TsOH в EtOH, в следовых количествах, а реакция соединения **70a** давала около 37% ожидаемого продукта **71a** (строка 1).

Различия в реакционной способности гидразонов тиосемикарбазидов **70** и их оксоаналогов (например, **59**) можно объяснить различиями в основностях этих соединений. Например, значение pKa для сопряженной кислоты семикарбазида и гидразона ацетофенона в воде составляет 3.53 при 30°C [447] и 4.70 при 22°C [448], соответственно. Достаточно близкие основности группы NH_2 семикарбазида и атома азота двойной связи C=N в **59** приводят к протонированию NH_2 группы в значительной степени в сильно кислых условиях, что приводит к снижению скорости циклизации (значение pKa для $PhSO_2OH$ в воде составляет -2.8 при 25°C) [449]. Напротив, значительная разница в основностях соответствующих атомов азота в соединении **70** обеспечивает его большую склонность циклизоваться в триазепин (значение pKa для сопряженной кислоты тиосемикарбазида в воде составляют 1.50 при 30 °C [447]).

Предполагаемый механизм кислотно-катализируемой циклизации гидразона (*E*)-**70a** в триазепин **71a** показан на *Схеме 29*. Мы предполагаем, что эта реакция начинается с протонирования соединения **70a** под действием кислоты (HA) с образованием двух возможных катионов **A** или **B**. Расчеты DFT B3LYP/6-311++G(d,p) с использованием сольватационной модели PCM показали, что катион **B** значительно менее стабилен по сравнению с катионом **A** (ΔG = 8.8 ккал/моль в EtOH, 298 K и 1 атм), поэтому его образование можно исключить. Первоначально образовавшийся катион **A** циклизуется в **71a** через промежуточное образование триазепина **C**. Очевидно, что кислотно-катализируемая циклизация **70b-k** в триазепины **71b-k** протекает аналогично.

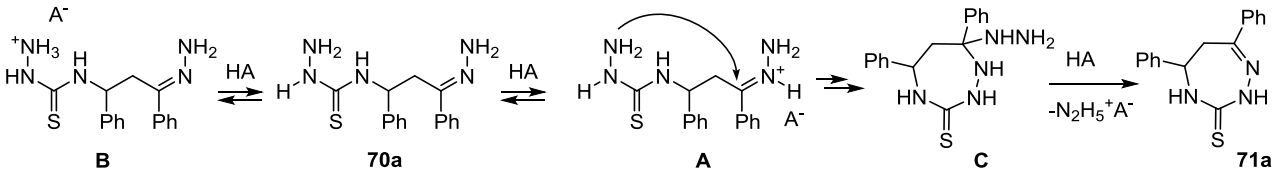
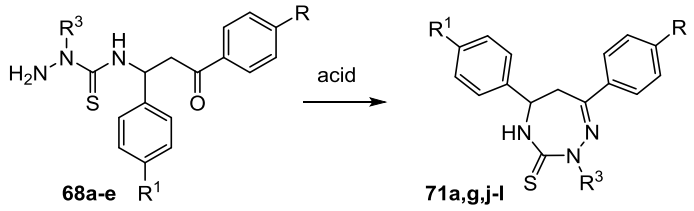


Схема 29

Таким образом, мы показали, что 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионы **71** могут быть легко получены из гидразонов 4-(1,3-диарил-3-оксопропил)тиосемикарбазидов **70**. Ясно, что тиосемикарбазиды **68a-e** также могут быть использованы в качестве исходных соединений для получения триазепинов. Из опубликованных данных известно, что тиосемикарбазид **68a** не циклизуется как в кислых, так и в основных условиях [418]. Позже сообщалось о циклизации тиосемикарбазидов **68a** и **68c** в триазепины **71a** (выход не указан) и **71g** (выход 30%) при нагревании в диоксане или в изопропиловом спирте в присутствии TsOH, однако какие-либо экспериментальные подробности не приводились [423].

Мы изучили превращение тиосемикарбазидов **68a-e** в соответствующие триазепины **71a,g,j-l** в различных условиях, варьируя растворитель, катализатор и его количество, концентрацию исходного соединения и время реакции (*Таблица 26*).

Таблица 26. Кислотно-катализируемая циклизация 4-(3-арил-3-оксопропил)тиосемикарбазидов **68a-e** в 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионы **71a,g,j-l**.[а]



№	**68**	R	R^1	R^3	Условия реакции[б]	Конв.[в] (%)	Про-дукт	Чистота **71**[г] (%)	Выход (%)[д]
1	**68a**	H	H	H	TsOH (0.11), EtOH, 1 ч	100	**71a**	17	-
2	**68a**	H	H	H	TsOH (0.10), MeCN, 1 ч	100	**71a**	23	-
3	**68a**	H	H	H	TsOH (1.12), $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1.01), EtOH, 1 ч	100	**71a**	32	-
4	**68a**	H	H	H	TsOH (1.00), $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1.01), EtOH, 1 ч	100	**71a**	33	-
5	**68a**	H	H	H	TsOH (1.04), $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1.04), MeCN, 1 ч	100	**71a**	26	-
6	**68a**	H	H	H	AcOH (4.05), EtOH, 1 ч	87	**71a**	68	-
7	**68a**	H	H	H	AcOH (4.10), EtOH, 3 ч	100	**71a**	85	83
8	**68a**	H	H	H	AcOH (4.14), MeCN, 3 ч	55	**71a**	22	-
9	**68b**	Me	Me	H	AcOH (4.13), EtOH, 3 ч	100	**71g**	83	79
10	**68c**	H	H	Me	TsOH (0.10), EtOH, 1 ч	85	**71j**	31	-
11	**68c**	H	H	Me	TsOH (0.10), MeCN, 1 ч	100	**71j**	58	-
12	**68c**	H	H	Me	AcOH (4.01), EtOH, 1 ч	39	**71j**	26	-
13	**68c**	H	H	Me	AcOH (4.13), MeCN, 5 ч	21	**71j**	10	-
14	**68c**	H	H	Me	AcOH (10.40), EtOH, 8 ч	100	**71j**	89	89
15	**68d**	H	Me	Me	AcOH (10.62), EtOH, 8 ч	100	**71k**	89	82
16	**68e**	Me	Me	Me	AcOH (10.16), EtOH, 8 ч	100	**71l**	88	81

[а] Реакции проводили при кипячении и концентрации исходного соединения в пределах от 0.091 до 0.136 моль/л.

[б] В круглых скобках приведено количество эквивалентов.

[в] Степень превращения исходного соединения согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технического продукта.

[г] Чистоту технического продукта оценивали как отношение ожидаемой интегральной интенсивности потонов в ароматической области (10 H для **71a,j**, 9 H для **71k**, 8 H для **71g,l**) к наблюдаемой интенсивности сигналов в этой области в спектре ^{1}H ЯМР для технического продукта умноженное на 100.

[д] Выход выделенного продукта (после колоночной хроматографии).

На начальном этапе работы было установлено, что тиосемикарбазид **68a** реагирует в присутствии TsOH (0.10-0.11 эквив) при кипячении в EtOH или MeCN в течение 1 ч с образованием смеси соединений с содержанием триазепина **71a** порядка 17-23% (*Таблица 26*; строки 1 и 2). Характерной чертой спектров ^{1}H ЯМР технических продуктов, как и в случае гидразонов **70**, было завышение интенсивности сигналов протонов в ароматической области. Выход триазепина **71a** незначительно увеличился при использовании различных комбинаций TsOH и N_2H_4 (строки 3-5).

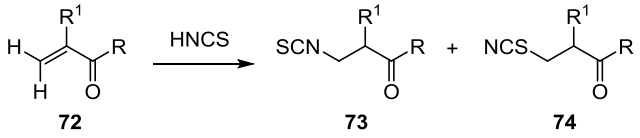
Использование AcOH в качестве катализатора привело к существенному увеличению выхода **71a**. Конверсия 87% была достигнута при кипячении тиосемикарбазида **68a** в EtOH в присутствии AcOH (4.05 эквив) в течение 1 ч (**71a**/**68a** = 84:16), при этом чистота триазепина **71a** составила 68% (строка 6). В описанных условиях реакция завершалась в течение 3 ч, при этом гетероцикл **71a** был выделен с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с выходом 83% (строка 7). Аналогично триазепин **71g** был получен из **68b** с выходом 79% (строка 9). Несмотря на то, что выходы триазепинов **71a,g**, полученных из тиосемикарбазидов **68a,b**, сравнимы с выходами этих соединений, полученных из гидразонов **70a,g** (*Таблица 25*; строки 5 и 15), выделение **71a,g** при использовании тиосемикарбазидов **68a,b** в качестве исходных соединений оказалось значительно проще. Отметим, что циклизация **68a** в **71a** под действием AcOH протекает при кипячении в MeCN намного медленнее по сравнению с EtOH (*Таблица 26*; строка 7 vs строка 8).

По сравнению с $N_{(2)}$-незамещенным тиосемикарбазидом **68a** TsOH-катализируемая циклизация 2-метилтиосемикарбазида **68c** при кипячении в MeCN или EtOH протекает с образованием ожидаемого триазепина **71j** с более высокими выходами (*Таблица 26*; строка 1 vs строка 10, строка 2 vs строка 11). Однако наилучшие результаты также были получены при использовании AcOH в качестве катализатора. При действии AcOH скорость циклизации 2-метилтиосемикарбазида **68c** снижалась по сравнению с 2-незамещенными соединениями **68a,b** (строка 6 vs строка 12, строка 8 vs строка 13); 2-метилзамещенные триазепины **71j-l** были получены из тиосемикарбазидов **68c-e** при использовании 10-кратного избытка AcOH и увеличении времени реакции до 8 ч (строки 14-16). Выходы соединений **71j-l** составили 81-89% после очистки с использованием колоночной хроматографии. Из приведенных данных видно, что синтез 2-метилзамещенных триазепинов **71j,k** из 4-(3-арил-3-оксопропил)тиосемикарбазидов **68c,d** является более эффективным по сравнению с их получением из гидразонов **70j,k**.

Все попытки превратить соединение **68a** в **71a** в присутствии оснований оказались безуспешными. Например, при обработке **68a** гидроксидом калия (3.02 эквив) в EtOH при комнатной температуре в течение 2 ч, образовывались сложные смеси веществ с содержанием ожидаемого триазепина **71a** около 7% (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). При кипячении соединения **68a** в пиридине в течение 2 ч или в EtOH в присутствии анилина (0.15 эквив) в течение 4 ч наблюдалась низкая конверсия **68a** в **71a** (< 8%).

Представляло интерес изучить влияние заместителя в α-положении к атому азота на циклизацию 4-(3-арил-3-окоспропил)тиосемикарбазидов или их гидразонов. Для получения этих

соединений, незамещенных по α-положению, было необходимо синтезировать β-незамещенные β-изотиоцианатокетоны **73**. Однако, синтез последних реакцией β-незамещенных α,β-ненасыщенных альдегидов или кетонов **72** с тиоциановой кислотой является малоэффективным, так как эта реакция протекает с низкой селективностью, в результате чего образуются смеси изомерных β-изотиоцианатов **73** и β-тиоцианатов **74** (до 50%) [416, 450, 451], которые плохо поддаются разделению из-за близких физических свойств. Таким образом, было необходимо разработать региоселективный метод получения β-незамещенных β-изотиоцианатокетонов.

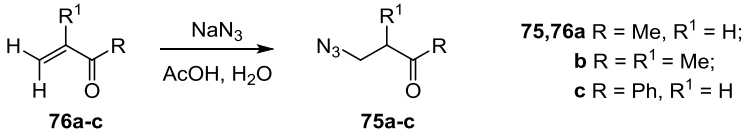


72 **73** **74**

Схема 30

Мы предположили, что α,β-ненасыщенные кетоны и альдегиды **72** можно селективно превратить в β-изотиоцианатокарбонильные соединения **73** путем присоединения HN_3 с образованием β-азидоальдегидов и кетонов [452, 453] с последующим превращением N_3-группы в NCS-группу с использованием последовательности реакций Штаудингера/аза-Виттига [454, 455].

Исходные β-азидокетоны **75a** и **75b** были получены согласно описанным методикам реакцией винилметилкетона (**76a**) или изопропенилметилкетона (**76b**) с NaN_3 в водной AcOH при комнатной температуре (*Схема 31*) [452]. Этот же метод мы впервые использовали для синтеза β-азидокетона **75c** (R = Ph, R^1 = H) из винилфенилкетона (**76c**). Ранее азид **75c** получался более сложными способами с использованием реакции 3-хлор-1-фенилпропан-2-она с NaN_3 [456] или реакции 1-фенилциклопропанола с NaN_3 в присутствии церий(IV) аммоний нитрата (CAN) [457].



76a-c **75a-c**

Схема 31

Азиды **75a-c** были получены в виде желтых масел с выходами 62-88% экстракцией эфиром реакционных масс с последующей нейтрализацией экстрактов, сушкой и отгонкой растворителя в вакууме. Чистота технических продуктов **75a-c** согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии была не ниже 95%, поэтому на следующей стадии они были использованы без дополнительной очистки.

Условия превращения N_3-группы в NCS-группу оптимизировали с использованием азида **75a** в качестве исходного соединения. При действии PPh_3 (1 эквив) на соединение **75a** в сухом ТГФ при комнатной температуре протекает реакция Штаудингера с выделением N_2; после ее завершения (прекращение выделения газа) к образовавшемуся раствору иминофосфорана **77a** добавляли избыток CS_2, в результате чего образовывался целевой изотиоцианат **78a**. После

окончания реакции растворитель отгоняли в вакууме, остаток экстрагировали смесью петролейный эфир/эфир (1:1). В описанных условиях выход продукта **78a** не превышал 30% (*Схема 32*).

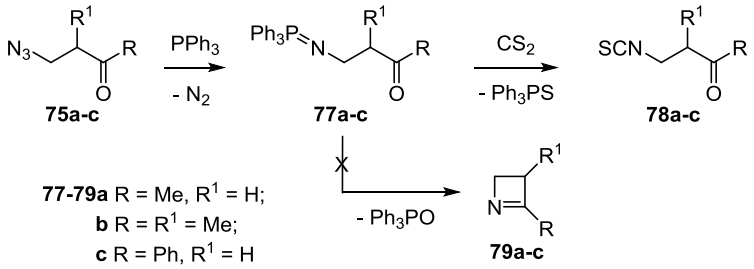


Схема 32

Выход изотиоцианата **78a** существенно увеличился при добавлении PPh_3 к раствору азидокетона **75a** в смеси ТГФ-CS_2 при комнатной температуре (1.5 ч) с последующим кипячением реакционной массы в течение 1.5 ч. В результате соединение **78a** было получено с выходом 53% после вакуумной перегонки. Жидкий изотиоцианат **78b** и твердый изотиоцианат **78c** были синтезированы аналогично из азидов **75b** и **75c** с выходами 82 и 52%, соответственно. Отметим, что образования продуктов внутримолекулярной реакции аза-Виттига, азетинов **79a-c**, из иминофосфоранов **77a-c** не наблюдалось.

Мы проследили за ходом реакции между азидами **75a**,**c** и PPh_3 (1 эквив) в присутствии или без CS_2 в $CDCl_3$ с использованием ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии (при 25°C). Согласно полученным данным (*Таблица 27*) реакция **75a** с PPh_3 в $CDCl_3$ завершалась в течение 1.5 ч с образованием иминофосфорана **77a** и винилметилкетона (**76a**) в соотношении 62:33. Предположительно кетон **76a** получается в результате элиминирования HN_3 из азида **75a** под действием соединения **77a**, действующего как основание . Сигналов азетина **79a** в спектрах ^1H ЯМР обнаружено не было.

Таблица 27. Состав реакционной смеси, образующейся при взаимодействии азида **75a** с PPh_3 ($CDCl_3$, 25°C)[a], в зависимости от времени реакции.

Время (мин)	Соотношение продуктов реакции (%)		
	75a	**77a**	**76a**
3	85	14	1
12	62	28	10
16	49	36	15
26	34	45	21
36	24	50	26
46	16	54	30
56	12	57	31
66	9	58	33
76	7	61	32
86	6	61	33
96	5	62	33

[a] Раствор PPh_3 (60.7 мг, 0.231 ммоль) в $CDCl_3$ (0.5 мл) вливали в 5 мм ампулу ЯМР, содержащую азид **75a** (26.2 мг, 0.232 ммоль). Раствор встряхивали, за ходом реакции наблюдали с помощью ^1H ЯМР спектроскопии.

Структура иминофосфорана **77a** подтверждена данными ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. В спектре ^{1}H ЯМР соединения **77a** имеются синглет метильной группы при 2.14 м.д., дублет триплетов при 3.24 м.д. (^{3}J = 6.7 и $^{3}J_{H,P}$ = 10.1 Гц) и триплет при 2.97 м.д. (^{3}J = 6.7 Гц), принадлежащие метиленовым группам фрагмента N-CH_2-CH_2. В спектре ^{13}C ЯМР сигналы фрагмента CH_2-CH_2-C(O)-CH_3 наблюдались при 45.0 (д, $^{2}J_{C,P}$ = 11.6 Гц), 38.1 (д, $^{3}J_{C,P}$ = 2.2 Гц), 207.7 (с) и 30.2 (с) м.д.

В *Таблице 28* показаны данные ^{1}H ЯМР мониторинга реакции между **75a**, PPh_3 (1 эквив) и CS_2 при 25°C в смеси $CDCl_3$-CS_2. В этих условиях реакция протекала сравнительно медленно. Через 39 мин азид **75a**, изотиоцианат **78a**, иминофосфоран **77a** и метилвинилкетон **76a** присутствовали в реакционной массе в соотношении 38:45:10:7. Через 4 ч количество изотиоцианата **78a** возросло до 62%. Два не идентифицированных продукта (или интермедиата) также образовывались в этой реакции, но их суммарное количество не превышало 15%.

Таблица 28. Состав реакционной смеси, образующейся при взаимодействии азида **75a** с PPh_3 и CS_2 ($CDCl_3$, 25°C)[a], в зависимости от времени реакции.

Время (мин)	Соотношение продуктов реакции (%)			
	75a	**78a**	**77a**	**76a**
6	83	11	5	1
10	69	21	7	3
15	60	28	8	4
39	38	45	10	7
77	27	54	11	8
254	18	62	12	8
372	18	63	11	8

[a] Раствор PPh_3 (81.1 мг, 0.309 ммоль) в $CDCl_3$ (0.3 мл) вливали в 5 мм ампулу ЯМР, содержащую раствор **75a** (34.2 мг, 0.302 ммоль) в CS_2 (0.3 мл Раствор встряхивали, прогресс реакции наблюдали с помощью ^{1}H ЯМР спектроскопии.

Аналогичные закономерности наблюдались с помощью ЯМР спектроскопии в $CDCl_3$ при мониторинге реакции между азидом **75c** и PPh_3 с добавлением или без добавления CS_2.

Предложенный нами двухстадийный подход позволяет получать β-незамещенные β-изотиоцианатокетоны из α,β-ненасыщенных кетонов с полной хемоселективностью. Синтезированные с его использованием изотиоцианаты **78a-c** не содержат примеси соответствующих изомерных тиоцианатов **74**, в то время как соединения, полученные согласно методикам, описанным ранее, представляли собой смеси β-изотиоцианатокетонов **78a,b** и соответствующих β-тиоцианатокетонов **74** (R^1 = R = H; R^1 = Me, R = H) в соотношениях 50:50 и 65:35, соответственно [416].

Изотиоцианатокетон **78c** далее был использован в синтезе незамещенного по α-положению тиосемикарбазида **80** и его гидразона **82**. Реакция изотиоцианатокетона **78c** с гидразин-гидратом в MeCN при 0°C завершается в течение 10 мин и приводит к образованию тиосемикарбазида **80** с количественным выходом (*Схема 33*).

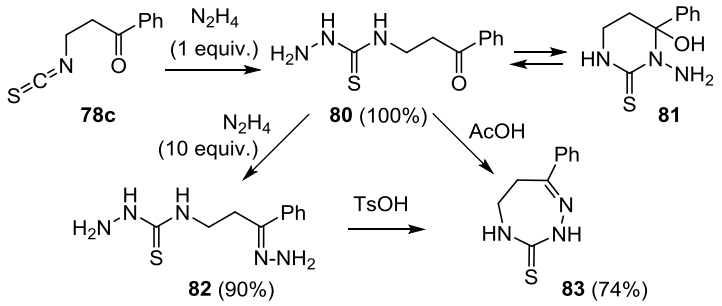


Схема 33

Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии тиосемикарбазид **80** частично циклизуется в 1-амино-6-гидроксипиримидин **81** (2%). Отметим, что соотношение изомеров после кристаллизации из EtOH не изменялось, следовательно, эти изомеры находятся в термодинамическом равновесии.

При комнатной температуре тиосемикарбазид **80** медленно реагирует с $N_2H_4 \cdot H_2O$ (10.0 эквив) в EtOH, через 24 ч была выделена смесь, состоящая из **82** и **80** в соотношении 25:75 (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). При кипячении в EtOH реакция завершается в течение 6 ч 20 мин, при этом с выходом 90% был получен гидразон тиосемикарбазида **82** в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 92:8. Стереохимические отнесения были сделаны на основании данных ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, в частности сравнением спектров этого соединения со спектрами соединений **70a-k**. Также как и в случае гидразонов **70a-k**, в спектре ^{1}H ЯМР для (*E*)-**82** сигнал протонов C=NNH_2 группы (6.84 м.д.) сильно смещен в слабые поля по сравнению с аналогичным сигналом для (*Z*)-**82** (5.74 м.д.).

Изучена циклизация кетона **80** и его гидразона **82** под действием TsOH (1.1 эквив). Все реакции проводились при концентрациях исходных соединений в пределах 0.090-0.150 моль/л, так как с использованием соединений **70a-k** и **68a-e** было установлено, что этот диапазон концентраций является оптимальным (*Таблицы 25* и *26*).

При комнатной температуре в EtOH или MeCN превращения гидразона **82** под действием TsOH завершаются в течение 1 ч 45 мин, при этом кроме целевого триазепина **83** образовывалось значительное количество побочных продуктов. Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии содержание соединения **83** в выделенном техническом продукте было около 24% (в EtOH) и 55% (в MeCN). В отличие от TsOH-катализируемой циклизации гидразонов **70a-k** (*Таблица 25*) оцененный выход триазепина **83** при кипячении гидразона **82** в MeCN в течение 2 ч в присутствии TsOH значительно снизился (30%).

Установлено, что циклизация **80** в **83** при действии TsOH в EtOH при комнатной температуре протекает очень медленно и сопровождается образованием большого количества побочных продуктов. При кипячении в MeCN или EtOH в присутствии TsOH (0.1 эквив) реакция завершается в течение 1 ч с образованием триазепина **83** с низким оцененным выходом (27-33%, данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). Использование AcOH в качестве катализатора привело к значительному увеличению выхода соединения **83**. Таким образом, триазепин **83** был получен реакцией тиосемикарбазида **80** с AcOH (4.09 эквив) при кипячении в EtOH в течение 3 ч с

выходом 74% после очистки с использованием колоночной хроматографии на силикагеле.

Триазепинтионы **71a-l** и **83**, имеющие реакционноспособный фрагмент тиосемикарбазона, могут быть использованы в качестве исходных соединений для получения различных триазепинов и родственных соединений. Мы использовали триазепин-3-тионы **71a-c,e,f**, в частности, для получения их 3-оксоаналогов **64a,b,d-f** реакцией окисления (*Схема 34*).

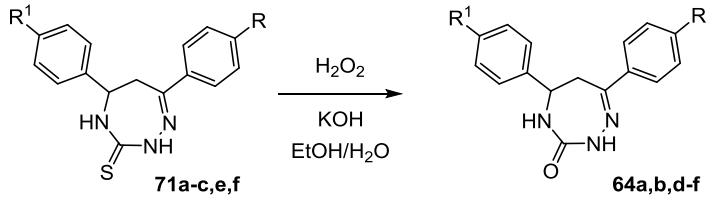


Схема 34

Окисление **71a-c,e,f** протекает при комнатной температуре в течение 1.5-2.5 ч при действии избытка H_2O_2 (10 эквив) в водно-спиртовом растворе в присутствии KOH (5 эквив) с образованием соответствующих триазепинонов **64a,b,d-f** с хорошими выходами (*Таблица 29*). Соединения **64a,b,d,f** были выделены с чистотой около 98% (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). Колоночная хроматография на силикагеле была использована только для выделения соединения **64e**.

Таблица 29. Окисление триазепин-3-тионов **71a-c,e,f** в их 3-оксоаналоги **64a,b,d-f**.

№	Исходное соединение	R	R^1	Продукт	Выход[a] (%)
1	**71a**	H	H	**64a**	89
2	**71b**	H	Me	**64b**	87
3	**71c**	H	OMe	**64d**	88
4	**71e**	H	*t*-Bu	**64e**	58
5	**71f**	Me	H	**64f**	93

[a] Выход выделенных соединений (для **64e** после колоночной хроматографии).

Напомним, что согласно карбаматному методу триазепиноны **64a,b** были получены с общими выходами 11-15% в расчете на соответствующие этил *N*-[(арил)(тозил)метил]карбаматы. Получить триазепиноны **64d** и **64e** этим методом было невозможно. Описанный выше метод синтеза 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-онов, включающий окисление триазепин-3-тионов, является гораздо более эффективным и гибким. С его помощью триазепиноны **64a,b** были получены с общими выходами 61-68% в расчете на изотиоцианатокетоны **66a,b**.

Триазепиновая структура соединений **71a-l**, **83**, **64a-f** была подтверждена данными ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. Например, в спектрах ^{1}H ЯМР соединений **71a-i**, **83**, **64a-f** в растворах в ДМСО-d_6 наблюдаются дальние КССВ между протонами $N_{(2)}$H и $N_{(4)}$H (^4J = 2.0-2.1 Гц) типичные

для циклических (тио)мочевин, в частности для 2,3,4,5-тетрагидро- и 2,3-дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов, гексагидро- и 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов/онов, 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов/онов. Спиновая система протонов фрагмента $HN_{(4)}$-$C_{(5)}H$-$C_{(6)}H_{(A)}H_{(B)}$ в триазепинах **71a-l**, **83** и **64a-f** характеризуется дальней КССВ между протоном $N_{(4)}H$ и одним из протонов CH_2 группы (^4J = 0.7-1.0 Гц), а так же высоким значением геминальной КССВ между протонами $C_{(6)}H_{(A)}$ и $C_{(6)}H_{(B)}$ (^2J = 13.5-14.7 Гц), которое свидетельствует о том, что эти протоны находятся в α-положении к двойной связи.

Структуры соединений **71b**, **71i** и **71j** независимо подтверждены данными рентгеноструктурного анализа для монокристаллов (*Рисунки 6-8*)*. Отметим, что имеется единственная публикация, описывающая кристаллическую структуру моноциклических 1,2,4-триазепин-3-тионов/онов, а именно структуру 2-метил-7-фенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3,5-дитиона [458].

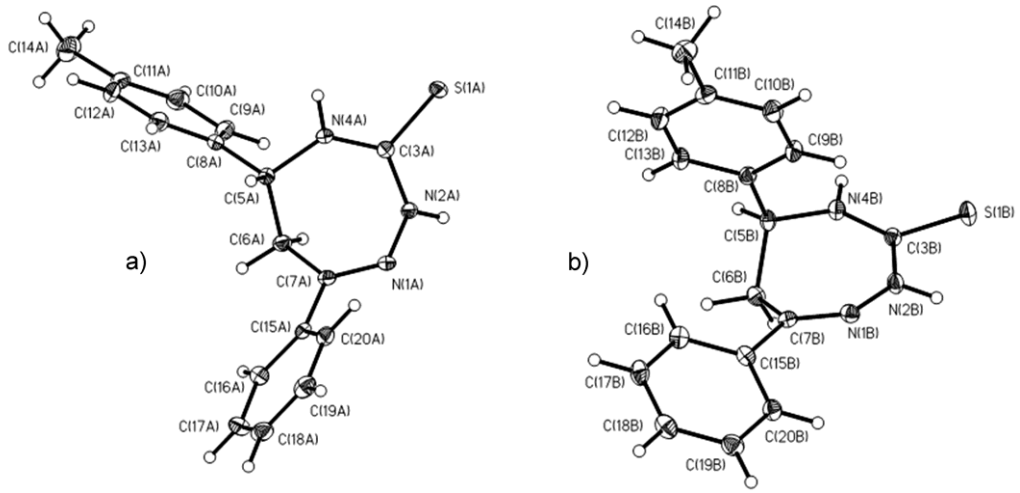


Рисунок 6. Молекулярные структуры (*R*)-**71b** (***a***) и (*S*)-**71b** (***b***) по данным РСА монокристалла.

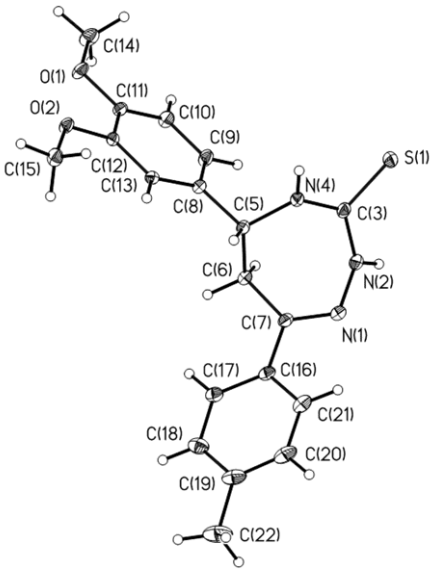


Рисунок 7. Молекулярная структура **71i** по данным РСА монокристалла

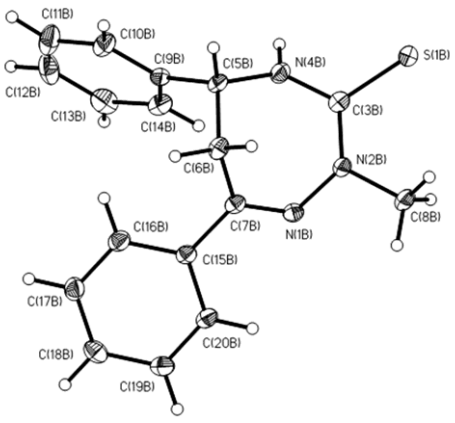


Рисунок 8. Молекулярная структура **71j** по данным РСА монокристалла.

* Структуры определены Григорьевым М. С. (Институт физической химии и электрохимии)

Кристалл **71b** (моноклинная, нецентросимметричная пространственная группа $P2_1$) является рацемическим близнецом, его элементарная ячейка содержит оба энантиомера (*Рисунок 6*). Отметим, что конформации этих энантиомеров существенно различаются. Триазепиновые кольца в обоих изомерах имеют вспученную конформацию с псевдоэкваториальной ориентацией *p*-толильной группы для (*R*)-**71b** (торсионный угол C8-C5-C6-C7 составляет 173.4°) (*Рисунок 6a*) и псевдоаксиальной ориентацией этой группы для (*S*)-**71b** (торсионный угол C8-C5-C6-C7 составляет 53.4°) (*Рисунок 6b*), при этом атомы $C_{(7)}$, $N_{(1)}$, $N_{(4)}$ и $C_{(5)}$ в (*R*)-**71b** расположены в одной плоскости (максимальное отклонение от плоскости составляет 0.013 Å), а атомы $N_{(2)}$, $C_{(3)}$ и $C_{(6)}$ отклоняются от плоскости на 0.618, 0.428 и 0.746 Å, соответственно, в одном направлении. Поэтому триазепиновое кольцо в (*R*)-**71b** имеет конформацию искаженной лодки. В отличие от (*R*)-**71b**, триазепиновое кольцо в (*S*)-**71b** имеет конформацию искаженного конверта, в которой атомы $C_{(6)}$ и $C_{(7)}$ отклоняются от плоскости, образованной другими атомами кольца (максимальное отклонение от плоскости составляет 0.016 Å), на 0.943 и 0.395 Å.

Триклинный кристалл (*R*)-**71i** с пространственно группой *P*-1 был получен кристаллизацией рацемического **71i**. Также как и в случае (*R*)-**71b**, триазепиновое кольцо (*R*)-**71i** имеет конформацию искаженной лодки, в которой атомы $N_{(2)}$, $C_{(3)}$ и $C_{(6)}$ отклоняются от среднеквадратичной плоскости, образованной другими атомами (максимальное отклонение от плоскости составляет 0.017 Å), на 0.681, 0.504 и 0.709 Å, соответственно. Диметоксифенильный заместитель имеет псевдоэкваториальную ориентацию (диэдральный угол C8-N5-C6-C7 составляет 177.0°) (*Рисунок 7*).

Элементарная ячейка кристалла **71j** (моноклинная, пространственная группа $P2_1/c$) содержит оба энантиомера (*Рисунок 8*). Конформации (*R*)-**71j** и (*S*)-**71j** очень близки. Также как и (*R*)-**71b,i**, триазепиновое кольцо в (*R*)-**71j** и (*S*)-**71j** имеет конформацию искаженной лодки, в которой атомы $C_{(7)}$, $N_{(1)}$, $N_{(4)}$ и $C_{(5)}$ находятся в одной плоскости, а атомы $N_{(2)}$, $C_{(3)}$ и $C_{(6)}$ отклоняются от этой плоскости. Однако в отличие от (*R*)-**71b,i** заместитель при $C_{(5)}$ в **71j** имеет псевдоаксиальное расположение (торсионный угол C8-C5-C6-C7 в (*R*)-**71j** и (*S*)-**71j** составляет 70.5° и -72.4°, соответственно).

Величины КССВ между протонами $N_{(4)}H$, $C_{(5)}H$, $C_{(6)}H_{(A)}$ и $C_{(6)}H_{(B)}$ ($^3J_{N(4)H,5\text{-}H}$ = 2.2-2.5, $^3J_{5\text{-}H,6\text{-}H(A)}$ = 4.4-4.6 и $^3J_{5\text{-}H,6\text{-}H(B)}$ = 9.0-9.3 Гц) в спектрах ^{1}H ЯМР 2-метилзамещенных триазепинтионов **71j-l** растворах ДМСО-d_6 свидетельствуют о том, что они преимущественно существуют в складчатой конформации и псевдоэкваториальной ориентацией заместителя при атоме $C_{(5)}$. Отметим, что конформации соединения **71j** в растворе в ДМСО и в твердом состоянии отличаются. Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии, 2-незамещенные триазепин-3-тионы/оны **71a-i**, **64a-f** в ДМСО-d_6 имеют псевдоаксиальную ориентацию заместителя при атоме $C_{(5)}$ ($^3J_{N(4)H,5\text{-}H}$ = 3.2-5.0, $^3J_{5\text{-}H,6\text{-}H(A)}$ = 6.2-7.0 и $^3J_{5\text{-}H,6\text{-}H(B)}$ = 2.6-3.4 Гц).

Таким образом, мы разработали общий способ получения 7-арилзамещенных 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов и их 3-оксоаналогов. Ключевой стадией метода является кислотно-катализируемая циклизация 4-(3-оксопропил)тиосемикарбазидов или их гидразонов с образованием 1,2,4-триазепин-3-тионов, протекающая с высокими выходами. В

оптимизированных условиях гидразоны 4-(3-оксопропил)тиосемикарбазидов циклизуются при кипячении в EtOH в течение 1.5 ч в присутствии TsOH (1.10-1.15 эквив), а 4-(3-оксопропил)-тиосемикарбазиды – при кипячении в EtOH в течение 3-8 ч под действием AcOH (4.10-10.62 эквив). Все исходные соединения для синтеза триазепинов были получены с высокими выходами реакцией легко доступных 1-арил-3-изотиоцианатопропан-1-онов с гидразином или метилгидразином в EtOH при комнатной температуре или при кипячении. 1,2,4-Триазепин-3-оны синтезированы с высокими выходами окислением 3-тиоксопроизводных избытком H_2O_2 в водном EtOH в присутствии KOH при комнатной температуре (1.5-2.5 ч). Конформационный анализ полученных триазепин-3-тионов/онов в растворе ДМСО, основанный на данных ^{1}H ЯМР спектроскопии, и в твердой фазе, согласно данным рентгеноструктурного анализа, показал, что триазепиновое кольцо имеет вспученную конформацию (искаженная лодка или искаженный конверт) с псевдо аксиальной (для 2-незамещенных) или псевдо экваториальной (для 2-метил-замещенных) ориентацией заместителя при атоме $C_{(5)}$.

3.10. Синтез 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов катализируемым основаниями расширением цикла 3-амино-4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов

Можно полагать, что наиболее простой и общий способ получения 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов основан на реакции β-изотиоцианатокетонов с гидразинами с последующей циклизацией образовавшихся тиосемикарбазидов. Опубликованы исследования, в которых изучали реакцию с гидразином 3-изотиоцианато-1,3-дифенилпропан-1-она [407, 423], 2-(1-изотиоцианатоциклопентил)циклопентанона [406, 408], а также легкодоступного 4-изотиоцианато-4-метилпентан-2-она [387, 408] (**84**, Схема 35) в нейтральных, кислых и основных условиях.

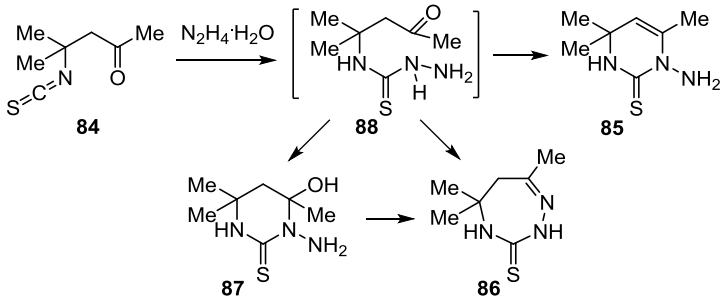


Схема 35

Было показано, что изотиоцианат **84** реагирует с $N_2H_4{\cdot}H_2O$ при нагревании в H_2O в присутствии минеральной кислоты с образованием тетрагидропиримидина **85** [459]. Позже сообщалось о том, что продуктом этой реакции является не пиримидин **85**, а триазепин **86**, который также образуется в реакции изотиоцианата **84** с $N_2H_4{\cdot}H_2O$ при кипячении в бензоле с насадкой Дина-Старка [387]. Мы воспроизвели эти эксперименты [387, 459, 460] и в качестве основного продукта получили 3-аминопиримидин-2-тион **87**, при этом количество

триазепинтиона **86** в выделенных технических продуктах не превышало 5% и 15%, соответственно (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). В результате стало ясно, что промежуточно образующийся тиосемикарбазид **88** быстро циклизуется в аминопиримидин **87**, который затем медленно превращается в триазепинтион **86** вследствие реакции расширения цикла с внедрением атома азота. Таким образом, мы сосредоточили наши усилия на изучении реакции расширения *N*-аминопиримидинового цикла (например, **87**) под действием оснований.

Получение β-изотиоцианатокетонов и альдегидов стало первым этапом синтеза триазепинов. Начиная с 1946 [399], эти изотиоцианаты являются объектами интенсивных исследований и нашли широкое применение в органическом синтезе [400, 401, 461]. Наиболее общим и простым способом их получения является присоединение HNCS, полученной обработкой тиоцианата аммония, калия или других подобных солей сильной минеральной кислотой, к ненасыщенным альдегидам и кетонам в воде [40, 415, 416, 462-465]. Напомним, что образование изотиоцианатокетонов в этих условиях сильно зависит от структуры исходного карбонильного соединения, в частности от природы заместителей в нем [415, 416] и в каждом конкретном случае требуется проводить тщательную оптимизацию условий реакции. Для нашего исследования мы выбрали изотиоцианаты **89a-j** (*Схема 36, Таблица 30*). Из них соединения **89a**,**j** являются легко доступными; получение **89d**,**h**,**i** было только анонсировано в работе [469]; выделение и очистка **89e-g** не проводились [406, 466, 467]; для **89b**,**c** приведенные методики не являются препаративными [416, 468].

Исходные изотиоцианаты **89a-j** были получены согласно двум альтернативным подходам. Первый, известный метод, основан на реакции присоединения HNCS к ненасыщенным карбонильным соединениям **90a-j**, второй, разработанный нами, включает реакцию HNCS с β-алкоксикетонами **91a-d** (*Схема 36*).

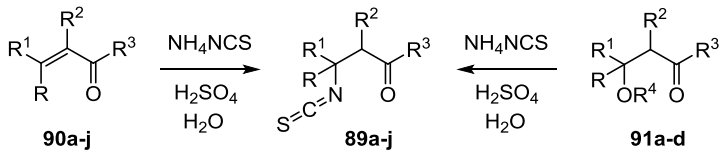


Схема 36

β-Алкоксикетоны **91a-d** синтезировали направленной конденсацией альдольного типа между TMS-эфирами енолов ацетона, циклопентанона или циклогексанона и диметилацеталем ацетона или диэтилацеталем ацетальдегида в присутствии $ZnCl_2$ в AcOEt [470]. В ходе реакции и вакуумной перегонки в β-алкоксикетонах **91a-c** происходит частичное элиминирование соответствующего спирта с образованием ненасыщенных кетонов **90b,d,h**. Соединения **89a-j** были получены реакцией **90a-j**, **91d** или смесей **90b,d,h** и **91a-c** с NH_4SCN в присутствии H_2SO_4 в воде. Соотношение реагентов, температура и время реакции были оптимизированы с целью достичь максимальной конверсии исходных соединений (92-100% согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов) (*Таблица 30*).

Таблица 30. Оптимизированные условия получения β-изотиоцианатокарбонильных соединений **89a-j**.[а]

№	**90** и/или **91**[б]	Соотн. реагентов[в]	R	R^1	R^2	R^3	R^4	Темп. (°C)[г]	Время, (ч)	Продукт	Выход, (%)[д]	Соотн. изомеров[е]
1	**90a**	1.05:0.53:1	Me	Me	H	Me	-	70-80	0.25	**89a**	75	-
2	**90b**+**91a** (3:97)	2.03:1.02:1	Me	H	H	Me	OEt	60	3	**89b**	81	-
3	**90c**	2.53:1.27:1	Me	H	Me	Me	-	60	4	**89c**	86	60:40
4	**90d**+**91b** (55:45)	2.11:1.06:1	Me	H	$(CH_2)_3$		OEt	60	4	**89d**	74	70:30
5	**90e**	3.01:1.51:1	Me	Me	$(CH_2)_3$		-	60	7	**89e**	74	-
6	**90f**	2.50:1.25:1	$(CH_2)_3$		$(CH_2)_3$		-	5	25	**89f**	62	-
7	**90g**	1.05:1.05:1	H	$(CH_2)_4$		Me	-	60	4	**89g**	59	56:44
8	**90h**+**91c** (13:87)	1.96:0.98:1	Me	H	$(CH_2)_4$		OEt	60	3	**89h**	90	63:37
9	**91d**	2.05:1.02:1	Me	Me	$(CH_2)_4$		OMe	60	3	**89i**	90	-
10	**90j**	1.41:0.71:1	Me	H	H	H	-	20, далее 40	1, далее 1	**89j**	56	-

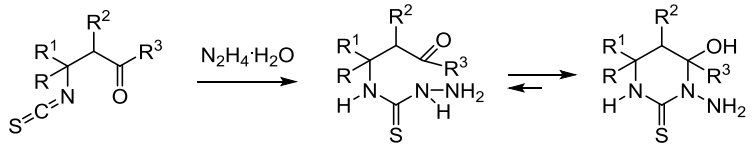
[а] Степень превращения исходного соединения 100% (строки 1, 2, 8-10), 96% (строка 3), 95% (строки 4, 5), 92% (строка 6).
[б] В скобках указано соотношение **90**/**91** в исходном материале.
[в] Молярное соотношение NH_4SCN/H_2SO_4/исходное соединение.
[г] Температура бани.
[д] Выход выделенного продукта после вакуумной перегонки.
[е] После вакуумной перегонки.

В улучшенных условиях окись мезитила (**90a**) реагирует с HNCS (1.05 эквив) в течение 15 мин при температуре 70-80°C с образованием изотиоцианата **89a** с выходом 75% (*Таблица 30*, строка 1). Изотиоцианатокетоны **89b-e,h,i** были получены с использованием большего избытка HNCS (1.96-3.01 эквив) и при нагревании 60°C в течение 3-7 ч (строки 2-5, 8 и 9). При этой же температуре синтезировали изотиоцианат **89g** из кетона **90g** (строка 7). В отличие от всех предыдущих кетонов присоединение HNCS к кетону **90f** гладко протекает при 5°C в течение 25 ч (строка 6). Количество изотиоцианата **89f** в выделенном продукте значительно снижалось при проведении этой реакции в интервале температур 20-90 °C (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). Взаимодействие альдегида **90j** с HNCS с образованием **89j** (выход 56% после вакуумной перегонки) протекает в относительно мягких условиях по сравнению с кетонами (строка 10). Соединения с двумя стереоцентрами **89c,d,g,h** образовывались в виде смесей диастереомеров (*Таблица 30*). Полученные изотиоцианаты **89a-j** очищали вакуумной перегонкой. Установлено,

что в процессе перегонки соединений **89d,e,f,h** происходит частичное элиминирование HNCS с образованием примеси соответствующего насыщенного кетона **90d**,**e**,**f**,**h** (3-21%), количество этой примеси учитывалось при проведении реакции **89d,e,f,h** с $N_2H_4{\cdot}H_2O$.

Реакцию между изотиоцианатами **89a-j** и $N_2H_4{\cdot}H_2O$ (1 эквив) проводили в MeCN или EtOH при комнатной температуре, при этом были выделены соответствующие 3-амино-4-гидрокси-гексагидропиримидин-2-тионы **93a-j** с выходами 74-97% (*Таблица 31*). Циклизация промежуточно образующихся 4-(γ-оксоалкил)тиосемикарбазидов **92a-j** с участием первичной группы NH_2 не наблюдалась.

Таблица 31. Синтез 3-амино-4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов.[а]



89a-j **92a-j** **93a-j**

№	**89**	Растворитель	Время[б], ч	Продукт(ы)	Выход[в], %	Соотн. изомеров для **93**[г]
1	**89a**	EtOH	1	**93a**	93	-
2	**89b**	MeCN	1	**93b**+**92b**[д]	93	75:25
3	**89c**	MeCN	1	**93c**+**92c**[е]	91	45:26:18:11
4	**89c**	EtOH	1	**93c**+**92c**[е]	90	46:26:19:9
5	**89d**	MeCN	1.5	**93d**+**92d**[ж]	82	71:26:2:1
6	**89e**	MeCN	2	**93e**	96	60:40
7	**89f**	MeCN	0.17	**93f**	93	60:40
8	**89g**	MeCN	1	**93g**+**92g**[з]	88	50:29:13:8
9	**89h**	MeCN	2.33	**93h**	96	36:35:27:2
10	**89i**	MeCN	2	**93i**	97	84:16
11	**89j**	EtOH	1	**93j**	74	90:10

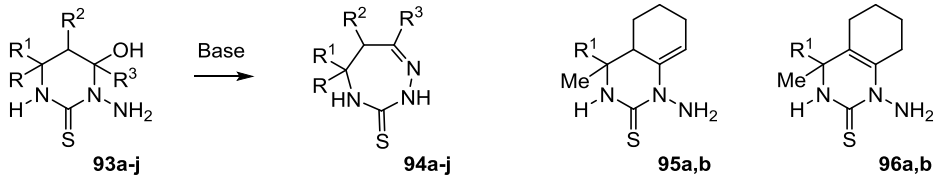
[а] Использовался небольшой избыток $N_2H_4{\cdot}H_2O$ (до 1.07 эквив), за исключением строки 6 (0.98 эквив).
[б] При 20°C (строки 1-6, 8-11) или при 0°C (строка 7).
[в] Выход выделенных продуктов (для **93** или **93**+**92**).
[г] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.
[д] **93b**/**92b** = 90:10.
[е] **93c**/**92c** = 89:11, два изомера **92c** (78:22).
[ж] **93d**/**92d** = 97:3, один изомер **92d**.
[з] **93g**/**92g** = 97:3, два изомера **92g** (56:44).

Пиримидины были получены из изотиоцианатов **89b-j** и $N_2H_4{\cdot}H_2O$ в виде смеси двух (для **93b,e,f,i,j**) или четырех диастереомеров (для **93c,d,g,h**). Из данных в строках 3 и 4 (*Таблица 31*), а также из присутствия в выделенных продуктах ациклических форм **92b-d,g** наряду с

пиримидинами **93b-d,g** (строки 2-5, 8) можно сделать вывод, что реакция идет в условиях термодинамического контроля.

2,4,5,6-Тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионы **94a-j** образуются из соответствующих пиримидинов **93a-j** при действии оснований. Выборочные экспериментальные данные, полученные в ходе изучения этой реакции, представлены в *Таблице 32*.

Таблица 32. Синтез триазепинов **94a-j** из пиримидинов **93a-j** под действием оснований.



№	**93**[a]	Раство-ритель	Основание (эквив)	Условия реакции	Конвер-сия[б]	Про-дукт(ы)	Вы-ход, %	Соотн. изоме-ров
1	**93a**	H_2O	NaOH (0.74)	20°C, 1.33 ч	100	**94a**	93	-
2	**93b**	H_2O	NaOH (0.75)	20°C, 3 ч	100	**94b**	83	-
3	**93c**	H_2O	NaOH (1.00)	20°C, 6 ч	100	**94c**	78	55:45
4	**93d**	EtOH	KOH (2.51)	40°C, 4 ч	100	**94d**	90	92:8
5	**93e**	EtOH	KOH (2.49)	40°C, 4 ч	100	**94e**	91	-
6	**93f**	EtOH	KOH (2.50)	40°C, 4 ч	100	**94f**	93	-
7	**93f**	EtOH	KOH (2.52)	20°C, 3 ч	50	**94f**	-	-
8	**93g**	EtOH	KOH (2.50)	40°C, 5.5 ч	100	**94g**	93	93:7
9	**93g**	EtOH	KOH (2.02)	20°C, 4 ч	24	**94g**	-	92:8
10	**93g**	H_2O	NaOH (0.77)	20°C, 1.5 ч	0	-	-	-
11	**93g**	MeCN	DBU (0.54)	20°C, 3 ч	0	-	-	-
12	**93g**	EtOH/H_2O (10:1)	NaOH (1.02)	20°C, 3.33 ч, затем кипячение, 0.5 ч	90	**94g**[в]	-	76:24
13	**93h**	MeOH	MeONa (2.56)	кипячение, 5.5 ч	100	**94h**	93	60:40
14	**93h**	EtOH	KOH (2.45)	40°C, 5.5 ч	52	**94h**	-	59:41
15	**93h**	EtOH	KOH (3.02)	60°C, 5.5 ч	100	**94h**[г]	-	62:38
16	**93h**	H_2O	KOH (3.04)	20°C, 7 ч 16 мин	0	-	-	-
17	**93h**	EtOH	KOH (3.00)	40°C, 24 ч	70	**94h**[д]	-	60:40
18	**93h**	py	-	кипячение, 3.42 ч	100	**95a**+**96a**[е]	-	-
19	**93h**	py	DBU (0.25)	кипячение, 3.42 ч	0	-	-	-
20	**93h**	MeCN	DBU (0.24)	кипячение, 2 ч	0	-	-	-
21	**93i**	MeOH	MeONa (5.08)	кипячение, 8 ч	100	**94i**[ж]	94	-

Таблица 32. Продолжение

№	**93**[а]	Раство-ритель	Основание (эквив)	Условия реакции	Конвер-сия[б]	Про-дукт(ы)	Вы-ход, %	Соотн. изоме-ров
22	**93i**	MeOH	MeONa (5.01)	кипячение, 7 ч	96	**94i**[ж]	-	-
23	**93i**	MeOH	MeONa (2.67)	кипячение, 6.75 ч	81	**94i**[з]	-	-
24	**93i**	EtOH	KOH (2.52)	40°C, 5.5 ч	5	**94i**	-	-
25	**93i**	THF	NaH (1.08)	20°C, 6.42 ч	3	**94i**	-	-
26	**93i**	py	-	кипячение, 3.58 ч	99	**95b**+**96b**[и]	-	-
27	**93i**	py	DBU (0.23)	кипячение, 3.58 ч	0	-	-	-
28	**93i**	MeCN	DBU (0.25)	кипячение, 3 ч	0	-	-	-
29	**93i**	толуол	DBU (0.25)	кипячение, 3 ч	0	-	-	-
30	**93j**	MeOH	MeONa (2.48)	40°C, 5 ч	80	-[к]	-	-
31	**93j**	EtOH	KOH (2.86)	40°C, 4 ч	90	-[к]	-	-

[а] Использовались технические продукты, полученные реакцией **89a-j** с $N_2H_4 \cdot H_2O$ (*Таблица 31*).
[б] Степень превращения согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.
[в] Со значительным количеством примесей (порядка 55 мол%).
[г] Со значительным количеством примесей (порядка 70 мол%).
[д] Со значительным количеством примесей (порядка 66 мол%).
[е] Смесь **95a** (R^1 = H, два изомера, 56:27) и **96a** (R^1 = H) в соотношении 83:17.
[ж] Плюс 4 мол% смеси **95b** и **96b** (R^1 = Me).
[з] Плюс 5 мол% смеси **95b** и **96b** (R^1 = Me).
[и] Смесь **95b** и **96b** (R^1 = Me) в соотношении 61:39.
[к] Сложная смесь неидентифицируемых продуктов.

При действии на моноциклические пиримидины **93a-c** водным раствором NaOH (0.74-1 эквив) при комнатной температуре образовывались триазепины **94a-c** с выходами 78-93% (*Таблица 32*; строки 1-3). Бициклические пиримидины в описанных условиях не реагируют (строка 10). Триазепины **94d-g** были получены из соединений **93d-g** с использованием спиртового раствора KOH (2.49-2.51 эквив) и нагревания реакционной массы при 40 °C в течение 4 ч (строки 4-6, 8). При понижении температуры скорость реакции существенно снижалась (строка 6 vs строка 7 и строка 8 vs строка 9), а кипячение реакционной массы приводило к образованию значительного количества примесей (строка 12). При действии DBU на пиримидин **93g** в MeCN при комнатной температуре реакция не идет (строка 11).

Бициклические триазепины **94h**,**i** не образуются из пергидрохиназолинов **93h,i** реакцией с KOH в EtOH при нагревании (строки 14-16, 24), с KOH в H_2O при комнатной температуре (строка 17), с NaH в ТГФ при комнатной температуре (строка 25), с DBU при кипячении в MeCN, пиридине или толуоле (строки 19-20, 27-29). При кипячении в пиридине пиримидины **93h**,**i** дегидратировались с образованием соответствующих тетрагидро-**95a**,**b** и **96a**,**b** (строки 18, 26), при добавлении в реакционную массу DBU (пиридин, кипячение) дегидратация **93h**,**i** не

протекала (строки 19, 27). Триазепины **94h,i** были получены из пергидрохиназолинов **93h**,**i** при кипячении в MeOH под действием MeONa с выходами 93-94% (строки 13, 21). Отметим, что для завершения реакции **93h** потребовалось большее количество MeONa (5.08 эквив) по сравнению с **93i** (2.56 эквив) (строка 13 vs строка 21; строка 21 vs строка 22 vs строка 23). Изучение реакции изотиоцианатоальдегида **93j** с различными основаниями в различных условиях показало, что реакция с образованием целевого триазепина **94j** не протекает или образуются сложные смеси неидентифицируемых продуктов (см. например, строки 30 и 31).

Моноциклические триазепины **94a-c** также были получены из β-изотиоцианатокетонов **89a-c** без выделения промежуточно образующихся пиримидинов **93a-c** (*Схема 37*).

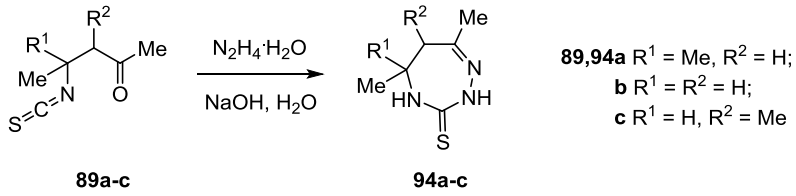


Схема 37

Триазепины **94a,b,c** были выделены с выходами 75, 61 и 42%, соответственно, при взаимодействии кетонов **89a-c** с $N_2H_4·H_2O$ (1.02-1.11 эквив) в присутствии NaOH (0.68-1.01 эквив) в H_2O при комнатной температуре в течение 1.5-6 ч. Эта реакция протекает через быстрое присоединение $N_2H_4·H_2O$ к изотиоцианатокетонам **89a-c** с образованием пиримидинов **93a-c** с их последующим медленным превращением в целевые продукты под действием NaOH.

Таким образом мы показали, что 3-амино-4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы вступают в ранее неописанную реакцию расширения цикла с образованием 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов под действием оснований. Основываясь на экспериментальных данных, представленных в *Таблице 32*, и DFT расчетах в базисе B3LYP/6-311++G(d,p) с использованием PCM модели, проведенных для превращения пиримидина **93a** в триазепин **94a**, мы предполагаем, что начальной стадией этой реакции является депротонирование соединения **93a** под действием основания с образованием трех возможных анионов **A**, **B** или **C** (*Схема 38*).

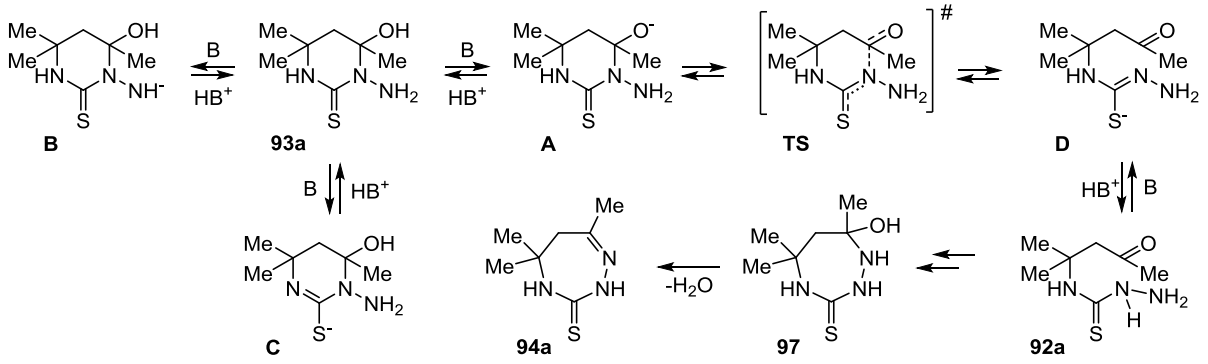


Схема 38

Расчеты показали, что анион **B** является менее стабильным по сравнению с анионами **A** и **C** (ΔG = 11.1-11.3 ккал/моль в EtOH, 298 K и 1 атм), и поэтому его образование можно исключить. Анионы **A** и **C** очень близки по энергии (ΔG = 0.2 ккал/моль в EtOH), и при депротонировании **93a** они могу образовывать равновесные смеси. Поскольку единственный способ превращения сопряженного основания **C** в триазепин **94a** включает разрыв связи $C_{(2)}$-$N_{(3)}$, который требует преодоления большого энергетического барьера, то этот путь является маловероятным. Анион **A** имеет необычно длинную связь $N_{(3)}$-$C_{(4)}$ (1.625 Å в EtOH) и короткую связь C-O (1.316 Å в EtOH) по сравнению с длинами этих связей в **93a** (1.484 и 1.426 Å в EtOH). Поэтому мы предполагаем, что депротонирование **93a**, приводящее к образованию аниона **A** с последующим разрывом связи $N_{(3)}$-$C_{(4)}$, является наиболее предпочтительным началом реакции расширения цикла.

Превращение аниона **A** в анион ациклической формы **D** протекает через переходное состояние **TS** с низкой энергией активации (электронная энергия 0.5 ккал/моль в EtOH, свободная энергия Гиббса ≈0 ккал/моль в EtOH, 298 K и 1 атм). Дальнейшие детальные вычисления с использованием OH-аниона в качестве основания показали, что разрыв связи $N_{(3)}$-$C_{(4)}$ в комплексе аниона **A** с H_2O, получающемся после депротонирования **93a** OH-анионом, протекает с барьером активации ΔG = 2.4 ккал/моль (EtOH, 298 K, 1 атм), в результате чего образуется комплекс аниона **D** с H_2O. Величина ΔG в этой реакции равна -1.1 ккал/моль. IRC анализ показал, что найденное переходное состояние связано с желаемыми минимумами. После протонирования аниона **D** образовавшийся тиосемикарбазид **92a** циклизуется в триазепин **97**, дегидратация которого дает окончательный продукт **94a**. Образование триазепина **94a** из пиримидина **93a** является термодинамически выгодным процессом с ΔG = -12 ккал/моль (EtOH, 298 K, 1 атм).

Мы предполагаем, что превращение других пиримидинов **93b-i** в триазепины **94b-i** под действием оснований протекает аналогично через образование ациклических изомеров **92b-i**. Несмотря на то, что ациклические формы **92a-i** легко образуются из пиримидинов **93a-i**, их превращение в **97a-i**, протекающее с участием наиболее нуклеофильного атома азота тиосемикарбазидного фрагмента [447, 471-474], по-видимому, идет медленно и сильно зависит от структуры исходного соединения (*Таблица 32*). Поэтому из пиримидина **93j** в основном образуются смеси побочных продуктов вместо целевого триазепина **94j**, так как промежуточная ациклическая форма **92j** имеет высоко реакционноспособную альдегидную группу, которая вступает в различные реакции в сильно основных условиях.

1,2,4-Триазепин-3-тионы **94a,f,g,i** окисляются под действием H_2O_2 в водном EtOH в присутствии KOH с образованием соответствующих 3-оксоаналогов **98a-d** с высокими выходами (*Схема 39*).

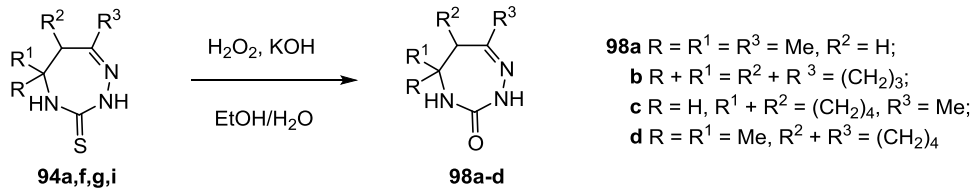


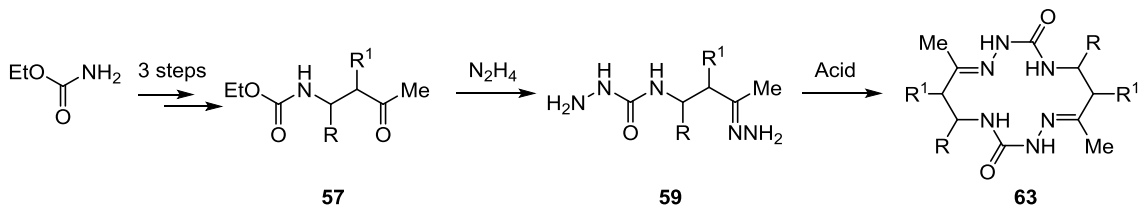
Схема 39

Таким образом, мы разработали новый общий метод синтеза 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов, ключевой стадией которого является реакция расширения цикла в 3-амино-4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов под действием оснований. Предполагаемый механизм реакции, основанный на полученных экспериментальных данных и DFT расчетах, включает быстрое раскрытие пиримидинового цикла с образованием тиосемикарбазида с его последующей медленной циклизацией в триазепин. Исходные пиримидины были синтезированы реакцией β-изотиоцианатокетонов, полученных из α,β-ненасыщенных кетонов или β-алкоксикетонов при действии HNCS, с $N_2H_4 \cdot H_2O$. Окисление триазепин-3-тионов дает их 3-оксоаналоги.

3.11. Синтез 14-членных гексаазамакроциклов на основе семикарбазонов

Полиазамакроциклы интенсивно изучаются в различных областях химии, в основном благодаря тому, что они способны связываться с неорганическими и органическими катионами, анионами и нейтральными молекулами, образуя комплексы с уникальными свойствами. Например, металлокомплексы нашли свое применение как сенсоры, ЯМР сдвигающие реагенты, люминесцентные материалы, катализаторы и др. Несмотря на интенсивные исследования в области полиаза макроциклов некоторые их представители, в том числе 14-членные 1,2,4,8,9,11-гексаазамакроциклы, до настоящего времени остаются мало изученными.

Как описано выше (см. раздел 3.9.1), новые 14-членные циклические бис-семикарбазоны **63** были получены нами кислотно-катализируемой циклизацией гидразонов 4-(3-оксобутил)-семикарбазидов **59** (*Схема 40*).



57 **59** **63**

Схема 40

В отличие от 14-членных 1,2,4,8,9,11-гексаазамакроциклов, описанных в литературе [426, 475-480], соединения **63** являются конформационно более гибкими, так как их цикл содержит только две двойные связи. Рентгеноструктурный анализ порошков и расчеты DFT показали, что внутренняя полость макроциклов **63** способна хелатировать различные катионы металлов с участием атомов $N_{(1)}$, $N_{(4)}$, $N_{(8)}$ и $N_{(11)}$. В частности опубликован синтез нейтрального комплекса дианиона **63a** (R = Ph, R^1 = H) с Ni(II) [481], что свидетельствует о том, что гексаазамакроциклы **63** могут быть использованы как новые тетрадентантные лиганды для катионов металлов. Недостатком, разработанного нами метода синтеза макроциклов **63** является низкая доступность исходных гидразонов семикарбазидов **59**, получение которых включает 4 стадии. Замещение этоксигруппы в β-карбаматокетонах **57** на остаток гидразина в этом методе протекает в жестких условиях (N_2H_4, кипячение, 20-24 ч), в результате целевые продукты образуются с низким выходом (29-42%). Нами была поставлена задача создать более эффективный метод синтеза

макроциклов **63**. Для этого с использованием реакции амидоалкилирования был разработан способ получения гидразонов **59** из $N_{(1)}$-защищенных семикарбазидов. В качестве защитной группы в настоящей работе мы применяли арилиденовую группу. Преимуществом этого способа является возможность получать не только $N_{(1)}$-незащищенные гидразоны семикарбазидов **59**, но и их $N_{(1)}$-защищенные аналоги, которые могут быть использованы также в качестве исходных соединений для синтеза макроциклов.

Амидоалкилирующие реагенты **99a-d** были получены трехкомпонентной конденсацией (*E*)-1-арилиденсемикарбазонов **100a-d** с соответствующими ароматическими альдегидами и *n*-толуолсульфиновой кислотой (*Схема 41*). Из-за низкой растворимости соединений **100a-d** в воде реакцию проводили в EtOH в течение длительного времени (3-8 дней), при этом использовался избыток альдегида и сульфиновой кислоты (1.3-1.5 эквив). В оптимизированных условиях (*E*)-семикарбазоны **99a-d** были получены с выходами 96-99% и чистотой технических продуктов >95% (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии), выделение тозилсемикарбазонов осуществляли фильтрованием осадков образовавшихся после завершения реакции.

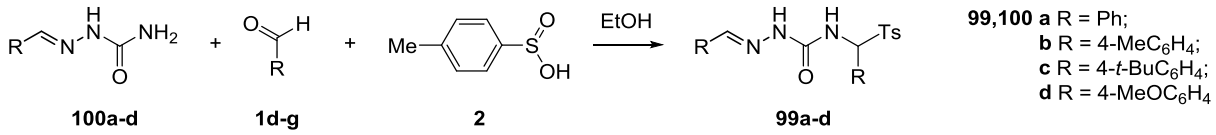


Схема 41

Отметим, что полученные семикарбазоны **99a-d** представляют собой новый класс амидоалкилирующих реагентов [5-11], которые могут быть широко использованы в органическом синтезе.

Сульфоны **99a-d** реагируют с Na-енолятом ацетилацетона в MeCN при комнатной температуре с образованием соответствующих (*E*)-семикарбазонов **101a-d** с выходами 97-98% (*Схема 42*). При действии раствора KOH (5 эквив) в водном EtOH в соединениях **101a-d** протекает отщепление одной из ацильных групп (20°C, 3-6 ч), в результате были получены (*E*)-4-(3-оксобутил)семикарбазоны **102a-d** с выходами 95-97%.

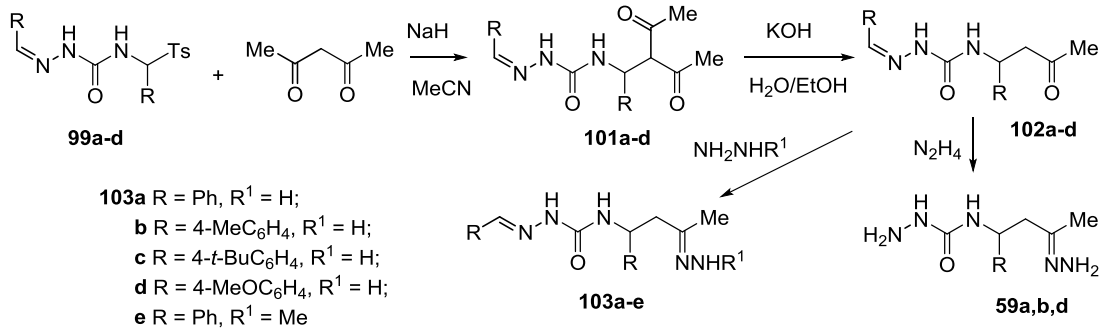


Схема 42

Семикарбазиды **59a,b,d** (выходы 78-93%) в виде смесей (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 92:8, 94:4 и 95:5, соответственно, синтезировали кипячением соединений **102a-c** в EtOH в течение 8.5-10 ч в присутствии $N_2H_4 \cdot H_2O$ (30 эквив). С метоксипроизводным **102d** в описанных условиях в заметной степени протекали побочные реакции. Таким образом, соединения **59a,b,d**, ключевые предшественники 14-членных гексаазамакроциклов, были получены в четыре стадии из семикарбазонов **100a-c** с общими выходами 71-83% в граммовых количествах, в то время как общие выходы этих соединений, полученные карбаматным методом, составили 22-32%.

Реакция семикарбазонов **102a-d** с $N_2H_4 \cdot H_2O$ (30 эквив) в EtOH при комнатной температуре в течение 5 ч приводит к образованию смесей (*E*)- и (*Z*)-гидразонов (*E*)-семикарбазонов **103a-d** с высокими выходами (94-98%), при этом (*E*)-изомер в смеси существенно преобладает (91-98%). Аналогично была получена смесь (*E*)- и (*Z*)-метилгидразонов (*E*)-семикарбазона **103e** в соотношении 92:8 с выходом 91% реакцией соединения **102a** с метилгидразином. Конфигурации главного и минорного изомеров гидразонов **103a,c** были однозначно установлены с использованием эксперимента ^{1}H,^{1}H NOESY в растворе ДМСО-d_6. Для главных изомеров **103a,c**, NOE наблюдался между протонами CH_3 и C=NNH_2, следовательно, двойная C=N связь в этих изомерах имеет (*E*)-конфигурацию. Из сравнения спектров ^{1}H и ^{13}C ЯМР главных изомеров **103a,c** и **103b,d,e** следует, что эти изомеры **103b,d,e** так же имеют (*E*)-конфигурацию.

Как было показано ранее, гидразоны **59a,b,d** превращаются в гексаазамакроциклы **63a,b,d** под действием TsOH (*Схема 43*). Реакция протекает в EtOH или MeCN при комнатной температуре или при кипячении с образованием соединений **63a,b,d** с выходами 85-93% в виде смесей *транс*- и *цис*-изомеров, соотношение которых изменяется в зависимости от условий реакции. Таким образом, описанный выше эффективный способ получения исходных семикарбазидов **59a,b,d**, открывает простой доступ к макроциклам **63a,b,d**.

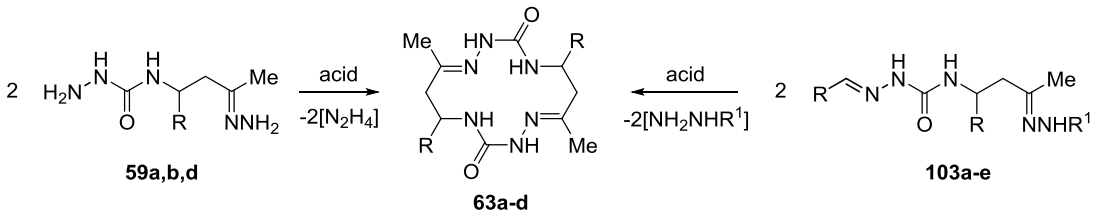


Схема 43

Показано, что легкодоступные гидразоны семикарбазонов **103a-e** могут быть использованы в качестве исходных соединений для получения гетероциклов **63**. В условиях, оптимальных для макроциклизации семикарбазида **59a** (1.07 эквивалентов TsOH, EtOH, кипячение, 2 ч), соединение **103a** преимущественно превращается в семикарбазон **100a**, при этом образования макроцикла не происходит (данные ^{1}H ЯМР). При уменьшении количества TsOH до 0.09 эквив в описанных условиях из семикарбазона **103a** была получена сложная смесь продуктов, содержавшая до 24 мол% макроцикла **63a** (*транс*/*цис* = 57:43). Макроциклизация **103a** гладко протекает в апротонных растворителях (*Таблица 33*). При кипячении в MeCN в присутствии TsOH (0.10 эквив) из семикарбазона **103a** был получен макроцикл **63a** с выходом 72% в виде смеси *транс*- и

цис-изомеров в соотношении 89:11 (*Таблица 33*; строка 1), при этом макроциклизация не сопровождалась никакими побочными реакциями. Увеличение концентрации **103a** привело к повышению стереоселективности реакции (строка 2 vs строка 1), снижение – к повышению выхода при снижении стереоселективности (строка 7 vs строка 1). При увеличении количества TsOH с 0.1 до 0.2 эквив улучшились и выход, и селективность циклизации (строка 2 vs строка 6). При проведении реакции **103a** с TsOH в ТГФ, выход продукта **63a** увеличился в то время как селективность не изменилась по сравнению с MeCN (строка 2 vs строка 5).

Таблица 33. Кислотно-катализируемая циклизация семикарбазонов **103a-d** в 14-членные гексаазамакроциклы **63a-d**.[а]

№	**103**	R	Конц. (моль/л)	Условия реакции	Про-дукт	Соотн. *транс*/*цис*[б]	Выход, (%)[в]
1	**103a**	Ph	0.123	TsOH (0.10), MeCN, 2 ч	**63a**	89:11	72
2	**103a**	Ph	0.217	TsOH (0.10), MeCN, 1 ч	**63a**	93:7	70
3	**103a**	Ph	0.218	CF_3COOH (0.10), MeCN, 2 ч	**63a**	95:5	77
4	**103a**	Ph	0.157	AcOH (50), MeCN, 9 ч	**63a**	20:80	14[г]
5	**103a**	Ph	0.195	TsOH (0.10), ТГФ, 4 ч	**63a**	93:7	78
6	**103a**	Ph	0.243	TsOH (0.20), MeCN, 2 ч	**63a**	97:3	75
7	**103a**	Ph	0.039	TsOH (0.10), MeCN, 2 ч	**63a**	54:46	87
8	**103b**	4-MeC_6H_4	0.125	TsOH (0.10), MeCN, 2 ч	**63b**	26:74	68
9	**103b**	4-MeC_6H_4	0.243	TsOH (0.10), MeCN, 2 ч	**63b**	64:36	79
10	**103b**	4-MeC_6H_4	0.243	TsOH (0.10), MeCN, 1 ч	**63b**	46:54	79
11	**103b**	4-MeC_6H_4	0.207	CF_3CO_2H (0.11), MeCN, 2 ч	**63b**	63:37	80
12	**103b**	4-MeC_6H_4	0.223	TsOH (0.10), MeCN, 6 ч	**63b**	96:4	80
13	**103b**	4-MeC_6H_4	0.216	TsOH (0.20), MeCN, 4 ч	**63b**	98:2	78
14	**103c**	4-*t*-BuC_6H_4	0.119	TsOH (0.09), MeCN, 1 ч	**63c**	49:51	75
15	**103c**	4-*t*-BuC_6H_4	0.118	TsOH (0.10), MeCN, 4 ч	**63c**	59:41	70
16	**103c**	4-*t*-BuC_6H_4	0.116	TsOH (0.20), MeCN, 4 ч	**63c**	78:22	68
17	**103c**	4-*t*-BuC_6H_4	0.119	TsOH (0.20), MeCN, 8 ч	**63c**	100:0	92
18	**103d**	4-$MeOC_6H_4$	0.204	TsOH (0.20), MeCN, 2 ч	**63d**	97:3	58
19	**103d**	4-$MeOC_6H_4$	0.210	TsOH (0.10), MeCN, 4 ч	**63d**	99:1	60

[а] При кипячении.
[б] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.
[в] Выход выделенных продуктов.
[г] Выход, оцененный с использованием данных ^{1}H ЯМР спектроскопии.

Сравнительно сильная CF_3COOH также может быть использована в качестве эффективного катализатора для стереоселективного превращения гидразона **103a** в макроцикл **63a** (строка 3). В присутствии относительно слабой AcOH (50 эквив) при кипячении семикарбазона **103a** в MeCN в течение 9 ч образовывалась смесь продуктов с содержанием **63a** не более 14мол% (*транс*/*цис* = 20:80) (строка 4).

Напомним, что циклизация семикарбазида **59a** в присутствии TsOH завершается при комнатной температуре в EtOH в течение 4 ч. Аналогичный семикарбазон **103a** при комнатной температуре реагирует в присутствии TsOH очень медленно. Технический продукт, выделенный при проведении реакции **103a** с TsOH (0.10 эквив) в MeCN в течение 24 ч представлял собой смесь исходного соединения **103a** (3 мол%), макроцикла **63a** (42%, *транс*/*цис* = 67:33) и соединений неустановленной структуры (предположительно интермедиаты). При увеличении времени реакции до 7 дней и количества TsOH до 1.10 эквив состав выделенных продуктов изменился мало, однако, после кипячения такой реакционной массы в течение 2 ч был выделен индивидуальный макроцикл **63a** (77%, *транс*/*цис* = 96:4).

Таким образом, в оптимизированных условиях (строка 6) макроцикл **63a** был получен с выходом 75% в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 97:3. Аналогично условия реакции были оптимизированы и для циклизации **103b-d** в соединения **63b-d** (*Таблица 33*), которые были синтезированы с хорошими выходами (60-92%) и высокой *транс*-селективностью (до 100%). Подчеркнем, что в оптимизированных условиях селективность образования макроциклов **63** из гидразонов семикарбазонов **103** оказалась значительно выше, чем когда в качестве исходных соединений были использованы гидразоны семикарбазидов **59**.

Из данных, приведенных в *Таблице 33* видно, что *транс*-диастереоселективность макроциклизации семикарбазонов **103a-d** возрастает при увеличении концентрации исходного соединения, времени реакции и количества катализатора. Поэтому мы предполагаем, что первоначально из **103a-d** быстро образуются смеси *цис*- и *транс*-**63a-d** с низкой селективностью, а далее происходит медленный необратимый переход *цис*-изомеров в *транс*-изомеры через раскрытие цикла по типу реакции ретро-аза-Михаэля. DFT расчеты, проведенные в базисе B3LYP/6-311++G(d,p) с использованием сольватационной модели PCM, показали, что *транс*-**63a** является менее стабильным по сравнению с *цис*-**63a** в растворах как в MeCN, так и в EtOH (ΔG = 1.67 и 2.08 ккал/моль, соответственно; 298 K и 1 атм). Преимущественное образование *транс*-**63a-d** из **103a-d** объясняется их значительно более низкой растворимостью по сравнению с *цис*-изомерами, из-за которой *транс*-**63a-d** полностью выпадают в осадок из реакционной массы, что приводит к постепенному увеличению *транс*-селективности процесса.

Кислотно-катализируемая макроциклизация N-метилгидразона **103e** может протекать по двум возможным направлениям, включая нуклеофильное участие атома $N_{(1)}$ с образованием **63a**, или атома азота гидразонового фрагмента NHMe с образованием 2,9-диметилзамещенного производного макроцикла **63a**. При кипячении в течение 2.5 ч или при проведении реакции при комнатной температуре в течение 96 ч в MeCN в присутствии TsOH (0.10 эквив) из соединения **103e** получался макроцикл **63a** в смеси с различными побочными и промежуточными продуктами

(данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). При более продолжительном кипячении **103e** в описанных условиях (9 ч) наблюдалось преимущественное образование **63a** (*транс*/*цис* = 58:42). Сигналы 2,9-диметилзамещенного **63a** в ^{1}H ЯМР спектре выделенного технического продукта отсутствовали.

Наличие фрагмента гидразона в исходном семикарбазоне **103** является необходимым для образования макроцикла. Показано, что при действии TsOH (0.10 эквив) на **102a** в кипящем EtOH (2 ч) или MeCN (4 ч) происходит частичное разложение исходного соединения на семикарбазон **100a**, бензилиденацетон и другие вещества неустановленной структуры, при этом образования макроцикла **63a** не наблюдается (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). Соединение **102a** было количественно выделено после кипячения в EtOH в течение 3 ч в присутствии AcOH (4.06 эквив).

Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что макроциклизация гидразонов **103a-e** протекает в результате нуклеофильной атаки атома азота $N_{(1)}$ одной молекулы на электрофильный атом углерода гидразонового фрагмента другой молекулы, активированный катализатором. Однако, согласно общепринятым представлениям, нуклеофильность атома $N_{(1)}$ с sp^2-гибридизацией недостаточна для циклизации, поэтому мы предполагаем, что в условиях реакции образуется более нуклеофильный sp^3-гибридизованный атом азота в результате присоединения нуклеофила к связи $C{=}N_{(1)}$. Таким нуклеофилом, в том числе, могла бы быть вода, присутствующая в следовых количествах в реакционной массе. Предполагаемый механизм макроциклизации гидразонов **103a-e** под действием $TsOH{\cdot}H_2O$ показан на *Схеме 44*.

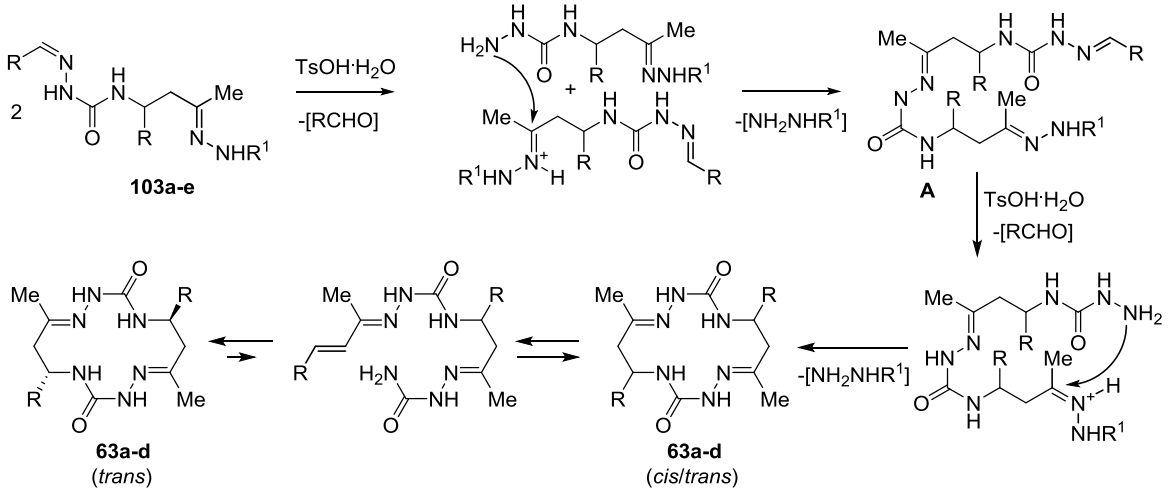


Схема 44

Этот механизм включает гидролиз фрагмента семикарбазона с последующей реакцией свободной аминогруппы образовавшегося семикарбазида с протонированным фрагментом гидразона второй молекулы. В результате образуется ациклический интермедиат **A**, который циклизуется в конечный продукт согласно той же последовательности стадий. По всей видимости, реакция семикарбазидов **59** идет аналогичным образом за исключением стадии гидролиза семикарбазона.

Таким образом, с использованием реакции амидоалкилирования 1-арилиден-4-(тозилметил)семикарбазидов, мы разработали пятистадийный стереоселективный способ получения ранее трудно доступных 14-членных циклических бис-семикарбазонов. Согласно нашему методу, как исходные соединения так и макроциклы могут быть получены в граммовых количествах.

3.12. Синтез 1,2,4-триазепан-3-тионов(онов)

Синтезированные нами тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионы/оны являются исходными соединения для получения редкого класса гетероциклов - 1,2,4-триазепан-3-онов/тионов **A** (*Рисунок 9*). Эти соединения обладают широким набором фармакологических свойств, однако, простые способы их синтеза до настоящего времени отсутствуют.

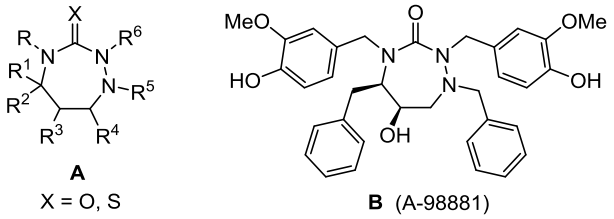


Рисунок 9

Описанные синтезы ограниченного количества 1,2,4-триазепан-3-онов/тионов **A** включают реакцию 2,2-диэтилмалонилхлорида с 2-фенилтиосемикарбазидом с образованием 5,7-диоксо-2-фенил-1,2,4-триазепан-3-тиона с выходом 2% [432] и реакцию некоторых хиральных нерацемических γ-гидразинозамещенных аминов с эквивалентами фосгена, которая дает производные 6-гидрокси-1,2,4-триазепан-3-онов [439, 440, 482]. Эти производные являются ключевыми предшественниками непептидных ингибиторов ВИЧ протеазы (например, **B**). Анализ литературных данных показал, что методы синтеза триазепан-3-онов/тионов без функциональных групп в 5, 6 и 7 положениях отсутствуют.

2,4,5,6-Тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионы/оны **64a**, **71a**, **94a,d-f,h,i**, **98b,d** реагируют с $NaBH_3CN$ (1.00-1.61 эквив) в MeOH в слабокислой среде (pH 3) при комнатной температуре, при этом происходит восстановление связи C=N с образованием 1-незамещенных триазепанов **104a-k** с высокими выходами (*Схема 45*, *Таблица 34*). Кислая среда поддерживается добавлением 2N HCl в MeOH с использованием метилоранжа в качестве внутреннего индикатора.

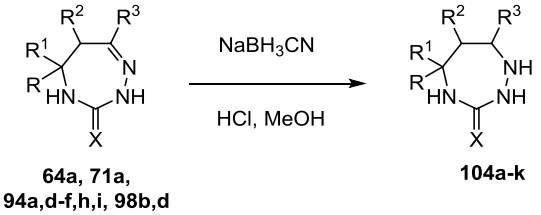


Схема 45

Таблица 34. Получение 1-незамещенных 1,2,4-триазепан-3-тионов/онов **104a-k** восстановлением тетрагидро-1,2,4-триазепинов **64a**, **71a**, **94a,d-f,h,i**, **98b,d** под действием $NaBH_3CN$ в MeOH при комнатной температуре (pH 3).[а]

№	Исход-ное соед-е	X	R	R^1	R^2	R^3	Эквив. $NaBH_3CN$	Время (ч)	Про-дукт	Вы-ход (%)	Соотн. *цис*/*транс* изомеров[б]
1	**94a**	S	Me	Me	H	Me	1.00	1	**104a**	93	–
2	**98a**	O	Me	Me	H	Me	1.00	1	**104b**	54	–
3	**94d**[в]	S	Me	H	$(CH_2)_3$		1.01	1	**104c**	94	–[г]
4	**94e**	S	Me	Me	$(CH_2)_3$		1.48	3.17	**104d**	88	>99:1
5	**94f**	S	$(CH_2)_3$		$(CH_2)_3$		1.61	3.17	**104e**	92	>99:1
6	**98b**	O	$(CH_2)_3$		$(CH_2)_3$		1.49	1	**104f**	91	99:1
7	**94h**[д]	S	Me	H	$(CH_2)_4$		1.00	1	**104g**	84	–[е]
8	**94i**	S	Me	Me	$(CH_2)_4$		1.50	1	**104h**	93	98:2
9	**98d**	O	Me	Me	$(CH_2)_4$		1.01	1	**104i**	94	88:12
10	**71a**	S	Ph	H	H	Ph	1.51	3	**104j**	99	26:74
11	**64a**	O	Ph	H	H	Ph	1.00	1	**104k**	93	18:82

[а] 100% конверсия исходного соединения.
[б] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технического продукта.
[в] Смесь (5*R**,5a*R**)- и (5*S**,5a*R**)-изомеров (92:8).
[г] Практически индивидуальный (5*R**,6*R**,7*R**)-изомер (> 96%).
[д] Смесь (5*R**,5a*R**)- и (5*S**,5a*R**)-изомеров (60:40).
[е] Смесь (5*R**,6*R**,7*R**)- и (5*R**,6*S**,7*S**)- изомеров (60:40).

Скорость восстановления сильно зависит от структуры исходных триазепинов. Реакция идет быстрее с триазепин-3-онами по сравнению с триазепин-3-тионами (*Таблица 34*; строка 5 vs строка 6; строка 8 vs строка 9; строка 10 vs строка 11), 5-монозамещенными триазепинами по сравнению с 5,5-дизамещенными (строка 3 vs строки 4, 5 и 6; строка 7 vs строка 8) и моноциклическими по сравнению с бициклическими (строки 1 и 2 vs строки 4, 5, 6 и 8).

В результате восстановления связи C=N в триазепинах возникает новый стереоцентр при атоме C7. Данные *Таблицы 34* показывают, что реакция протекает с хорошей или высокой диастереоселективностью. Из-за действия сильной 1,2-асимметрической индукции бициклические триазепины **94e,f,i,98b** восстанавливаются с образованием практически одного (6*R**,7*S**)-диастереомера триазепанов **104d-f,h** с *цис*-сочленением двух колец (*цис*/*транс* ≥ 98:2) (строки 4-6 и 8). Высокая 1,2-асимметрическая индукция также имеет место при восстановлении бициклического триазепина **98d**, в результате образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров соединения **104i** в соотношении 88:12 (строка 9). В случае моноциклических триазепинов **71a,64a** диастереоселективность реакции немного снижается и дифенилтриазепаны **104j,k** образуются в виде смеси *транс*- и *цис*- изомеров в соотношении 74:26 и 82:18, соответственно (строки 10 и 11).

Из смеси изомеров **94d** (92:8) был получен практически один (> 96%) (5*R**,6*R**,7*R**)-изомер **104c** с выходом 94% (*Таблица 34*; строка 3), а из **94h** (60:40) – смесь (5*R**,6*R**,7*R**)- и (5*R**,6*S**,7*S**)-изомеров **104g** в соотношении 60:40 с выходом 84% (строка 7). Это свидетельствует о том, что восстановление обоих изомеров триазепинов **94d,h** характеризуется очень высокой 1,2-асимметрической индукцией, в результате которой образуются только продукты **104c,g** с *цис*-сочленением между двумя кольцами. Отметим, что стереохимия этих продуктов позволяет говорить о том, что главный и минорный изомеры исходных соединений **94d,h** имеют (5*R**,5a*R**)- и (5*S**,5a*R**)-конфигурации, которые не могли быть однозначно установлены на основании имевшихся данных.

По всей видимости, первой стадией восстановления триазепинов под действием $NaBH_3CN$ в присутствии HCl является *O*(*S*)- или *N*-протонирование с образованием одного или двух возможных гидрохлоридов **A** или **B** (*Схема 46*).

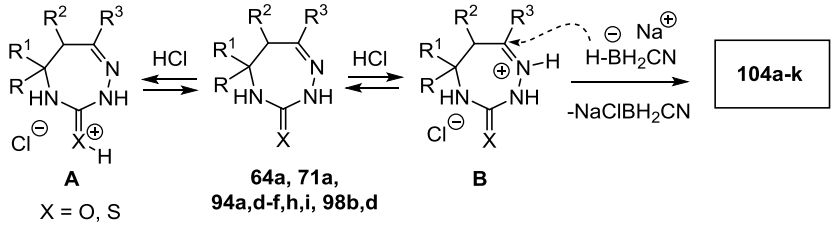


Схема 46

Расчеты DFT в базисе B3LYP/6-311++G(d,p) для ряда катионов **A** и **B** с использованием модели PCM показали, что *N*-протонированные катионы **B** являются намного более стабильными по сравнению с соответствующими *O*- или *S*-протонированными **A** (1.8-8.1 ккал/моль в MeOH). Поэтому образование катионов **A** в ходе восстановления триазепинов можно исключить. На последней стадии реакции идет гидридный перенос от $NaBH_3CN$ к первоначально образовавшемся гидрохлоридам **B** с образованием целевых продуктов **104a-k**.

Стереоселективность восстановления тетрагидротриазепинов (см. *Таблица 34*), приводящего к образованию триазепанов **104c-k**, объясняется пространственными факторами. Экваториальное направление атаки восстановителя на иминовый атом углерода промежуточно образовавшихся катионов **B** является предпочтительным. При аксиальной атаке будет наблюдаться отталкивание BH_3CN-аниона от (псевдо)аксиальных атомов водорода в катионах **B**. Это подтверждается DFT расчетом в базисе B3LYP/6-311++G(d,p) оптимизированных геометрий (в MeOH) наиболее стабильных конформеров катионов **B**, полученных протонированием соединений **64a**, **94e,i**, **98d**, с псевдоаксиальной и псевдоэкваториальной ориентацией 5-Ph группы (для **64a**) или C6-CH_2 связи (для **94e,i**, **98d**). На *Рисунке 10* в качестве примеров показаны предпочтительная (**a**) и затрудненная (**b**) атаки BH_3CN-аниона на экваториальные конформеры $N_{(1)}$-протонированных форм соединений **64a**, **94e** и **98d**.

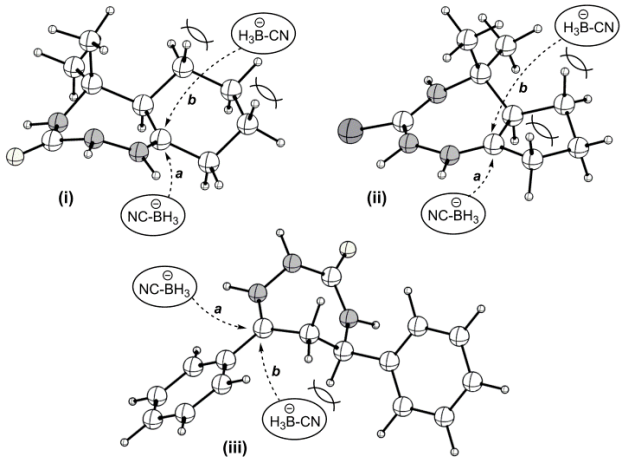


Рисунок 10. Предпочтительная (**a**) и затрудненная (**b**)
атака BH_3CN-аниона на $N_{(1)}$-протонированные триазепины: **98d** (i), **94e** (ii) и **64a** (iii).

После кристаллизации полученных 1-незамещенных 1,2,4-триазепан-3-тионов/онов **104c-f,h** или очистки с использованием колоночной хроматографии с последующей кристаллизацией для **104k**, триазепаны **104c-f,h,k** были получены в виде практически индивидуальных диастереомеров (≥95%).

Структура соединений **104a-k** подтверждена данными ИК, ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, элементного анализа, а для **104a**, **104b**, (6*R**,7*S**)-**104e**, (5*R**,6*R**,7*R**)-**104g**, (6*R**,7*S**)-**104h** данными РСА для монокристаллов (*Рисунки 11-15*)*.

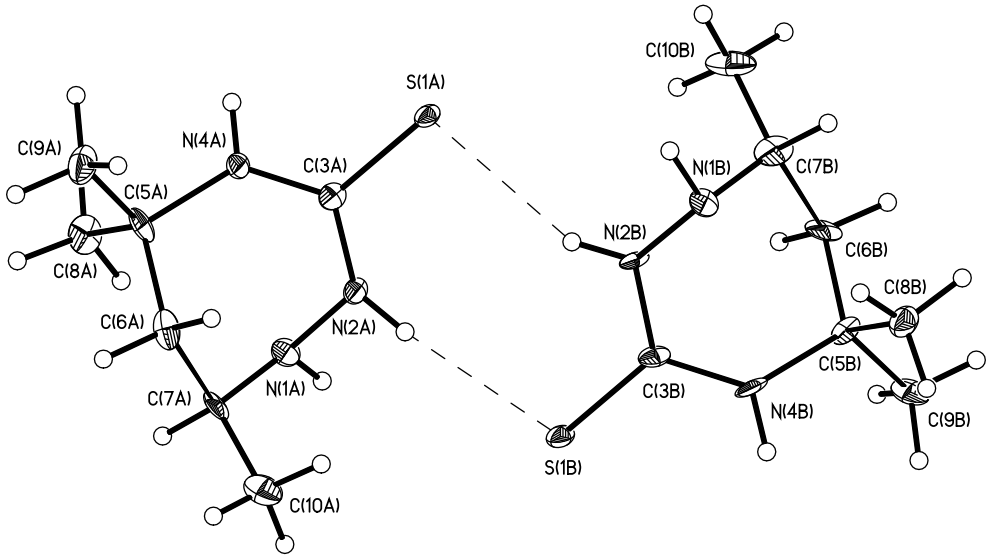


Рисунок 11. Молекулярные структуры (*R*)-**104a** and (*S*)-**104a** по данным РСА

* Структуры определены Григорьевым М. С. (Институт физической химии и электрохимии)

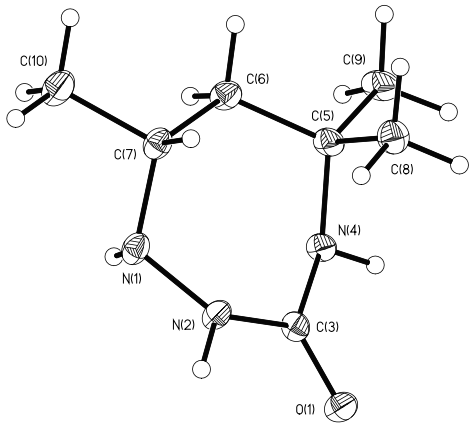


Рисунок 12. Молекулярная структура **104b** по данным РСА

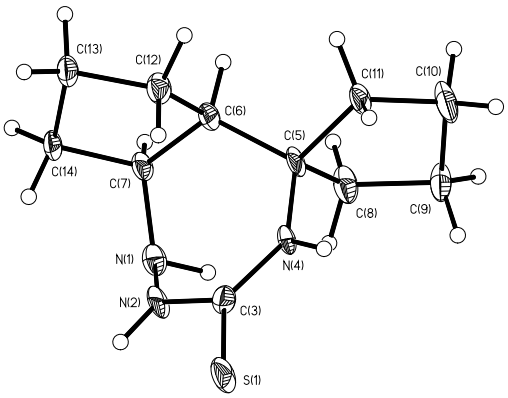


Рисунок 13. Молекулярная структура (6*R**,7*S**)-**104e** по данным РСА

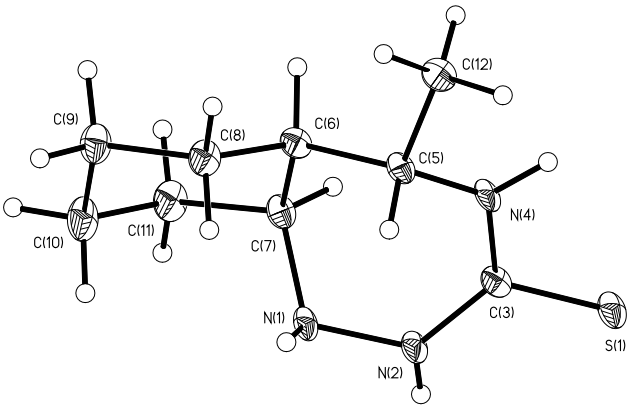


Рисунок 14. Молекулярная структура (5*R**,6*R**,7*R**)-**104g** по данным РСА

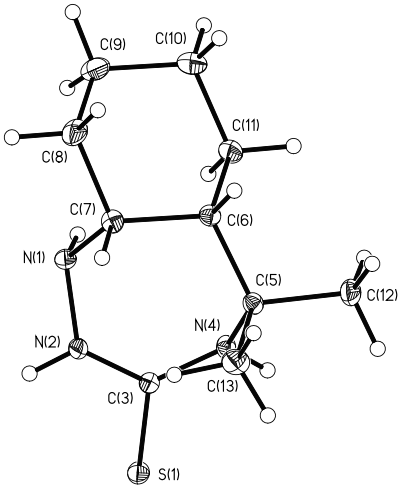


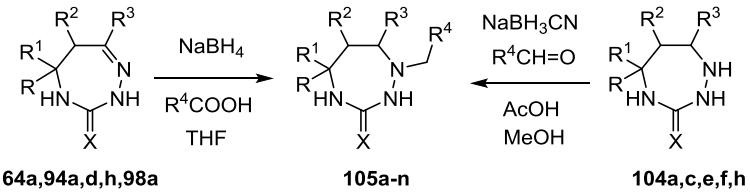
Рисунок 15. Молекулярная структура (6*R**,7*S**)-**104h** по данным РСА

В ^{1}H ЯМР спектрах соединений **104a-k** (раствор в ДМСО-d_6) наблюдаются дальние КССВ между (тио)амидным $N_{(2)}$H протоном и $N_{(4)}$H (^4J = 2.0-2.5 Гц) с относительно большими величинами, которые свидетельствуют о том, что эти протоны находятся в W-образном расположении в одной плоскости. Эти КССВ являются типичными для (тио)уреидсодержащих *N*-незамещенных гетероциклов, в частности для 2,3,4,5-тетрагидро- и 2,3-дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов, гексагидро- и 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов/онов, 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов/онов. Сигнал $N_{(1)}$H протона в **104a-k** представляет собой дублет дублетов при 4.23-6.36 м.д. с вицинальными КССВ 0-3.5 и 4.2-11.1 Гц с $N_{(2)}$H и 7-H протонами соответственно. Относительные конфигурации **104c,d,f,i-k** и минорных изомеров **104g,h** были определены на основании анализа КССВ. Например, большие величины вицинальных КССВ между 5-H и 6-H протонами (10.5 Гц) и между 7-H и $N_{(1)}$H протонами (10.8 Гц) в **104c** свидетельствуют о том, что эти протоны находятся в антиперипланарном положении и, следовательно, **104c** имеет

(5*R**,6*R**,7*R**)-конфигурацию. *Цис*-сочленение циклопентанового и триазепаного колец в **104c** также подтверждается КССВ между 6-H и 7-H протонами равной 8.2 Гц. В ^{1}H ЯМР спектре минорного изомера **104j** (раствор в ДМСО-d_6) присутствует две вицинальных КССВ с большими величинами $^3J_{5\text{-H},6\text{-H}}$ = 10.5 Гц и $^3J_{6\text{-H},7\text{-H}}$ = 10.8 Гц, что свидетельствует о том, что протоны 5-H, 6-H и 7-H находятся в псевдоаксиальных положениях и, следовательно, соединение имеет *цис*-конфигурацию двух фенильных групп. Главный изомер **104j** имеет *транс*-конфигурацию с псевдоаксильной ориентацией 5-Ph группы ($^3J_{\text{N(4)H},5\text{-H}}$ = 5.2, $^3J_{5\text{-H},6\text{-H}}$ = 2.5 Гц) и псевдо-экваториальной ориентацией 7-Ph группы ($^3J_{6\text{-H},7\text{-H}}$ = 9.2 Гц).

Разработано две альтернативные методики получения 1-алкилзамещенных 1,2,4-триазепан-3-тионов/онов. Первая состоит в восстановительном алкилировании 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов/онов под действием $NaBH_4$ в присутствии карбоновой кислоты. Показано, что триазепины **94a**, **98a** гладко реагируют с $NaBH_4$ (6 эквив) в присутствии AcOH или EtCOOH (60.3-61.9 эквив) в ТГФ при комнатной температуре течение 23.5-24 ч с образованием соответствующих 1-этил- или 1-пропилтриазепанов **105a,b,e,f** с выходами 50-90% (*Таблица 35*; строки 1, 2, 6 и 7).

Таблица 35. Синтез 1-замещенных 1,2,4-триазепан-3-тионов/онов **105a-n** восстановительным алкилированием **64a, 94a,d,h, 98a** и **104a,c,e,f,h**.[a]



№	Исход. соед-е	X	R	R^1	R^2	R^3	R^4	Условия реакции[б]	**105**	Выход (%)[в]	dr[г]
1	**94a**	S	Me	Me	H	Me	Me	$NaBH_4$ (6.0), AcOH (61.1), ТГФ, 20°C, 24 ч	**105a**	89	–
2	**94a**	S	Me	Me	H	Me	Et	$NaBH_4$ (6.0), EtCOOH (61.9), ТГФ, 20°C, 24 ч	**105b**	90	–
3	**104a**	S	Me	Me	H	Me	Et	$NaBH_3CN$ (1.5), EtCHO (5.8), AcOH (1.5), MeOH, 20°C, 2 h	**105b**	90	–
4	**104a**	S	Me	Me	H	Me	Pr	$NaBH_3CN$ (1.5), PrCHO (6.0), AcOH (1.5), MeOH, 20°C, 2 ч	**105c**	95	–
5	**104a**	S	Me	Me	H	Me	Ph	$NaBH_3CN$ (3.6), PhCHO (6.1), AcOH (3.0), MeOH, 20°C, 2 ч	**105d**	90	–

Таблица 35. Продолжение

№	Исход. соед-е	X	R	R^1	R^2	R^3	R^4	Условия реакции[б]	**105**	Выход (%)[в]	dr[г]
6	**98a**	O	Me	Me	H	Me	Me	$NaBH_4$ (6.0), AcOH (60.3), ТГФ, 20°C, 24 ч	**105e**	50	–
7	**98a**	O	Me	Me	H	Me	Et	$NaBH_4$ (6.0), EtCOOH (60.6), ТГФ, 20°C, 23.5 h	**105f**	50	–
8	**94d**[д]	S	Me	H	$(CH_2)_3$		Me	$NaBH_4$ (10.1), AcOH (104.1), THF, 20°C, 24 ч	**105g**	31	–[е]
9	**104c**	S	Me	H	$(CH_2)_3$		Me	$NaBH_3CN$ (1.6), MeCHO (6.4), AcOH (1.5), MeOH, 20°C, 2 ч	**105g**	87	>99:1
10	**104e**	S	$(CH_2)_3$		$(CH_2)_3$		Et	$NaBH_3CN$ (1.5), EtCHO (6.1), AcOH (1.5), MeOH, 20°C, 2 ч	**105h**	95	>99:1
11	**104e**	S	$(CH_2)_3$		$(CH_2)_3$		Ph	$NaBH_3CN$ (3.1), PhCHO (6.1), AcOH (3.1), MeOH, 20°C, 2 ч	**105i**	93	>99:1
12	**104f**[ж]	O	$(CH_2)_3$		$(CH_2)_3$		Et	$NaBH_3CN$ (1.5), EtCHO (6.2), AcOH (1.5), MeOH, 20°C, 2 ч	**105j**	68	99:1
13	**94h**[з]	S	Me	H	$(CH_2)_4$		Me	$NaBH_4$ (6.1), AcOH (65.4), ТГФ, 20°C, 24 ч	**105k**	85	–[и]
14	**94h**[з]	S	Me	H	$(CH_2)_4$		Et	$NaBH_4$ (6.1), EtCOOH (62.2), ТГФ, 20°C, 24 ч	**105l**	68	–[к]
15	**104h**[л]	S	Me	Me	$(CH_2)_4$		Et	$NaBH_3CN$ (1.5), EtCHO (6.0), AcOH (1.5), MeOH, 20°C, 2 ч	**105m**	96	>99:1
16	**64a**	O	Ph	H	H	Ph	Me	$NaBH_4$ (10.1), AcOH (208.4), ТГФ, 20°C, 24 ч	**105n**	94	2:98

[а] 100% конверсия исходного соединения.
[б] В скобках указано количество эквивалентов.
[в] Выход выделенного продукта.
[г] dr – соотношение *цис*/*транс* изомеров согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для выделенного технического продукта.
[д] Смесь (5*R**,5a*R**)- и (5*S**,5a*R**)-изомеров (92:8).
[е] Смесь (5*R**,6*R**,7*R**)- и (5*S**,6*R**,7*R**)-изомеров (91:9).
[ж] Смесь (6*R**,7*S**)- и (6*R**,7*R**)-изомеров (99:1).
[з] Смесь (5*R**,5a*R**)- и (5*S**,5a*R**)-изомеров (60:40).
[и] Смесь (5*R**,6*R**,7*R**)- и (5*S**,6*R**,7*R**)-изомеров (61:39).
[к] Смесь (5*R**,6*R**,7*R**)- и (5*S**,6*R**,7*R**)-изомеров (58:42).
[л] Смесь (6*R**,7*S**)- и (6*R**,7*R**)-изомеров (98:2).

В описанных условиях (ТГФ, 20°C, 24 ч) реакция дифенилтриазепина **64a** с $NaBH_4$ (5.9 эквив) в присутствии AcOH (63.4 эквив) не доходит до конца, выделенный технический продукт представляет собой смесь исходного триазепина и триазепана **105n** в соотношении 21:79. При увеличении количества $NaBH_4$ до 10 эквивалентов и AcOH до 108.3 эквивалентов реакция завершилась в течение 24 ч при комнатной температуре с образованием **105n** с выходом 94% (*Таблица 35*; строка 16). Отметим, что реакция протекает с высокой *транс*-стереоселективностью (*транс*/*цис* = 98:2). Увеличение диастереоселективности восстановления **64a** под действием $NaBH(OAc)_3$, который образуется in situ из $NaBH_4$ и AcOH, по сравнению с $NaBH_3CN$ (*транс*/*цис* = 82:18, *Таблица 34*) объясняется пространственными факторами, влияние которых сильнее в случае более объемного реагента (см. *Рисунок 10*).

Показано, что восстановление циклогексан-сочлененного триазепина **94h** [смесь (5*R**,5a*R**)- и (5*S**,5a*R**)-изомеров в соотношении 60:40] под действием $NaBH_4$ (6.1 эквив) в присутствии AcOH (65.4 эквив) или EtCOOH (62.2 эквив) в ТГФ (20°C, 24 ч) протекает полностью стереоселективно с образованием смесей (5*R**,6*R**,7*R**)- и (5*S**,6*R**,7*R**)-изомеров (*цис*-сочленение колец) триазепанов **105k,l** в соотношении 61:39 и 58:42, соответственно (*Таблица 35*; строки 13 и 14). Скорость реакции циклопентан-сочлененного триазепина **94d** значительно ниже по сравнению с **94h**. В оптимальных условиях соединение **94d** [смесь (5*R**,5a*R**)- и (5*S**,5a*R**)-изомеров в соотношении 92:8] взаимодействует с $NaBH_4$ (10 эквив) и AcOH (104 эквив) (ТГФ, 20°C, 24 ч) полностью стереоселективно, давая смесь (5*R**,6*R**,**105***R**)- и (5*S**,6*R**,7*R**)-изомеров **105g** в соотношении 91:9 с *цис*-сочленением колец (строка 8).

Альтернативный метод синтеза 1-алкилзамещенных 1,2,4-триазепан-3-тионов/онов **105** состоит в восстановительном алкилировании 1-незамещенных триазепанов **104** реакцией с альдегидом RCH=O и $NaBH_3CN$ в присутствии AcOH (*Таблица 35*). Соединения **104a,c,e,h** реагируют с алифатическими альдегидами (5.8-6.4 эквив), $NaBH_3CN$ (1.5-1.6 эквив) и AcOH (1.5 эквив) в MeOH при комнатной температуре в течение 2 ч с образованием соответствующих триазепанов **105b,c,g,h,j,m** с высокими выходами (*Таблица 35*; строки 3, 4, 9, 10, 12 и 15). В этих условиях соединения **104a,e** взаимодействуют с бензальдегидом (6.1 эквив), $NaBH_3CN$ (3.1-3.6 эквив) и AcOH (3.0-3.1 эквив) с образованием триазепанов **105d,i** с выходами 90 и 93%, соответственно (строки 5 и 11).

В целом двухстадийный метод синтеза 1-алкилзамещенных 1,2,4-триазепан-3-тионов/онов из триазепинов с выделением триазепанов **104** является более удобным. Например, соединение **105g** было получено из **94d** с общим выходом 82%, в то время как прямое восстановительное алкилирование **94d** с использованием системы $NaBH_4$/AcOH дало **105g** с выходом только 31%.

Структуры соединений **105a-n** подтверждены данными ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и элементного анализа. Относительные конфигурации **105g-n** определены на основании величин КССВ аналогично тому, как это было сделано для соединений **104**.

3.13. Синтез гетероциклов с использованием амидоалкилирующих реагентов, содержащих дополнительные функциональные группы

В предыдущих разделах описывалось использование в синтезах азотсодержащих гетероциклов (пиримидинов, 1,2,4-триазепинов, 14-членных гексаазамакроциклов и 1,3-оксазинов) амидоалкилирующих реагентов, полученных на основе амидов угольной кислоты и алифатических (включая хлораль и фтораль) или ароматических альдегидов. Синтез амидоалкилирующих реагентов с использованием альдегидов, содержащих дополнительные электрофильные или нуклеофильные центры (в явном или замаскированном виде) может создать предпосылки для последующих трансформаций продуктов амидоалкилирования с участием этих центров. В данном разделе излагается синтетическое использование амидоалкилирующих реагентов, полученных с участием α-азидоальдегидов, β-азидоальдегидов, α-галоальдегидов и α-бензоилоксиальдегидов.

3.13.1. Амидоалкилирующие реагенты на основе α-галогензамещенных альдегидов в синтезе фуранов и пирролов

Введение дополнительного электрофильного центра в амидоалкилирующие реагенты расширяет спектр реакций, в которые они могут вступать. Использование α-галогензамещенных альдегидов в трехкомпонентной конденсации позволяет получать амидоалкилирующие реагенты с двумя электрофильными центрами. Сульфоны **106a**,**b** синтезировали реакцией мочевины с 2-хлорэтаналем или 2-бромпропаналем и *n*-толуолсульфиновой кислотой (в соотношении 3:1:1) в H_2O при комнатной температуре в течение 15-16 ч с выходами 84-86% (*Схема 47*). Соединение **106b** было получено в виде смеси двух изомеров в соотношении 67:33.

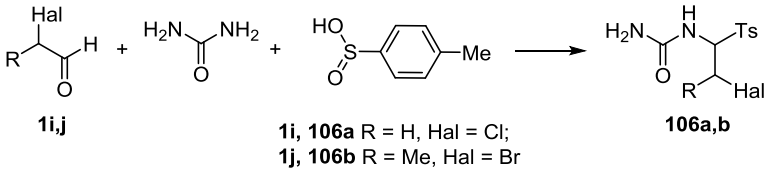
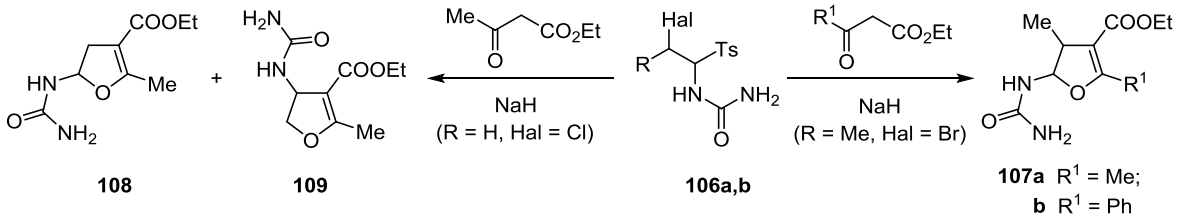


Схема 47

Мочевины **106a,b** имеют два электрофильных центра и поэтому могут реагировать с нуклеофилами с образованием продуктов замещения как атома галогена, так и тозильной группы. Сульфоны **106a**,**b** реагируют с Na-енолятами ацетоуксусного или бензоилуксусного эфира (2 эквив) в MeCN при комнатной температуре с образованием этил 5-уреидо-4,5-дигидрофуран-3-карбоксилатов **107a**,**b** с выходами 69-80% (*Схема 48*). В описанных условиях β-хлормочевина **106a** (Hal = Cl) взаимодействует с Na-енолятом ацетоуксусного эфира (2 эквив), давая смесь региоизомерных 5-уреидодигидрофурана **108** и 4-уреидодигидрофурана **109** в соотношении 80:20 с выходом 71%. Индивидуальный фуран **108** был получен кристаллизацией смеси из MeCN.

Отметим, что выходы дигидрофуранов **107-109** значительно снижались, если вместо двух эквивалентов енолятов использовался один эквивалент, но при этом других продуктов не образовывалось.



108 **109** **106a,b** **107a** R^1 = Me; **b** R^1 = Ph

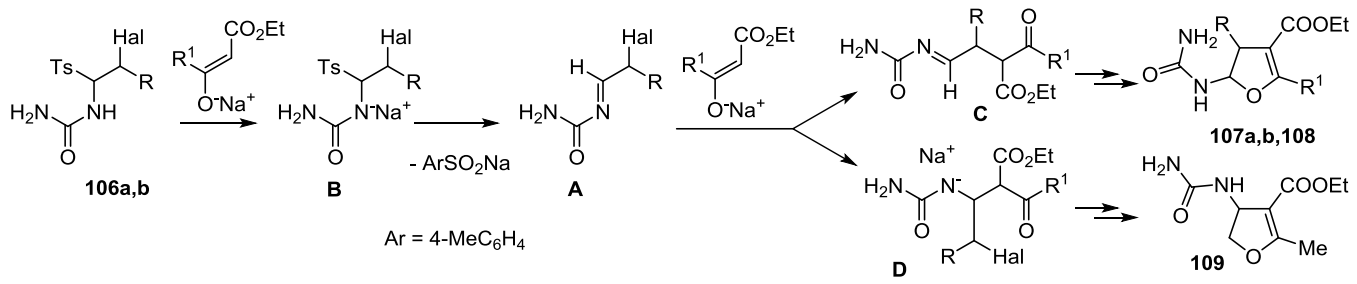
Схема 48

Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии дигидрофураны **107a,b** образуются с высокой диастереоселективностью. Соединение **107a** было получено в виде единственного *транс*-изомера, конфигурация которого установлена с использованием ^{1}H,^{1}H NOESY эксперимента. NOE наблюдались между 4-CH_3 и 5-H и между N-H и 4-H протонами. Соединение **107b** было получено в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 85:15. В этом случае отнесение было сделано на основании сравнения величин вицинальных КССВ между протонами 4-H и 5-H для *транс*-**107a** и главного изомера **107b**, равных 4.2 и 4.6 Гц, соответственно. Для минорного изомера **107b** эта величина составляет 8.6 Гц.

Структуры дигидрофуранов **107-109** однозначно установлены на основании данных ИК, ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, для *транс*-**107a** дополнительно использовались данные 2-D ЯМР спектроскопии (^{1}H,^{1}H-COSY, ^{1}H,^{13}C-HSQC, ^{1}H,^{13}C-HMBC). Наличие N,O-ацетального фрагмента в соединениях **107a**,**b** и **108** подтверждается значениями химических сдвигов протона 5-H (5.49-6.22 м.д.) и углерода $C_{(5)}$ (84.32-90.53 м.д.) в ДМСО-d_6. Смещение сигнала атома углерода $C_{(5)}$ (78.32 м.д.) в сильные поля и сигнала атома углерода $C_{(4)}$ (52.16 м.д.) в слабые поля, по сравнению с сигналами этих атомов в региоизомерном уреидофуране **108** (84.32 и 34.12 м.д., соответственно) в спектре ^{13}C ЯМР, свидетельствует о том, что в соединении **109** уреидный фрагмент находится при $C_{(4)}$. Характерной особенностью ^{1}H ЯМР спектров *транс*-**107a**, **108** и **109** является наличие дальних КССВ (^5J = 1.1-1.7 Гц) между протонами 2-CH_3 и 4-H (для *транс*-**107a** и **109**) и между протонами 2-CH_3 и каждым из 4-H протонов (для **108**).

Формально, соединения **107-108** могут получаться в результате нуклеофильного замещения атома галогена в мочевинах **106a**,**b** под действием енолятов β-оксоэфиров, за которым следует внутримолекулярное нуклеофильное замещение тозильной группы, но поскольку реакция **106a**,**b** с енолятами протекает в мягких условиях это представляется маловероятным. Одно из возможных объяснений образования дигидрофуранов **107-109** показано на *Схеме 49*. Принципиальной стадией этого механизма является реакция Na-енолятов β-оксоэфиров с α-галогенацилиминами **A**, получающимися в результате элиминирования сульфиновой кислоты из мочевин **106a**,**b** под действием основания (которым является енолят) по механизму E1cB (через анион **B**) [6-8, 372, 373]. Превращение мочевин **106a**,**b** в ацилимины **A** приводит к существенному возрастанию

электрофильности β-атома углерода. α-Галогенацилимины **A** далее реагируют с енолятом преимущественно с образованием продуктов нуклеофильного замещения атома галогена, ацилиминов **C**. Продукты нуклеофильного присоединения к двойной связи C=N ацилиминов **A**, соединения **D**, образуются в некоторой степени только с мочевиной **106**, которая имеет относительно плохую уходящую группу – атом хлора. Согласно этому механизму, для полного превращения **106a**,**b** необходимо использование двух эквивалентов енолята, что согласуется с полученными экспериментальными данными.



Схеме 49

Интересной структурной особенностью полученных 5-уреидо-4,5-дигидрофуранов **107a**,**b** и **108** является их способность переходить в ациклические изомерные формы **C** (*Схема 49*). Постепенное превращение *транс*-**107a** в *цис*-**107a**, наблюдалось при периодической регистрации спектров ^{1}H ЯМР раствора *транс*-**107a** в ДМСО-d_6. Молярные отношения *цис*- к *транс*-**107a** после 3, 31 и 55 дней выдерживания были 2:98, 6:94 и 10:90, соответственно, сигналы ациклической формы обнаружить не удалось из-за ее низкой концентрации.

При кипячении дигидрофуранов *транс*-**107a** и **108** в EtOH в присутствии TsOH они превращаются в *N*-карбамоилпирролы **110a**,**b** с выходами 69-87% (*Схема 50*).

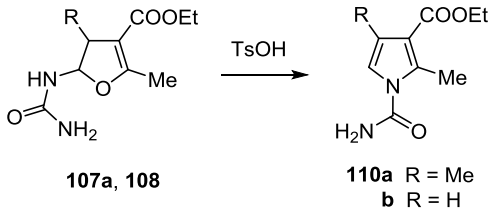


Схема 50

Эта реакция идет через промежуточное образование ациклических форм **D** с последующей рециклизацией в **110a**,**b** (*Схема 51*).

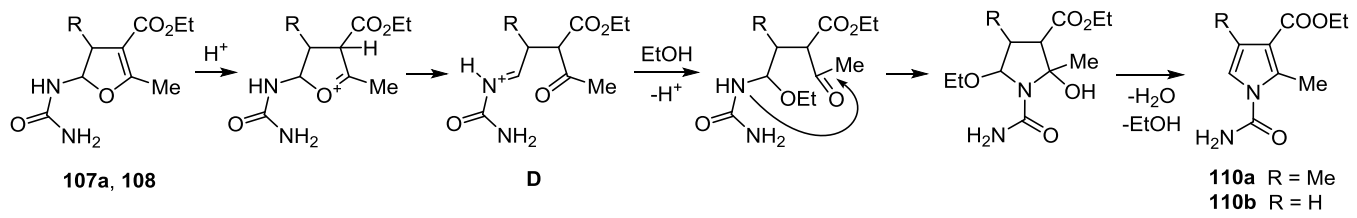


Схема 51

Таким образом показано, что в β-галоген-α-тозилзамещенных *N*-алкилмочевинах под действием Na-енолятов β-оксоэфиров преимущественно протекает нуклеофильное замещение атома галогена в промежуточно образующихся α-галогенацилиминах. В результате получаются 5-уреидо-4,5-дигидрофуран-3-карбоксилаты, которые являются редкими представителями 3-ацил-замещенных 4,5-дигидрофуранов, имеющих связь $C_{(5)}$-N [483-488]. Полученные 5-уреидо-4,5-дигидрофураны в кислых условиях рециклизуются в этил *N*-карбамоил-1*H*-пиррол-3-карбоксилаты.

3.13.2. Амидоалкилирующие реагенты на основе β-азидоальдегидов в синтезе пиридо[4,3-*d*]пиримидинов

Амидоалкилирующие реагенты, содержащие азидную группу в боковой цепи, могут быть не только электрофилами, но и *N*-нуклеофилами после преобразования азидной группы, например с использованием реакции Штаудингера. В настоящем разделе описывается использование амидоалкилирующих реагентов на основе β-азидоальдегидов в синтезе пиридо[4,3-*d*]пиримидинов.

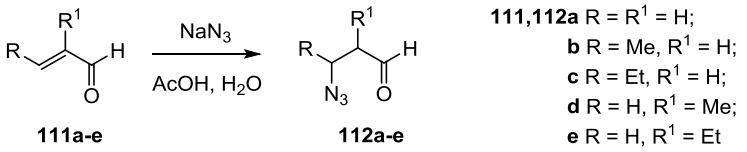
Пиридопиримидины являются объектами интенсивных исследований, поскольку обладают различными фармакологическими свойствами. Среди них пиридо[4,3-*d*]пиримидины остаются наименее изученными, несмотря на то, что для этих соединений найден ряд интересных биологических свойств. Например, они проявляют ингибиторную активность рецепторов тирозин киназы и дигидрофолат редуктазы. Эти соединения обладают антиоксидантными, антиопухолевыми, антиязвенными, антибактериальными и пестицидным свойствами. Известные методы получения пиридо[4,3-*d*]пиримидинов в основном основаны на использовании пиридинов или пиримидинов в качестве исходных соединений с последующей модификацией и замыканием второго цикла. Однако, последовательность реакций Штаудингера и внутримолекулярной реакции аза-Виттига [454, 455, 489-493], являющаяся мощным инструментом создания азотсодержащих гетероциклов, до сих пор не применялась для конструирования скелета пиридо[4,3-*d*]пиримидинов.

С использованием реакции амидоалкилирования енолятов функционализированных кетонов α-тозилзамещенными *N*-алкилмочевинами мы получили различные 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-оны, в том числе 5-ацилзамещенные, которые служат исходными соединениями для синтеза различных пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-онов реакцией Штаудингера/аза-Виттига.

Амидоалкилирующие реагенты были получены на основе 3-азидоальдегидов. Известные методы синтеза 3-азидоальдегидов включают окисление 3-азидоспиртов [494-496], восстановление 3-азидоэфиров [497], реакцию 3-тозилоксиальдегидов с NaN_3 [498] и присоединение HN_3 к α,β-ненасыщенным альдегидам [452, 453, 499-501]. Согласно всем этим методам 3-азидоальдегиды были получены в количествах менее 1 г и в основном использовались в дальнейших реакциях без очистки, так как имелись опасения относительно их взрывоопасности. Поэтому нам необходимо было разработать способ получения чистых 3-азидоальдегидов в

препаративном количестве. Наиболее перспективной с этой точки зрения является реакция NaN_3 с α,β-ненасыщенными альдегидами **1a-e** в водной AcOH.

3-Азидопропаналь (**112a**) был получен добавлением водного раствора NaN_3 (1.5 эквив) к охлажденному раствору (-12°C) акролеина в уксусной кислоте (*Схема 52*). Продукт выделяли из реакционной массы экстракцией Et_2O с последующей нейтрализацией экстракта водным Na_2CO_3, сушкой и удалением растворителя в вакууме. Соединение **112a** было получено в виде желтоватого масла с выходом 62%. Полностью удалить следы растворителя из продукта и добиться постоянной массы при отгонке растворителя из экстракта оказалось невозможно из-за его высокой летучести. Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии, продукт всегда содержал небольшое количество эфира. После быстрой перегонки технического азидоальдегида **112a** (48-59 °C/15-20 mmHg) со сбором основной фракции в приемник, охлаждаемый ледяной баней, соединение **112a** было получено в виде прозрачной жидкости (53% в расчете на акролеин). Перегнанный альдегид **112a** оказался очень неустойчивым и начал разлагаться уже в колбе приемнике в ходе перегонки, при этом наблюдалось неинтенсивное выделение газа (предположительно HN_3) в основной фракции и небольшое падение вакуума. Поэтому 3-азидопропаналь (**112a**) использовали немедленно после перегонки. Через 2 ч хранения под аргоном при -18°C перегнанный **112a** превратился в темно-коричневую жидкость, из которой интенсивно выделялся газ. В спектрах ^{1}H и ^{13}C ЯМР соединения **112a** в $CDCl_3$ (30 мин после перегонки) наблюдались сигналы трех веществ: азидопропаналя **112a**, акролеина **111a** и соединения, не имевшего карбонильной группы, структуру которого мы определили как 1,3-диазидопропан-1-ол (**120**) в соотношении 86:4:10. На основании этих данных мы предполагаем, что самопроизвольное разложение азидоальдегида **112a** в растворе $CDCl_3$ включает медленное отщепление HN_3 с последующим присоединением к карбонильной группе азидоальдегида **112a** с образованием соединения **120**. Отметим, что имеются опубликованные данные о присоединении HN_3 к альдегидам с образованием α-азидоспиртов [502].



111a-e **112a-e**

Схема 52

Согласно изложенному методу были получены другие 3-азидоальдегидов **112b-e**. Установлено, что скорость реакции кротонового альдегида (**111b**) с NaN_3 (1.5 эквив) в водной AcOH ниже, по сравнению с акролеином. Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии в образце реакционной массы в D_2O наблюдалась 72% конверсия через 4.25 ч после начала реакции при -12°C. Увеличение температуры реакции привело к увеличению скорости; 83% конверсия была достигнута через 55 мин при 0°C и 93% – через 1.5 ч при 25°C. После обработки реакционной массы, аналогичной описанной для 3-азидопропаналя, был получен практически чистый азид **112b**, содержащий всего 3% исходного альдегида. Реакция присоединения HN_3 к альдегидам

112b-e была изучена с использованием ^{1}H ЯМР спектроскопии с целью достижения максимальной конверсии исходного альдегида. Из реакционной массы отбирали пробы, проводили экстракцию с последующей нейтрализацией, растворитель отгоняли и регистрировали ^{1}H ЯМР спектр остатка. Некоторые из полученных данных представлены в *Таблице 36.*

Таблица 36. Изучение реакции альдегидов **111b-e** с NaN_3 в водной AcOH при 25 °C.

№	Исходное соед-е	**111**/NaN_3[а]	Продукт	Мольное отношение **112**/**111**[б] после:			
				1 ч	2 ч	3 ч	обработки
1	**111b**	1:1.5	**112b**	92:8	92:8	92:8	97:3
2	**111b**	1:2.5	**112b**	96:4	96:4	96:4	98:2
3	**111c**	1:1.5	**112c**	-	90:10	92:8	94:6
4	**111d**	1:2.5	**112d**	74:26	87:13	-	98:2
5	**111e**	1:2.5	**112e**	69:31	84:16	-	95:5

[а] Мольное отношение.
[б] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для образцов реакционных масс, отобранных через 1, 2, 3 ч после начала реакции (строки 1, 2, 4, 5 - экстракты в $CDCl_3$; строка 3 – раствор в D_2O) и для выделенных технических продуктов (в $CDCl_3$).

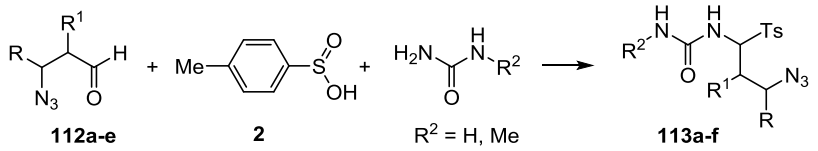
Из данных, приведенных в *Таблице 36*, видно, что присоединение HN_3 к кротоновому альдегиду (**111b**) протекает быстро (< 1 ч) при комнатной температуре с образованием равновесной смеси **112b** и **111b** в соотношении 92:8 (строка 1). Бóльший избыток NaN_3 сдвигает это равновесие в сторону **112b** в незначительной степени (строка 2). Скорость присоединения HN_3 к пент-2-еналю (**111c**) значительно снижается по сравнению с кротоновым альдегидом (**111b**) (строка 1 vs строка 3). α-Алкилзамещенные альдегиды **111d,e** реагируют значительно медленнее по сравнению с альдегидами **111a-c** даже при увеличении количества NaN_3 до 2.5 эквивалентов (строки 4, 5).

Основываясь на полученных данных, мы разработали простую методику синтеза азидоальдегидов **112b-e** в препаративных количествах. Согласно этой методике к раствору альдегида **111b-e** в AcOH добавляют водный раствор NaN_3 (1.5-2.5 эквив) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2-4 ч, после окончания реакции продукт экстрагируют и перегоняют, в результате получают азидоальдегиды **112b-e** с выходами 51-71%. В отличие от азида **112a** соединения **112b-e** устойчивы в процессе перегонки, но медленно разлагаются при хранении при комнатной температуре (скорость разложения в растворе в $CDCl_3$ снижается). Устойчивость азидов **112b-e**, особенно в растворе в $CDCl_3$, значительно возрастает при хранении при -18 °C.

Амидоалкилирующие реагенты, *N*-[(3-азидо-1-тозил)алк-1-ил)]мочевины **113a-f**, были получены реакцией свежеперегнанных азидоальдегидов **112a-e** (1 эквив) с *n*-толуолсульфиновой кислотой (1 эквив) и мочевиной (R^2 = H; 5 эквив) или *N*-метилмочевиной (R^2 = Me; 1.5 эквив).

Оптимизированные условия синтеза сульфонов **113a-f** и их выходы приведены в *Таблице 37*.

Таблица 37. Синтез сульфонов **113a-f**.



112a-e **2** R^2 = H, Me **113a-f**

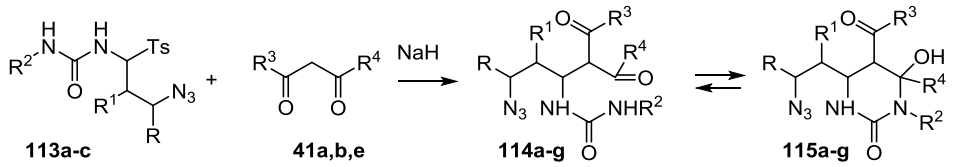
№	**112**	Условия реакции[а]	R	R^1	R^2	Продукт	Выход, (%)[б]	Соотн. изомеров[в]
1	**112a**	H_2O, 24 ч	H	H	H	**113a**	84	-
2	**112a**	H_2O, 24 ч	H	H	Me	**113b**	90	-
3	**112b**	25% водная HCOOH, 8 ч	Me	H	H	**113c**	92	55:45
4	**112c**	30% водный EtOH, 16 ч	Et	H	H	**113d**	92	58:42
5	**112d**	30% водный EtOH, 19 ч	H	Me	H	**113e**	79	82:18
6	**112e**	30% водный EtOH, 18 ч	H	Et	H	**113f**	83	63:37

[а] Комнатная температура.
[б] Выход выделенного продукта.
[в] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.

Сульфоны **113a** и **113b** были получены с выходами 84 и 90%, соответственно, конденсацией 3-азидопропаналя (**112a**), сульфиновой кислоты **2** и мочевины или *N*-метилмочевины в H_2O при комнатной температуре в течение 24 ч (строки 1 и 2). В описанных условиях в результате взаимодействия других азидоальдегидов **112b-e** с сульфиновой кислотой и мочевиной из реакционной массы выделялись масла, которые согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии представляли собой сложные смеси ожидаемых мочевин **113c-f** и большого количества побочных продуктов. Сульфон **113c** был получен с выходом 92% последовательным добавлением кислоты **2** и мочевины (5 эквив) к раствору 3-азидобутаналя (**112b**) в 25% водной HCOOH (строка 3). В водной HCOOH (в различных концентрациях) реакция альдегидов **112c-e** с кислотой **2** и мочевиной идет с образованием большого количества побочных продуктов вместе с целевыми сульфонами. При использовании 30% водного EtOH в качестве растворителя из азидов **112c-e**, кислоты **2** и мочевины тозилмочевины **113d-f** были получены с выходами 79-92% (строки 4-6). Подчеркнем, что в оптимизированных условиях (*Таблица 37*) сульфоны **113a-f** выпадали из реакционной массы в виде белых осадков и были выделены фильтрованием с чистотой >95% согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов. Далее на стадии амидоалкилирования они использовались без дополнительной очистки. Соединения **113c-f** были получены в виде смеси двух диастереомеров (*Таблица 37*).

Сульфоны **113a-c** реагируют с Na-енолятами ацетилацетона (**41a**) или бензоилацетона (**41e**) в MeCN или дибензоилметана (**41b**) в ТГФ при комнатной температуре (Таблица 38). Еноляты были получены действием NaH на соответствующие CH-кислоты **41a,b,e**

Таблица 38. Реакция азидоалкилмочевин **113a-c** с 1,3-дикетонами **41a,b,e** в присутствии NaH при комнатной температуре.



№	Суль-фон	Условия реакции[а]	R	R^1	R^2	R^3	R^4	Про-дукт	Выход, (%)[б]	Соотн. изомеров[в]
1	**113a**	NaH (1.10), **41a** (1.11), MeCN, 7.75 ч	H	H	H	Me	Me	**115a**	75	100[d]
2	**113a**	NaH (1.00), **41e** (1.02), MeCN, 8.33 ч	H	H	H	Ph	Me	**114b**	79	52:48
3	**113a**	NaH (1.05), **41b** (1.01), ТГФ, 8 ч	H	H	H	Ph	Ph	**114c**	90	-
4	**113b**	NaH (1.00), **41a** (1.02), MeCN, 8 ч	H	H	Me	Me	Me	**114d**	54	-
5	**113b**	NaH (1.02), **41e** (1.05), MeCN, 8.25 ч	H	H	Me	Ph	Me	**114e**	82	59:41
6	**113b**	NaH (1.05), **41b** (1.00), ТГФ, 8.08 ч	H	H	Me	Ph	Ph	**114f**	91	-
7	**113c**	NaH (1.01), **41e** (1.02), MeCN, 8 ч	Me	H	H	Ph	Me	**114g**	75	27:28:19:26

[а] В скобках указано количество эквивалентов.
[б] Выход выделенного продукта.
[в] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.
[г] (4*R**,5*R**,6*R**)-изомер.

Реакция сульфона **113a** с Na-енолятом ацетилацетона завершается в течение 7 ч 45 мин с образованием 3-оксоалкилмочевины **114a**, которая полностью в условиях реакции циклизуется в гидроксипиримидин **115a**. Соединение **115a** было выделено с выходом 75% в виде единственного изомера (*Таблица 38*; строка 1). Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии (раствор ДМСО-d_6) этот изомер имеет (4*R**,5*R**,6*R**)-конфигурацию с экваториальной ориентацией заместителей при атомах $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$ ($^3J_{5\text{-H},6\text{-H}}$ = 11.7, $^3J_{N(1)H,6\text{-H}} \approx 0$ Гц) и аксиальной ориентацией гидроксильной группы ($^4J_{5\text{-H,OH}}$ = 0.7 Гц). Циклизация оксоалкилмочевин **114b-g**, образующихся в реакции сульфона **113a** с енолятами дибензоилметана или бензоилацетона и сульфонов **113b,c** с енолятами **41a,b,e**, не происходит (строки 2-7). Выделение продуктов **115a**, **114b-g** после отгонки растворителя в вакууме, осуществляли обработкой остатка насыщенным водным раствором

$NaHCO_3$ с последующим фильтрованием полученных осадков, при этом чистота технических продуктов была не ниже 95% (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). Из-за относительно хорошей растворимости в H_2O соединение **114d** было получено с умеренным выходом (54%). Отметим, что мочевина **114d** не извлекается из маточника, остающегося после фильтрования и промывания осадка, с использованием экстракции ($CHCl_3$). Соединения **114b,e,g** образовывались с низкой диастереоселективностью и были выделены в виде смесей изомеров (строки 2, 5, 7).

Продукты реакции между сульфоном **113e** и Na-енолятом **41e** (MeCN, 8 ч) или сульфоном **113a** и Na-енолятом **41f** (ТГФ, 8 ч) после отгонки растворителя и обработки насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ представляли собой масла, кристаллизации которых добиться не удалось. Поэтому в большинстве случаев образовавшиеся оксоалкилмочевины подвергали гетероциклизации-дегидратации под действием TsOH без выделения из реакционных масс, полученных после завершения реакции амидоалкилирования.

Тетрагидропиримидины **116a-p** синтезировали двумя альтернативными способами (*Схема 53*). Первый способ основан на кислотно-катализируемой дегидратации выделенных пиримидина **115a** или гетероциклизации-дегидратации мочевин **114b**,**c**,**g**. Дегидратация **115a** протекает при кипячении в EtOH в течение 1 ч под действием TsOH (0.19 эквив) с образованием пиримидина **116a** с выходом 77% (*Таблица 39*; строка 1), при использовании MeCN вместо EtOH выход соединения **116a** снижается до 63%. Аналогично при кипячении в EtOH из оксоалкилмочевин **114b** и **114g** были получены пиримидины **116f** и **116g** с высокими выходами (строки 7 и 8).

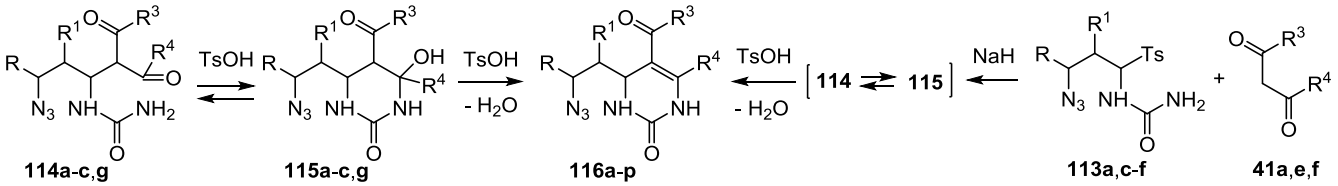


Схема 53

Из-за пониженной электрофильности карбонильной группы для завершения гетероциклизации-дегидратации дибензоилметанового производного **114c** потребовалось увеличение времени кипячения (MeCN или EtOH) и количества катализатора. При этом образование пиримидина **116k** в значительной мере сопровождалось побочными реакциями. После кипячения мочевины **114c** в EtOH в присутствии TsOH (1.01 эквив) в течение 2 ч 15 мин целевой продукт **116k** был выделен с выходом 21% с использованием колоночной хроматография на силикагеле (строка 12). При хроматографическом разделении технической смеси в качестве одного из побочных продуктов был выделен дибензоилметан (с выходом 30%).

Второй метод синтеза тетрагидропиримидинов **116a-e,h-j,l-p** основан на реакции сульфонов **113a,c-f** с Na-енолятами **41a,e,f** в ТГФ (20°C, 8-8.17 ч), после завершения которой в реакционную массу добавляют TsOH (1.30-1.43 эквив) и кипятят в течение 1.5-3.17 ч, без выделения промежуточно образующихся оксоалкилмочевин (*Таблица 39*; строки 2-6, 9-11, 13-17). Завершение дегидратации контролировалось с помощью ТСХ.

Таблица 39. Синтез 5-ацил-4-(β-азидоалкил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов **116a-p**.

№	Исходные соед-я	R	R^1	R^3	R^4	Условия реакции[а]	Продукт	Выход, (%)[б]	Соотн. изомеров[в]
1	**115a**	H	H	Me	Me	TsOH(0.19), EtOH, кипячение, 1 ч	**116a**	77	-
2	**113a**+ **41a**	H	H	Me	Me	1. **41a**(1.03), NaH (1.01), ТГФ, 20°C, 8 ч 2. TsOH(1.32), ТГФ, кипячение, 1.67 ч	**116a**	61	-
3	**113c**+ **41a**	Me	H	Me	Me	1. **41a**(1.04), NaH(1.01), ТГФ, 20°C, 8 ч 2. TsOH(1.32), ТГФ, кипячение, 1.92 ч	**116b**	47	86:14
4	**113d**+ **41a**	Et	H	Me	Me	1. **41a**(1.06), NaH(1.02), ТГФ, 20°C, 8 ч 2. TsOH(1.30), ТГФ, кипячение, 1.92 ч	**116c**	74	65:35
5	**113e**+ **41a**	H	Me	Me	Me	1. **41a**(1.06), NaH(1.02), ТГФ, 20°C, 8 ч 2. TsOH(1.30), ТГФ, кипячение, 1.92 ч	**116d**	63	56:44
6	**113f**+ **41a**	H	Et	Me	Me	1. **41a**(1.03), NaH(1.01), ТГФ, 20°C, 8 ч 2. TsOH(1.31), ТГФ, кипячение, 1.83 ч	**116e**	76	69:31
7	**114b**	H	H	Ph	Me	TsOH (0.20), EtOH, кипячение, 1 ч	**116f**	89	-
8	**114g**	Me	H	Ph	Me	TsOH (0.21), EtOH, кипячение, 45 мин	**116g**	88	55:45
9	**113d**+ **41e**	Et	H	Ph	Me	1. **41e**(1.02), NaH (1.01), ТГФ, 20°C, 8 ч 2. TsOH (1.31), ТГФ, кипячение, 1.5 ч	**116h**	82	55:45
10	**113e**+ **41e**	H	Me	Ph	Me	1. **41e**(1.06), NaH(1.03), ТГФ, 20°C, 8 ч 2. TsOH(1.30), ТГФ, кипячение, 1.58 ч	**116i**	79	50:50
11	**113f**+ **41e**	H	Et	Ph	Me	1. **41e**(1.02), NaH(1.01), ТГФ, 20°C, 8 ч 2. TsOH(1.30), ТГФ, кипячение, 1.83 ч	**116j**	73	67:33
12	**114c**	H	H	Ph	Ph	TsOH(1.01), EtOH, кипячение, 2.25 ч	**116k**	21	-
13	**113a**+ **41f**	H	H	Ph	CO_2Et	1. **41f**(1.03), NaH(1.01), ТГФ, 20°C, 8.17ч 2. TsOH(1.32), ТГФ, кипячение, 3.17 ч	**116l**	60	-
14	**113c**+ **41f**	Me	H	Ph	CO_2Et	1. **41f**(1.03), NaH(1.02), ТГФ, 20°C, 8 ч 2. TsOH(1.30), ТГФ, кипячение, 2.5 ч	**116m**	62	63:37
15	**113d**+ **41f**	Et	H	Ph	CO_2Et	1. **41f**(1.03), NaH(1.01), ТГФ, 20°C, 8 ч 2. TsOH(1.40), ТГФ, кипячение, 2.33 ч	**116n**	73	62:38
16	**113e**+ **41f**	H	Me	Ph	CO_2Et	1. **41f**(1.03), NaH(1.01), ТГФ, 20°C, 8 ч 2. TsOH(1.43), ТГФ, кипячение, 2.33 ч	**116o**	19	60:40
17	**113f**+ **41f**	H	Et	Ph	CO_2Et	1. **41f**(1.03), NaH(1.01), ТГФ, 20°C, 8 ч 2. TsOH(1.40), ТГФ, кипячение, 2.33 ч	**116p**	14	50:50

[а] В скобках указано количество эквивалентов реагента.
[б] Выход выделенного продукта.
[в] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.

После окончания реакции растворитель отгоняли в вакууме, остаток обрабатывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, выпавшие осадки отфильтровывали и получали тетрагидропиримидины **116**. В основном продукты были получены с умеренными или хорошими выходами (47-82%) за исключением соединений **116o,p**, выходы которых составили 19 и 14% после хроматографического выделения (*Таблица 39*; строки 16, 17). Отметим, что выход пиримидина **116a** (61%) при получении из сульфона **113a** практически не отличается от суммарного выхода на две стадии (58%) (строка 2 vs строка 1).

Внутримолекулярная реакция Штаудингера/аза-Виттига в 5-ацил-4-(β-азидоалкил)-пиримидинах **116**, протекающая под действием PPh_3, является завершающей стадией синтеза пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-онов **117** (*Схема 54*).

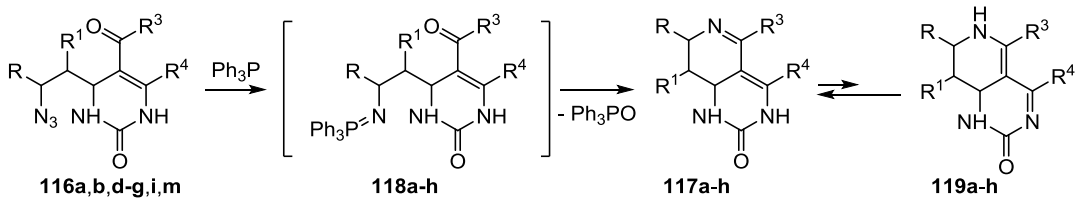


Схема 54

Влияние природы растворителя (ТГФ, MeCN, 1,4-диоксан) на реакцию пиримидина **116a** с PPh_3 (1.1 эквив) при кипячении в течение 1.5 ч было изучено с использованием ^{1}H ЯМР спектроскопии. После окончания реакции растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в ДМСО-d_6 и регистрировали его спектр. Во всех случаях сигналов исходного пиримидина не наблюдалось, а ожидаемый пиридопиримидин **117a** образовывался в качестве основного гетероциклического продукта. Однако, при проведении реакции в ТГФ, в спектре упаренной реакционной массы кроме сигналов пиридопиримидина **117a** (45%) наблюдались сигналы еще двух соединений в соотношении 30:25, которые, по всей видимости, представляли собой промежуточные продукты взаимодействия пиримидина **116a** с PPh_3. Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии одним из этих соединений является иминофосфоран **118a** (30%). При проведении реакции в 1,4-диоксане эти интермедиаты отсутствовали, но вместе с целевым соединением **117a** образовывалось значительное количество неидентифицируемых побочных продуктов. Наилучший результат был получен при кипячении в MeCN, в результате чего была получена смесь пиридопиримидина **117a** и вышеописанных промежуточных продуктов в соотношении 83:13:4. При увеличении времени реакции до 6 ч, в спектре упаренной реакционной массы наблюдались только сигналы целевого продукта **117a**, а сигналы всех промежуточных продуктов полностью исчезли. Аналогично был изучен состав упаренной реакционной массы, образовавшейся в результате кипячения пиримидина **116f** с PPh_3 (1.1 эквив) в ТГФ в течение 6 ч. В ^{1}H ЯМР спектре сигналы исходного пиримидина отсутствовали, но никаких сигналов, принадлежащих бициклическому соединению **117e** не наблюдалось.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что стадией, определяющей скорость превращения пиримидинов **116** в бициклы **117**, является внутримолекулярная реакция

аза-Виттига, которая, в том числе, зависит от электрофильности карбонильной группы и от пространственного строения иминофосфоранов **118**.

Опираясь на данные, полученные в ходе предварительного изучения влияния растворителя на реакцию пиримидинов **116** с PPh_3, синтез пиридо[4,3-*d*]пиримидинов **117** проводили при кипячении в MeCN в течение 5.5-8 ч (*Таблица 40*).

Таблица 40. Синтез пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-онов **117a-h** реакцией 5-ацил-4-(β-азидоалкил)-пиримидинов **116a**,**b**,**d-g**,**i**,**m** с PPh_3.[а]

№	Исходное соединение[б]	R	R^1	R^3	R^4	Время, ч	Продукт	Выход, (%)[в]	Соотн. изомеров[г]
1	**116a**	H	H	Me	Me	5.5	**117a**	94	-
2	**116b** (86:14)	Me	H	Me	Me	7	**117b**	84	90:10
3	**116d** (56:44)	H	Me	Me	Me	6	**117c**	87	57:43
4	**116e** (69:31)	Et	H	Me	Me	6	**117d**	55	65:35
5	**116f**	H	H	Ph	Me	7	**117e**	95	-
6	**116g** (55:45)	Me	H	Ph	Me	8	**117f**	96	54:46
7	**116i** (50:50)	H	Me	Ph	Me	6	**117g**	90	49:51
8	**116m** (67:37)	Me	H	Ph	CO_2Et	6	**117h**	26	100[д]

[а] Реакции проводились при кипячении в MeCN в присутствии 1.13-1.18 эквив. PPh_3.
[б] Использовались технические исходные вещества, в скобках указано соотношение изомеров.
[в] Выход выделенных продуктов.
[г] (7*R**,8a*S**)-**117**/(7*R**,8a*R**)-**117**, согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для выделенных технических продуктов.
[д] (7*R**,8a*S**)-изомер, после колоночной хроматографии.

После окончания реакции соединения **117a-c** выпали из реакционной массы в виде осадков и были выделены фильтрованием с выходами 84-94%. Соединения **117d-h** выделяли с использованием колоночной хроматографии. Замыкание пиридинового цикла в пиримидине **116m** протекало с образованием большого количества различных побочных продуктов (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии для упаренной реакционной массы), поэтому этил карбоксилат **117h** был получен с низким выходом (26%).

Из данных, приведенных в *Таблице 40*, видно, что соотношения изомеров в пиридо[4,3-*d*]-пиримидинах **117b-d,f,g** и в исходных пиримидинах **116b,d,e,g,i** примерно одинаковые. Исключением является соединение **117h**, которое было выделено в виде единственного изомера. Мы предполагаем, что интермедиат **118h**, образующийся из главного изомера **116h**, во внутримолекулярную реакцию аза-Виттига не вступает.

Структура полученных пиридопиримидинов была установлена на основании данных ЯМР спектроскопии. Такие гетероциклы могут существовать в виде двух таутомерных форм, 1,2,3,7,8,8a-гексагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-онов **117** или 1,2,6,7,8,8a-гексагидропиридо[4,3-

d]пиримидин-2-онов **119** (*Схема 54*); другие таутомерные формы являются намного менее устойчивыми по сравнению со **117** и **119**. Величины химических сдвигов двух NH протонов (6.88-7.21 и 8.39-8.76 м.д.) в растворе в ДМСО-d_6 свидетельствуют о том, что оба эти протона связаны с уреидными атомами азота. Следовательно, пиридопиримидины в растворах в ДМСО-d_6 преимущественно существуют в форме таутомера **117**. Этот вывод так же подтверждается большой величиной КССВ между протонами 7-H_A и 7-H_B в **117a,c,e,g** (14.8-17.9 Гц), которая характеризует протоны, находящиеся в α-положении к двойной связи. Структуры **117a-h** подтверждаются также отсутствием КССВ между NH протонами и 7-H протоном(протонами); в случае таутомеров **119a-h** это взаимодействие должно было бы наблюдаться.

Отметим, что сигнал $N_{(3)}H$ протона (8.39-8.76 м.д.) в спектре ^{1}H ЯМР соединений **117a-h** появляется в виде необычно уширенного синглета, а в спектре ^{13}C ЯМР этих соединений (за исключением **117h**) имеется значительное уширение сигнала атома $C_{(4)}$ (135.7-138.5 м.д.). Эти особенности ЯМР спектров можно объяснить равновесием между таутомерными формами **117** и **119**. DFT расчеты в базисе B3LYP/6-311+G(d,p) для пиридопиримидинов **117a,e** и **119a,e** в газовой фазе и в растворе ДМСО с использованием PCM модели показали, что в газовой фазе таутомеры **117a,e** намного более стабильны по сравнению с **119a,e** (6.94-10.23 ккал/моль). Однако, разница в энергиях для **117a,e** и **119a,e**, рассчитанная для раствора в ДМСО, оказалась незначительной (0.27-0.79 ккал/моль), следовательно, в растворе в ДМСО таутомеры **117a,e** и **119a,e** могут находиться в равновесии с небольшим преобладанием формы **117a**,**e**.

Большие величины двух вицинальных КССВ (7.3-11.9 Гц) между протонами 7-H, 8-H и 8a-H в главном изомере соединений **117b-d,f,h** и минорном **117g** свидетельствуют о том, что о тетрагидропиримидиновый цикл в них имеет конформацию с псевдоаксиальной ориентацией протона 8a-H и псевдоэкваториальной ориентацией алкильной группы при $C_{(7)}$ (для **117b,d,f,h**) или $C_{(8)}$ (для **117c,g**), следовательно, эти диастереомеры имеют (7*R**,8a*S**)-конфигурацию, а минорные изомеры **117b-d,f** и главный изомер **117g** − (7*R**,8a*R**)-конфигурацию.

Таким образом, нами разработан общий четырехстадийный метод получения 1,2,3,7,8,8a-гексагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-онов из 5-ацил-4-(β-азидоалкил)-1,2,3,4-тетрагидро-пиримидин-2-онов с использованием последовательности реакций Штаудингера и внутримолекулярной реакции аза-Виттига, протекающей под действием PPh_3. Синтез исходных пиримидинов основан на амидоалкилировании енолятов дибензоилметана, бензоилацетона, ацетилацетона или этилового эфира 2,4-диоксо-4-фенилбутановой кислоты *N*-[(3-азидо-1-тозил)алкил]мочевинами, с последующей дегидратацией образующихся продуктов в присутствии TsOH. Отметим, что полученные гексагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-оны можно ароматизировать или восстановить с использованием известных реакций.

Нами также разработана удобная методика синтеза 3-азидоальдегидов реакцией α,β-ненасыщенных альдегидов с HN_3, образующейся при смешивании водного раствора NaN_3 и уксусной кислоты. Отметим, что этот способ позволяет получать азидоальдегиды в количестве порядка 10-15 г, что делает их легко доступными для препаративного использования.

3.13.3. Амидоалкилирующие реагенты на основе β-азидоальдегидов в синтезе производных пиридина

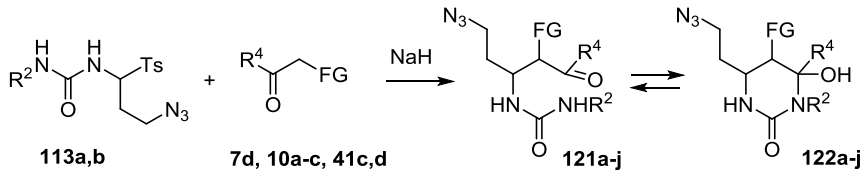
Реакция Штаудингера/аза-Виттига является удобным методом получения соединений пиридинового ряда из δ-азидокетонов, которые легко могут быть синтезированы амидоалкилированием енолятов α-функционализированных кетонов сульфонами **113a**,**b**, при этом полученные δ-азидокетоны имеют дополнительные функциональные группы, что расширяет их синтетический потенциал.

Пиридиновое кольцо и гидрированные производные пиридина встречаются во многих фармакологически активных природных соединениях, включая алкалоиды, витамины, ко-факторы и антибиотики. Пиридины, пиперидины, дигидро- и тетрагидропиридины нашли широкое применение в медицинской химии. Разработано множество эффективных методов синтеза пиридинов, в том числе гидрированных. Последовательность реакций Штаудингера и внутримолекулярной реакции аза-Виттига [454, 456, 457, 489-493] является удобным методом получения тетрагидропиридинов, которые легко можно восстановить в пиперидины [503-513], при этом в качестве исходных соединений используются δ-азидокетоны. Описанные методы их получения имеют ряд недостатков таких как, низкая доступность предшественников, многостадийность синтеза, жесткие условия реакций, низкие выходы, трудоемкость и др. Введение функциональной группы (например, Cl, OH, NHR, и др.) в β-положение дополнительно осложняет получение соответствующих δ-азидокетонов. Все это ограничивает применение вышеуказанного метода синтеза 4-функционально замещенных тетрагидропиридинов. Таким образом в контексте пиридинового синтеза разработка нового общего подхода к δ-азидокетонам, имеющим дополнительные функциональные группы в α- и β-положениях, является актуальной.

Как показано выше функционализированные δ-азидокетоны легко могут быть получены реакцией амидоалкилирования енолятов 1,3-дикетонов *N*-(γ-азидоалкил)мочевинами **113**. Синтезированные при этом продукты амидоалкилирования были использованы нами в синтезе пиридо[4,3-*d*]пиримидинов (см. раздел 3.13.2). Эти же амидоалкилирующие реагенты, а также реагенты, полученные из кетонов, содержащих в α-положении другие функциональные группы (например, группы COOR, SO_2R, SR и т.д.), можно использовать в синтезе функционально замещенных гидрированных или ароматических пиридинов.

Таким образом, реакцией сульфонов **113a,b** с Na-енолятами α-арилсульфонилзамещенных кетонов **10a-c** в сухом MeCN при комнатной температуре в течение 8 ч с хорошим выходами (84-93%) были получены соответствующие оксоалкилмочевины **121a-e** в виде смесей двух изомеров (*Таблица 41*; строки 1-5). В аналогичных условиях с умеренным выходом (46%) образовывалась оксоалкилмочевина **121f** (FG = SPh) из сульфона **113b** и енолята фенилтиоацетофенона **7d** в ТГФ (строка 6).

Таблица 41. Синтез δ-азидокетонов **121a-j** реакцией сульфонов **113a,b** с Na-енолятами α-функционализированных кетонов **7d**, **10a-c**, **41c,d**.[а]



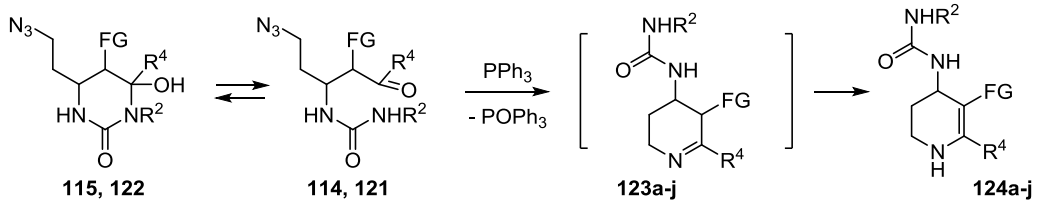
№	Суль-фон	Условия реакции[б]	R^2	R^4	FG	Про-дукт	Вы-ход, %	Соотн. изоме-ров
1	**113a**	NaH (1.00), **10b** (1.00), MeCN, 8 ч	H	Ph	Ts	**121a**	93	54:46
2	**113b**	NaH (1.01), **10b** (1.02), MeCN, 8 ч	Me	Ph	Ts	**121b**	92	57:43
3	**113a**	NaH (0.99), **10c** (0.99), MeCN, 8 ч	H	Me	SO_2Ph	**121c**	84	60:40
4	**113a**	NaH (0.99), **10a** (0.99), MeCN, 7.8 ч	H	Me	Ts	**121d**	84	68:32
5	**113b**	NaH (1.01), **10a** (1.03), MeCN, 8 ч	Me	Me	Ts	**121e**	86	57:43
6	**113b**	NaH (1.00), **7d** (1.01), ТГФ, 8 ч	Me	Ph	SPh	**121f**	46	57:43
7	**113a**	NaH (1.01), **41d** (1.03), MeCN, 8 ч	H	Ph	CO_2Et	**121g**	87	56:44
8	**113b**	NaH (1.00), **41d** (1.02), MeCN, 8 ч	Me	Ph	CO_2Et	**121h**	80	93:7
9	**113a**	NaH (1.10), **41c** (1.11), MeCN, 8 ч	H	Me	CO_2Et	**122i**	63	61:39
10	**113b**	NaH (1.01), **41c** (1.05), MeCN, 8 ч	Me	Me	CO_2Et	**121j**	54	47:53

[а] Реакции проводились при комнатной температуре.
[б] В скобках указано количество эквивалентов реагента.

Реакции сульфонов **113a,b** гладко протекают с Na-енолятами ацетоуксусного или бензоилуксусного эфиров (MeCN, 20°C) с образованием оксоалкилмочевин **121g-j**, при этом мочевина **121h** циклизуется в соответствующий гидроксипиримидин **122h** (*Таблица 41*; строки 7-10). Пиримидин **122h** был получен в виде смеси двух изомеров в соотношении 61:39, причем главный изомер имеет экваториальную ориентацию заместителей при атомах $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$ ($^3J_{5\text{-H},6\text{-H}}$ = 11.7, $^3J_{N(1)H,6\text{-H}} \sim 0$ Гц) и аксиальную ориентацию OH-группы (из-за наличия аномерного эффекта), а минорный изомер имеет экваториальную ориентацию заместителя при $C_{(6)}$ ($^3J_{N(1)H,6\text{-H}} \sim 0$ Гц) и аксиальные ориентации заместителя при $C_{(5)}$ ($^3J_{5\text{-H},6\text{-H}}$ = 4 Гц) и OH-группы. Таким образом, главный изомер **122i** имеет (4*R**,5*R**,6*R**)-конфигурацию, а минорный – (4*R**,5*S**,6*R**).

Оксоалкилмочевины **114d,f** и **121a-e,g** и гидроксипиримидины **115a** и **122i** под действием трифенилфосфина (1.00-1.19 эквив) в кипящем растворителе циклизуются в соответствующие 2,3,4,5-тетрагидропиридины **123a-j**, которые в результате имин-енаминового таутомерного сдвига превращаются в конечные 4-уреидо-1,2,3,4-тетрагидропиридины **124a-j** (*Таблица 42*). Следует отметить, что превращение гидроксипиримидинов **115a** и **122i** в тетрагидропиридины, очевидно, протекает через промежуточное образование соответствующих ациклических изомерных форм – оксоалкилимочевин **114a** и **121i**.

Таблица 42. Синтез тетрагидропиридинов **124a-j** из δ-азидокетонов **114** и **121**.



№	Исходное соед-е	Условия реакции[a]	R^2	R^4	FG	Продукт	Выход, %
1	**121a**	PPh_3(1.01), ТГФ, кипячение, 3 ч	H	Ph	Ts	**124a**	90
2	**121b**	PPh_3 (1.18), ТГФ, кипячение, 1.5 ч	Me	Ph	Ts	**124b**	50
3	**121c**	PPh_3 (1.00), ДМЭ, кипячение, 2 ч	H	Me	SO_2Ph	**124c**	82
4	**121d**	PPh_3 (1.04), ТГФ, кипячение, 1 ч	H	Me	Ts	**124d**	77
5	**121e**	PPh_3 (1.18), ТГФ, кипячение, 1.5 ч	Me	Me	Ts	**124e**	60
6	**115a**	PPh_3(1.01), ТГФ, кипячение, 2 ч	H	Me	Ac	**124f**	70
7	**114d**	PPh_3(1.18), ТГФ, кипячение, 1.5 ч	Me	Me	Ac	**124g**	89
8	**114f**	PPh_3(1.19), ТГФ, кипячение, 1.5 ч	H	Ph	Bz	**124h**	61
9	**121g**	PPh_3(1.19), ТГФ, кипячение, 1.5 ч	H	Ph	CO_2Et	**124i**	76
10	**122i**	PPh_3(1.02), MeCN, кипячение, 1 ч	H	Me	CO_2Et	**124j**	58

[a] В скобках указано количество эквивалентов реагента.

Выделение продуктов **124** из полученной в оптимизированных условиях реакционной массы состояло, главным образом, в удалении $POPh_3$ (и в некоторых случаях избытка PPh_3). Отметим, что использование колоночной хроматографии для этой цели невозможно, так как уреидогруппа отщепляется в процессе хроматографирования (так же как и в уреидопирролинах **134** и **135**, см. далее), поэтому необходимо было подобрать растворитель, промывание которым технического продукта привело бы к удалению $POPh_3$ и не сильно снижало выход целевого пиридина. В качестве такого растворителя для соединений **124a,d,g,i** использовался ТГФ (продукты выпадали из реакционной массы после завершения реакции и были отфильтрованы), для **124f** – смесь ТГФ-эфир 1:1 (продукт хорошо растворим в ТГФ, эфир добавляли для снижения растворимости), для **124j** – MeCN (реакцию проводили в MeCN, продукт выпадал из реакционной массы), для **124b,c,e,h** – этилацетат (вещества хорошо растворимы в ТГФ, промывание смесью эфир-ТГФ давало низкий выход продукта).

Большинство тетрагидропиридинов **124** было получено из соответствующих исходных соединений при кипячении в ТГФ в присутствии PPh_3 (*Таблица 42*; строки 1,2,4-9). Однако, в описанных условиях выделенный технический продукт (осадок, отфильтрованный из реакционной массы), полученный из мочевины **121c** (1.01 эквивалента PPh_3, 1.5 ч) содержал следы целевого пиридина **124c** (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). Этот результат является

неожиданным, так как в похожих условиях из близкого аналога **121d** пиридин **124d** был получен с выходом 77% (строка 4). Мы нашли, что циклизация мочевины **121c** в пиридин **124c** под действием PPh_3 гладко протекает при кипячении в 1,2-диметоксиэтане, в результате чего пиридин **124c** был получен с выходом 82% (строка 3).

Методом ^{1}H ЯМР спектроскопии были изучены составы реакционных масс, образующихся при действии PPh_3 на мочевину **121j** (FG = CO_2Et, R^2 = R^4 = Me). После окончания реакции растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в ДМСО-d_6 и регистрировали спектр ^{1}H ЯМР. В результате кипячения **121j** с PPh_3 (1.21 эквив) в MeCN в течение 1.5 ч образовывалась смесь пиридина и $P(O)Ph_3$, в аналогичных условиях при кипячении в ТГФ была получена сложная смесь продуктов, с содержанием пиридина не более 50 мол%. Отфильтрованный осадок, образовавшийся в реакции пиримидина **122i** с PPh_3 (1.10 эквив) в ТГФ (кипячение, 1 ч), представлял собой практически чистый пиридин, но выход продукта составил всего 22% (по аналогии с **121j** и **121g** мы предполагаем, что снижение выхода в основном обусловлено побочными реакциями). В 1,2-диметоксиэтане в описанных условиях из **122i** был получен технический продукт не содержащий соединения **124j** (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). При проведении реакции **122i** с PPh_3 в кипящем MeCN (строка 10) тетрагидропиридин **124j** был выделен с выходом 58% (относительно невысокий выход обусловлен растворимостью продукта в MeCN, а не образованием побочных продуктов). Состав реакционной массы, получившейся при кипячении мочевины **121g** (FG = CO_2Et, R^2 = H, R^4 = Ph) с PPh_3 в ТГФ (1.5 ч), был изучен методом ^{1}H ЯМР спектроскопии аналогично тому, как описано для **121j**. Установлено, что в результате реакции происходит образованием некоторого количества побочных продуктов, в процессе выделения пиридина **124i** (фильтрование осадка, выпавшего из реакционной массы) они полностью удаляются, выход **124i** при этом составляет 76%. Таким образом видно, что производные, имеющие сложноэфирную группу, независимо от того оксоалкилмочевина это (**121g,j**) или ее циклический изомер (**122i**), при кипячении в эфирных растворителях (ТГФ или 1,2-диметоксиэтан) в присутствии PPh_3 могут вступать в различные реакции, в том числе и с образованием соответствующих тетрагидропиридинов; при кипячении в MeCN побочные реакции практически не идут, однако выделение пиридинов осложняется их хорошей растворимостью в этом растворителе, что снижает выход продукта.

Отметим, что при действии PPh_3 (1 эквив) на производные бензоилацетона **114b,e** при кипячении в различных растворителях (ТГФ, 1,4-диоксан, MeCN) всегда получались смеси продуктов, образующихся с участием обеих карбонильных групп, в примерно равном соотношении (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии).

Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии (растворы в ДМСО-d_6), соединения **124a-j** существуют в конформации с псевдоаксиальной ориентацией уреидной группы.

Тетрагидропиридины **124** могут быть использованы в качестве исходных соединений для синтеза соответствующих пиридинов или пиперидинов, как нами показано на примере соединения **124a**. При обработке **124a** активированным MnO_2 в кипящем толуоле с выходом 64% был получен 3-тозил-2-фенилпиридин (**125**) в результате элиминирования мочевины с

последующей окислительной ароматизацией (*Схема 55*).

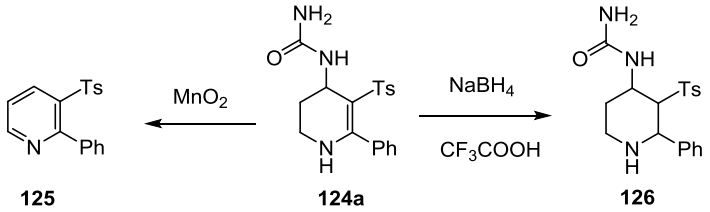


Схема 55

Структура пиридина **125** подтверждена данными ИК, ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, а также рентгеноструктурным анализом для монокристалла (*Рисунок 16*)*.

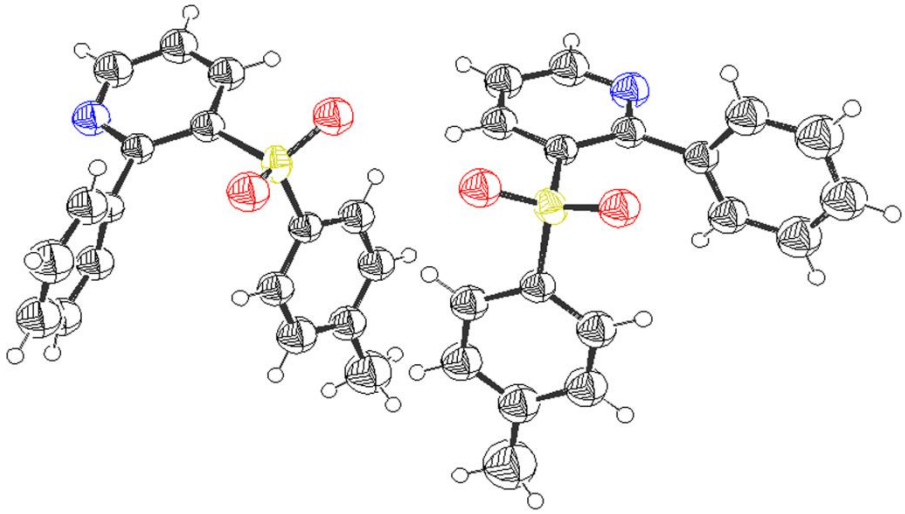


Рисунок 16. Молекулярная структура соединения **124** по данным РСА.

Восстановление соединения **124a** проводили с использованием системы $NaBH_4/CF_3COOH$ в ТГФ при комнатной температуре. Реакция протекает с высокой стереоселективностью с образованием 4-уреидопиперидина **126** в виде смеси трех изомеров в соотношении 70:25:5 с выходом 66%. Главный изомер был выделен в индивидуальном виде однократной кристаллизацией смеси из MeCN. Его конфигурация и конформация были определены с использованием данных ^{1}H ЯМР спектроскопии и ^{1}H,^{1}H NOESY. Аксиальная ориентация уреидного фрагмента и экваториальная ориентация фенильной группы подтверждаются наличием кросс пиков между NH протоном уреидного фрагмента и аксиальными протонами 2-H и 6-H в спектре ^{1}H,^{1}H NOESY. Низкие значения вицинальных КССВ между протонами 2-H, 3-H и 4-H ($^{3}J_{2\text{-H},3\text{-H}}$= 3.3, $^{3}J_{3\text{-H},4\text{-H}}$= 2.7 Гц) свидетельствуют об аксиальной ориентации тозильной группы. Таким образом, главный изомер пиридина **126** имеет (2*R**,3*R**,4*S**)-конфигурацию.

---

* Структура была определена Альбовым Д. В. (МГУ)

Таким образом показано, что реакция амидоалкилирования натриевых енолятов α-функционализированных кетонов легко доступными (тозилметил)мочевинами **113** может быть использована для получения δ-азидо-β-уреидокетонов или их циклических изомеров, из которых под действием PPh_3 образуются 4-уреидозамещенные 1,2,3,4-тетрагидропиридины. Последние восстанавливаются системой $NaBH_4/CF_3COOH$ в 3-функционально замещенные 4-уреидо-пиперидины, а под действием активированного MnO_2 ароматизируются с элиминированием мочевины, давая пиридины.

3.13.4. Амидоалкилирующие реагенты на основе α-азидоальдегидов в синтезе функционализированных производных пиррола

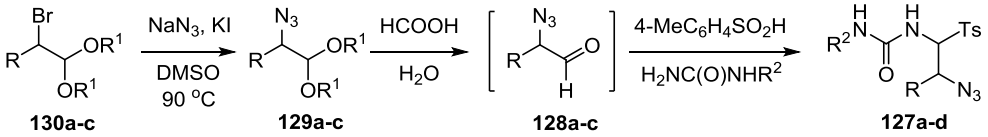
Циклизация γ-азидокетонов в условиях реакции Штаудингера/аза-Виттига является эффективным способом синтеза пирролинов, которые могут ароматизироваться с образованием пирролов. В качестве удобного метода получения исходных γ-азидокетонов была использована реакция амидоалкилирования енолятов α-функционализированных кетонов *N*-[(β-азидо-α-тозил)алкил]мочевинами.

Пиррольное кольцо встречается во многих биологически активных природных соединениях, включая геммы и хлорофиллы, желчные пигменты, алкалоиды, антибиотики, и др. Пирролы, в том числе 3-функционально замещенные, нашли широкое применение в медицине и сельском хозяйстве. Большинство методов синтеза пирролов основано на классических конденсациях, таких например реакция Ганча (конденсация α-галогенокетонов с 1,3-дикарбонильными соединениями и аминами) [514], реакция Пааля-Кнорра (цикло конденсация 1,4-дикетонов с аминами) [515, 516] или реакция Кнорра (конденсация α-аминокетонов с β-кетоэфирами или β-дикетонами) [517]. Так же были разработаны и другие способы получения пирролов. Последовательность реакций Штаудингера и внутримолекулярной реакции аза-Виттига является эффективным способом получения пирролинов, исходных соединений для синтеза пирролов [454, 457, 489-493, 518-528]. Этот метод основан на циклизации γ-азидокетонов, а его препаративность сильно зависит от их доступности. γ-Азидокетоны могут быть получены реакцией γ-галогенокетонов с NaN_3 [513, 518, 522, 523, 529], окислением γ-азидоспиртов [519, 524, 526, 530, 531], озонолизом γ-азидоалкенов [532], алкилированием енолятов кетонов β-азидоалкилгалогенидами [521, 527], альдольной конденсацией кетонов с α-азидокетонами [533-535], реакцией силиловых эфиров кетонов с ацеталями α-азидокетонов [534, 536, 537]. Недостатками этих методов являются низкая доступность исходных соединений, многостадийность синтеза, маленькие загрузки в реакциях, жесткие условия и длительное время реакций, низкие выходы, трудоемкие методики и др. Поэтому, разработка нового эффективного способа получения γ-азидокетонов, особенно имеющих функциональную группу в α- и β-положениях, является актуальной в контексте пиррольного синтеза.

γ-Азидокетоны с амидной группой в β-положении, которая существенно повышает их

синтетический потенциал, могут быть получены реакцией амидоалкилирования енолятов α-функционализированных кетонов *N*-(2-азидо-1-тозилалкил)мочевинами. Образующиеся оксоалкилмочевины являются исходными для синтеза пирролинов с использованием последовательности реакций Штаудингера и внутримолекулярной реакции аза-Виттига. Элиминирование уреидной группы в пирролинах дает 3-функционально замещенные пирролы.

Синтез исходных амидоалкилирующих реагентов, β-азидоалкилзамещенных мочевин **127a-d**, проводили с использованием ацеталей **129a-c**, так как известно, что соответствующие 2-азидоальдегиды неустойчивы [538]. Ацетали **129a-c** были получены согласно методике, описанной для **129a** [539], основанной на реакции бромацеталей **130a-c** с NaN_3 (1.5 эквив) в присутствии KI (0.1 эквив) в ДМСО при 90°C. Контроль завершения реакции с использованием ^{1}H ЯМР спектроскопии позволил сократить время реакции с 5 дней (литературные данные) до 46-88.5 ч и, как следствие, повысить выход продуктов. Технические ацетали **129a-c** впервые были очищены с использованием вакуумной перегонки, в ходе которой их разложения не наблюдалось. Соединения **129a-c** были выделены с высокой степенью чистоты и выходами 64-85%.



127a R = R^2 = H; **b** R = H, R^2 = Me; **c** R = Me, R^2 = H; **d** R = Et, R^2 = H.
128a R = H, **b** R = Me, **c** R = Et.
129,130 a R = H, R^1 = Et; **b** R = R^1 = Me; **c** R = Et, R^1 = Me.

Схема 56

Ацеталь **129a** (R = H) реагирует с *n*-толуолсульфиновой кислотой (**2**) и мочевиной в H_2O при 20°C с низкой скоростью. Через 5 дней выход сульфона **127a** составил 44% после обработки реакционной массы. Предположительно в описанных условиях гидролиз ацеталя **129a** в альдегид **128a** идет с низкой скоростью из-за плохой растворимости **129a** в H_2O и низкой кислотности соединения **2** (pKa 2.80 в воде при 25 °C [540]). В 80% водной HCOOH гидролиз ацеталя **129a** завершается при 20°C в течение 5.5 ч, далее к полученному раствору добавляли сульфиновую кислоту, мочевину и H_2O, после чего образовавшуюся реакционную массу перемешивали в течение 21 ч. В результате в описанных условиях сульфон **127a** выпадал из реакционной массы в виде осадка и был выделен фильтрованием с выходом 86% и чистотой не ниже 99% согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии. *N*-Метилзамещенный сульфон **127b** был получен аналогично из ацеталя **129a**, сульфиновой кислоты **2** и метилмочевины с выходом 88%. В описанных условиях скорость реакции диметилацеталя 2-азидопропаналя (**129b** R = Me) с кислотой **2** и мочевиной была существенно ниже − после обработки реакционной массы сульфон **127c** был выделен с выходом 18%, а экстракция маточника от фильтрования дала примерно 70% непрореагировавшего ацеталя **129b** (*Таблица 43*; строка 1). По всей видимости, снижение скорости гидролиза диметилацеталя 2-азидопропаналя (**129b** R = Me) по сравнению с ацеталем

129a (R = H) объясняется стерическими затруднениями, создаваемыми метильной группой в α-положении.

Таблица 43. Выход сульфона **127c** в зависимости от условий гидролиза ацеталя **129b**.

№	Условия гидролиза[a]		Выход **127c** (%)
	Температура, °C	Время, (ч)	
1	20	4	18
2	20	24	63
3	40	1.5	49
4	40	4	71
5	40	6	71

[a] Обработка ацеталя **129b** 80% водной HCOOH. Последующую трехкомпонентную конденсацию проводили как описано для сульфона **127a** (25% водная HCOOH, 20°C, 24 ч).

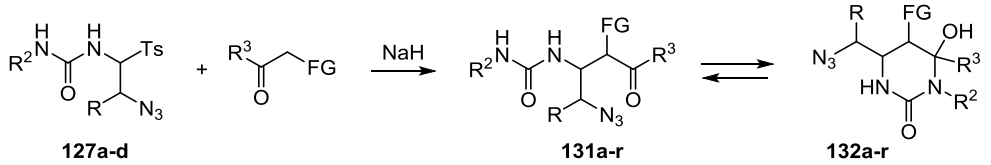
Увеличение продолжительности гидролиза до 24 ч при 20°C привело к увеличению выхода сульфона **127c** до 63% (строка 2). Согласно данным, приведенным в *Таблице 43*, оптимальными условиями синтеза сульфона **127c** являются гидролиз ацеталя **129b** в 80% водной HCOOH в течение 4 ч при температуре 40°C (водяная баня) с последующей конденсацией образовавшегося альдегида **128b** с мочевиной и сульфиновой кислотой **2** в 25% водной HCOOH при 20°C в течение 24 ч (строка 4). Увеличение времени гидролиза ацеталя **129b** при 40°C не сказалось на выходе продукта (строка 5). В условиях, оптимизированных для **127c**, сульфон **127d** был получен реакцией ацеталя **129c** с кислотой **2** и мочевиной с выходом 80%. Тозилметилмочевины **127c,d** образовывались в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 97:3 и 90:10, соответственно.

Оксоалкилмочевины **131** и/или их циклические формы, гидроксипиримидины **132**, синтезировали реакцией сульфонов **127a-d** с Na-енолятами α-функционализированных кетонов, полученными при взаимодействии соответствующих CH-кислот с NaH в сухом растворителе (MeCN или ТГФ). В *Таблице 44* показана зависимость выхода продукта и соотношения изомеров в нем в зависимости от условий реакции.

Прежде всего, мы направили наши усилия на синтез γ-азидокетонов **131**, имеющих арилсульфонил- или арилтиогруппу (FG = SO_2Ph, Ts, SPh), так как они являются исходными соединениями для получения пирролов с серосодержащим заместителем при атоме $C_{(3)}$, которые можно рассматривать как ценные соединения для дальнейшей функционализации, в частности, для региоселективного синтеза тетразамещенных пирролов [541].

Сульфоны **127a-d** реагируют с Na-енолятами α-арилсульфонилзамещенных кетонов **11a-d** с образованием γ-азидокетонов **131a,c-i** с выходами 60-98% в виде смесей диастереомеров (*Таблица 44*; строки 1, 3-14). Природа растворителя (строки 4, 9, 11, 13 vs строки 5, 10, 12, 14, соответственно) и время реакции (строка 6 vs строка 7) практически не влияют на диастереоселективность образования и выход конечных продуктов.

Таблица 44. Синтез γ-азидо-β-уреидокетонов **131** и/или их циклических форм **132**.



127a-d **131a-r** **132a-r**

№	Исход-ные соед-я	R	R^2	R^3	FG	Соотн. NaH/CH-кислота[а]	Условия реакции	Про-дукт(ы)	Вы-ход, (%)[б]	Соотн. диастерео-меров[в]
1	**127a**+**10c**	H	H	Me	SO_2Ph	1.00:1.02	MeCN, 8 ч, 20°C	**131a**	74	65:35
2	**127a**+**10a**	H	H	Me	Ts	1.00:1.01	MeCN, 8 ч, 20°C	**132b**	84	90:10
3	**127b**+**10a**	H	Me	Me	Ts	1.00:1.01	MeCN, 8 ч, 20°C	**131c**	84	63:37
4	**127c**+**10a**	Me	H	Me	Ts	1.00:1.01	ТГФ, 8 ч, 20°C	**131d**	61	62:20:14:4
5	**127c**+**10a**	Me	H	Me	Ts	1.00:1.00	MeCN, 8 ч, 20°C	**131d**	60	62:21:13:4
6	**127d**+**10a**	Et	H	Me	Ts	1.00:1.01	MeCN, 8 ч, 20°C	**131e**	71	69:19:9:3
7	**127d**+**10a**	Et	H	Me	Ts	1.00:1.02	MeCN, 24 ч, 20°C	**131e**	69	74:20:5:1
8	**127a**+**10d**	H	H	Ph	SO_2Ph	1.01:1.03	ТГФ, 8 ч, 20°C	**131f**	92	55:45
9	**127a**+**10b**	H	H	Ph	Ts	1.00:1.01	MeCN, 8 ч, 20°C	**131g**	94	60:40
10	**127a**+**10b**	H	H	Ph	Ts	1.01:1.02	ТГФ, 8 ч, 20°C	**131g**	96	60:40
11	**127c**+**10b**	Me	H	Ph	Ts	1.00:1.01	ТГФ, 8 ч, 20°C	**131h**	93	33:25:28:14
12	**127c**+**10b**	Me	H	Ph	Ts	1.00:1.01	MeCN, 9 ч, 20°C	**131h**	86	35:32:20:13
13	**127d**+**10b**	Et	H	Ph	Ts	1.00:1.01	MeCN, 8 ч, 20°C	**131i**	98	46:26:20:8
14	**127d**+**10b**	Et	H	Ph	Ts	1.00:1.01	ТГФ, 9 ч, 20°C	**131i**	98	48:25:19:8
15	**127a**+**7d**	H	H	Ph	SPh	1.00:1.02	MeCN, 8 ч, 20°C	**131j**+ **132j**	16	(35:23): (42:0)[г]
16	**127a**+**7d**	H	H	Ph	SPh	1.00:1.02	ТГФ, 8 ч, 20°C	**131j**	66	52:48
17	**127a**+**7d**	H	H	Ph	SPh	1.00:1.02	ТГФ, 24 ч, 20°C	**131j**	40	51:49
18	**127b**+**7d**	H	Me	Ph	SPh	1.00:1.02	ТГФ, 8 ч, 20°C	**131k**	73	72:28
19	**127c**+**7d**	Me	H	Ph	SPh	1.00:1.01	ТГФ, 8 ч, 20°C	**131l**	41	39:29:20:12
20	**127c**+**7d**	Me	H	Ph	SPh	1.00:1.02	ТГФ, 8 ч, 40°C	**131l**	28	36:32:28:4
21	**127c**+**7d**	Me	H	Ph	SPh	1.10:1.12	ТГФ, 8 ч, 20°C	**131l**+ **132l**	37	(12:5:18:3): (43:19)[г]
22	**127a**+**7a**	H	H	Me	SPh	1.00:1.02	MeCN, 8 ч, 20°C	**132m**	54	48:41:11
23	**127a**+**7a**	H	H	Me	SPh	1.01:1.02	ТГФ, 8 ч, 20°C	**132m**	60	43:38:19
24	**127a**+**7a**	H	H	Me	SPh	1.01:1.04	ТГФ, 24 ч, 20°C	**132m**	53	46:37:17

Таблица 44. Продолжение

№	Исход-ные соед-я	R	R^2	R^3	FG	Соотн. NaH/CH-кислота[а]	Условия реакции	Про-дукт(ы)	Вы-ход, (%)[б]	Соотн. диастерео-меров[в]
25	**127b**+**7a**	H	Me	Me	SPh	1.00:1.02	ТГФ, 8 ч, 20°C	**131n**+ **132n**	58	(74:8):(9:9)[г]
26	**127c**+**7a**	Me	H	Me	SPh	1.00:1.02	ТГФ, 8 ч, 20°C	**132o**	38	40:50:10
27	**127c**+**7a**	Me	H	Me	SPh	1.10:1.12	ТГФ, 12 ч, 20°C	**132o**	48	50:45:5
28	**127c**+**7a**	Me	H	Me	SPh	1.01:1.03	ТГФ, 12 ч, 40°C	**132o**	27	48:42:10
29	**127d**+**7a**	Et	H	Me	SPh	1.00:1.01	ТГФ, 8 ч, 20°C	**131p**+ **132p**	30	(44:0): (30:19:7)[г]
30	**127a**+**41b**	H	H	Ph	Bz	1.00:1.05	ТГФ, 8 ч, 20°C	**131q**	77	-
31	**127a**+**41d**	H	H	Ph	CO_2Et	1.01:1.02	MeCN, 8 ч, 20°C	**132r**	39	100:0

[а] Использовался 1 эквивалент сульфона **127**.
[б] Выход выделенного продукта.
[в] Определено на основании данных ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.
[г] В первых скобках указано соотношение для **131**, во вторых – для **132**.

Оксоалкилмочевина **131b**, получающаяся в реакции между сульфоном **127a** и Na-енолятом тозилацетона, в условиях реакции полностью циклизуется в гидроксипиримидин **132b**. Соединение **132b** было выделено с выходом 84% в виде смеси двух изомеров в соотношении 90:10 (*Таблица 44*; строка 2). Индивидуальный главный изомер **132b** был получен после кристаллизации технической смеси из EtOH. Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии главный изомер **132b** имеет (4*R**,5*R**,6*R**)-конфигурацию с экваториальной ориентацией заместителей при $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$ ($^3J_{5\text{-H},6\text{-H}}$ = 9.7, $^3J_{N(1)H,6\text{-H}}$ ~ 0 Гц) и аксиальной ориентацией гидроксильной группы ($^4J_{5\text{-H,OH}}$ = 1.3 Гц) в растворе ДМСО-d_6. Минорный изомер имеет (4*R**,5*S**,6*S**)-конфигурацию с аксиальной ориентацией гидроксильной группы и заместителей при $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$ ($^3J_{5\text{-H},6\text{-H}}$ = 0.8, $^4J_{5\text{-H,OH}}$ = 0, $^3J_{N(1)H,6\text{-H}}$ = 4.6 Гц). Таким образом, диастереомеры **132b** отличаются конфигурацией при атоме $C_{(4)}$, что возможно только при образовании мочевины (*R**,*R**)-**131b** (с полной диастереоселективностью) с ее последующей циклизацией в смесь изомеров пиримидина **132b**. Отметим, что реакция Na-енолята тозилацетона с сульфоном **127b** в похожих условиях протекает с низкой селективностью, давая смесь изомеров **131c** в соотношении 63:37 (строка 3), при этом циклизация мочевины **131c** в пиримидин **132c** не идет из-за стерического затруднения, создаваемого NMe группой. Следовательно, причины для полной диастереоселективности реакции сульфона **127a** с енолятом тозилацетона отсутствуют. Мы предполагаем, что первоначально образуется смесь изомеров мочевины **131b** с низкой диастереоселективностью, далее в осно́вных условиях реакции происходит ее циклизация в смесь пиримидинов **132b**, сопровождающаяся изомеризацией при атоме $C_{(5)}$ (через ациклическую форму) с образованием термодинамически более стабильного изомера **132b**. Различные формы выделенных продуктов

реакции сульфона **127a** с Na-енолятами **10c** или **10a** (строка 1 vs строка 2) можно объяснить их различной термодинамической стабильностью.

Тозилметилмочевина **127a** реагирует с Na-енолятом фенилтиоацетона (R^3 = Me, FG = SPh) с образованием гидроксипиримидина **132m** в виде смеси трех диастереомеров. Природа растворителя слабо влияет на диастереоселективность этой реакции, но при использовании ТГФ (строка 22 vs строка 23) выход продукта незначительно снижается. Увеличение времени реакции с 8 до 24 ч в ТГФ не привело к росту выхода и диастереоселективности образования пиримидина **132m** (строка 23 vs строка 24). Главный изомер соединения **132m** имеет (4*R**,5*S**,6*R**)-конфигурацию с аксиальной ориентацией PhS-группы ($^3J_{5\text{-H,6-H}}$ = 2.8, $^4J_{5\text{-H,N(1)H}}$ = 1.3, $^4J_{5\text{-H,N(3)H}}$ = 1.3 Гц), экваториальной ориентацией N_3CH_2-группы ($^3J_{6\text{-H,N(1)H}}$ ~ 0 Гц) и предположительно аксиальной ориентацией OH-группы в растворе ДМСО-d_6. Первый минорный изомер (38%, строка 23) имеет (4*R**,5*R**,6*R**)-конфигурацию с экваториальной ориентацией заместителей при атомах $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$ и аксиальную ориентацию OH-группы ($^3J_{5\text{-H,6-H}}$ = 11.4, $^3J_{\text{N(1)H,6-H}}$ ~ 0, $^4J_{5\text{-H,OH}}$ = 0.9 Гц). Конфигурацию второго минорного изомера нельзя однозначно установить с использованием данных ^{1}H ЯМР спектроскопии, тем не менее величина КССВ между $N_{(1)}$H и 6-H (уширенный неразрешенный мультиплет, полуширина = 7.1 Гц) свидетельствует о том, что N_3CH_2-группа имеет аксиальную ориентацию. После кристаллизации технического продукта из EtOH была получена смесь (4*R**,5*R**,6*R**)- и (4*R**,5*S**,6*R**)-диастереомеров в соотношении 70:30.

Взаимодействие мочевины **127a** с Na-енолятом фенилтиоацетофенона (R^3 = Ph, FG = SPh) в ТГФ идет с образованием оксоалкилмочевины **131j**, которая была выделена с выходом 66% в виде смеси двух диастереомеров (строка 16), при этом циклизация соединения **131j** в соответствующий гидроксипиримидин не происходит, в отличие от мочевины **131m** (R^3 = Me). При увеличении времени реакции выход продукта **131j** снизился, а стереоселективность реакции не изменилась (строка 16 vs строка 17). При проведении реакции в MeCN выход мочевины **131j** снизился значительно и прошла ее частичная циклизация в гидроксипиримидин (4*R**,5*R**,6*R**)-**132j** (42% в смеси) (строка 15).

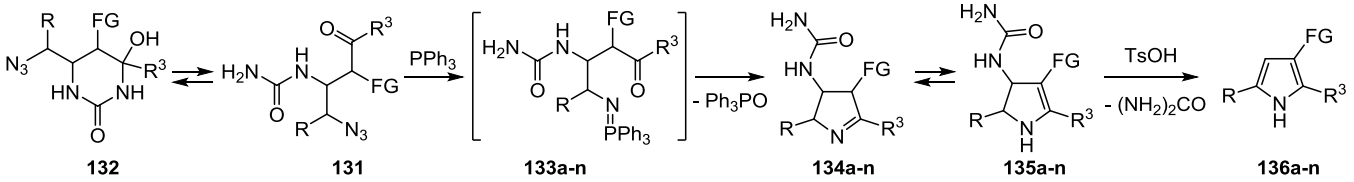
Поскольку, как показано на примере **131j**, при проведении реакции в MeCN выход продукта существенно снижается, то реакции сульфонов **127b-d** с фенилтиокетонами в присутствии NaH проводили в ТГФ. Оксоалкилмочевина **131k** была получена реакцией тозилмочевины **127b** с Na-енолятом фенилтиоацетофенона в виде смеси двух изомеров с выходом 73% (*Таблица 44*; строка 18). Образующаяся в похожих условиях из сульфона **127b** и енолята **7a** (R^3 = Me, FG = SPh) мочевина **131n** в условиях реакции частично циклизовалась в пиримидин **132n** (18% в смеси) (строка 25). При комнатной температуре в течение 8 ч сульфон **127c** реагирует с низкой диастереоселективностью с енолятом **7d**, давая смесь четырех изомеров оксоалкилмочевины **131l** с выходом 41% (строка 19). Увеличение температуры реакции до 40°C (строка 20) или использование 10% избытка нуклеофила (строка 21) не привели к увеличению выхода **131l**. При увеличении основности реакционной среды (строка 21) оксоалкилмочевина **131l** частично циклизовалась в гидроксипиримидин **132l** (62%, смесь изомеров 43:19); это подтверждает, что повышение основности реакционной среды способствует циклизации 3-оксоалкилмочевин в

пиримидины (как мы уже отмечали ранее). В различных условиях сульфон **127c** реагирует с Na-енолятом **7a** с образованием пиримидина **132o** с выходом 27-48% в виде вмеси трех изомеров в примерно одинаковых соотношениях (строки 26-28). Из сульфона **127d** и енолята **7a** была получена смесь мочевины **131p** и пиримидина **132p** в соотношении 44:56 с низким выходом (строка 29).

При взаимодействии сульфона **127a** с эквимолярным количеством Na-енолята дибензоилметана в сухом ТГФ была выделена смесь, состоящая из γ-азидокетона **131q** (90 мол%) и *N*-[(1-азидо-4-оксо-4-фенил)бут-2-ил]-*N'*-бензоилмочевины (10 мол%) (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии), которая образовалась в результате разрыва связи $C_{(4)}$-$C_{(5)}$ в гидроксипиримидине **132q** в основных условиях реакции (аналогичная реакция описана в работах [259, 260]). При использовании 5% избытка дибензоилметана (по отношению к NaH) образование побочного продукта было полностью подавлено, а γ-азидокетон **131q** был получен с выходом 77% (*Таблица 44*; строка 30).

Сульфон **127a** реагирует с Na-енолятом бензоилуксусного эфира в MeCN с образованием 4-гидроксипиримидина **132r**, который был выделен с выходом 39% в виде единственного изомера с (4*R**,5*S**,6*R**)-конфигурацией (строка 31) с экваториальной ориентацией заместителей при атомах $C_{(6)}$ и $C_{(5)}$ и аксиальной ориентацией OH-группы. Относительно невысокий выход соединения **132r** объясняется частичной потерей в ходе выделения из-за хорошей растворимости пиримидина **132r** в H_2O.

γ-Азидокетоны **131** и гидроксипиримидины **132** были использованы в качестве исходных соединений для синтеза функционализированных пирролинов реакцией Штаудингера/аза-Виттига под действием PPh_3 (*Схема 57*).



132 **131** **133a-n** **134a-n** **135a-n** **136a-n**

133-136a FG = SO_2Ph, R = H, R^3 = Me; **b** FG = Ts, R = H, R^3 = Me; **c** FG = Ts, R = Me, R^3 = Me; **d** FG = Ts, R = Et, R^3 = Me; **e** FG = SO_2Ph, R = H, R^3 = Ph; **f** FG = Ts, R = H, R^3 = Ph; **g** FG = Ts, R = Me, R^3 = Ph; **h** FG = Ts, R = Et, R^3 = Ph; **i** FG = SPh, R = H, R^3 = Ph; **j** FG = SPh, R = H, R^3 = Me; **k** FG = SPh, R = Me, R^3 = Me; **l** FG = CO_2Et, R = H, R^3 = Ph; **m** FG = CO_2Et, R = Me, R^3 = Ph; **n** FG = Bz, R = H, R^3 = Ph

Схема 57

При кипячении в ТГФ в течение 1 ч 40 мин азидокетоны **131f,g** реагируют с PPh_3 (1.2 эквив) с образованием иминофосфоранов **133e,f**, которые самопроизвольно циклизуются в соответствующие 4-уреидозамещенные Δ^1-пирролины **134e,f**. После окончания реакции соединения **134e,f** выпадали из реакционной массы в виде осадков и были выделены фильтрованием с выходом 89%. Отметим, что исходные кетоны **131f,g** представляли собой смесь двух изомеров (*Таблица 44*), а пирролины **134e,f** были получены в виде одного *транс*-изомера. Это можно объяснить эпимеризацией в соединениях **131f,g** в ходе реакции под действием

основных иминофосфоранов **133e,f** (сильные основные свойства иминофосфоранов описаны в литературе [454-456, 491-493]). *транс*-Конфигурация **134e,f** была установлена на основании величин КССВ между протонами при $C_{(3)}$, $C_{(4)}$ и $C_{(5)}$, две из этих констант близки к нулю, следовательно, соответствующие диэдральные углы близки к 90°. Расчеты геометрий *цис*- и *транс*-**134e,f** с использованием полуимперических методов AM1 и PM6 показали, что такие углы хорошо согласуются только с *транс*-конфигурацией **134e,f**. Δ^1-Пирролиновое кольцо в *транс* - **134e,f** имеет конформацию конверта, в которой атом $C_{(4)}$ отклоняется от плоскости, образованной другими атомами; арилсульфонильная и уреидная группы имеют псевдоаксиальную ориентацию. *транс*-Конфигурация **134e** была подтверждена с использованием ^{1}H,^{1}H NOESY эксперимента. NOE наблюдались между протонами NH и псевдо экваториальными протонами 3-H и 6-H, и между *орто*-протоном фенилсульфонильной группы и протоном 4-H.

Аналогично при действии PPh_3 в кипящем ТГФ в течение 2 ч из мочевины **131h** был получен Δ^1-пирролин **134g** с выходом 74%. Выделенный пирролин **134g** представлял собой смесь двух изомеров в соотношении 72:28, которые различаются ориентацией метильной группы при атоме $C_{(5)}$. В похожих условиях из мочевины **131q** и PPh_3 (ТГФ, кипячение, 4.5 ч) был получен 4-уреидозамещенный Δ^2-пирролин **135n** (72%); очевидно, что в условиях реакции в первоначально образовавшемся Δ^1-пирролине **134n** происходил имин-енаминовый таутомерный сдвиг.

С использованием ^{1}H ЯМР спектроскопии мы изучили состав продуктов, образующихся при действии PPh_3 на некоторые другие γ-азидокетоны **131** или гидроксипиримидины **132** (за исключением **131f-h**,**q**) при кипячении. Полученные данные и условия реакции приведены в *Таблице 45*.

Таблица 45. Синтез функционализированных пирролинов из γ-азидокетонов **131** и гидроксипиримидинов **132**.[а]

№	Исходное соединение	Растворитель	Время, (ч)	Продукт(ы)	Соотношение продуктов
1	**131a**	ТГФ	1.7	*транс*-**134a** + **135a** + **136a**	28:69:3
2	**132b**	ТГФ	2	*транс*-**134b** + **135b**	39:61
3	**132b**	MeCN	1.6	*транс*-**134b** + **135b**	39:61
4	**132b**	1,4-диоксан	3	*транс*-**134b** + **135b** + **136b**	31:55:14
5	**131j**	MeCN	4	*транс*-**134i** + *цис*-**134i**	80:20
6	**132m**	MeCN	5	*транс*-**134j** + *цис*-**134j** + **135j**	64:20:16
7	**132r**	MeCN	1	*транс*-**134l** + *цис*-**134l** + **135l**	59:13:28

[а] Реакции проводили при кипячении под действием PPh_3 (1.2 эквив). После окончания реакций растворитель отгоняли в вакууме и полученные остатки анализировали с помощью ^{1}H ЯМР спектроскопии.

[б] Соотношения диастереомеров **131** и **132** показаны в *Таблице 44*.

Из данных, приведенных в *Таблице 45* видно, что в результате взаимодействия **131a,j, 132b,m,r** с PPh_3 образуются смеси соответствующих Δ^1- и Δ^2-пирролинов, причем в некоторых случаях в качестве одного из продуктов дополнительно образовывался соответствующий пиррол (строки 1 и 4). Так как продукты не выпадали из реакционной массы в виде осадков, то для их выделения использовалось хроматографическое разделение смеси на силикагеле. В процессе хроматографии 4-уреидопирролины частично ароматизировались (особенно 3-PhS-замещенные) в результате элиминирования мочевины, поэтому уреидопирролины **134** и **135**, за исключением **134e-g** и **135n** выделить не удалось.

3-Функционально замещенные пирролы **136** были получены ароматизацией пирролинов **134** и/или **135** (*Схема 57*). В *Таблице 46* приведены экспериментальные данные, полученные для этой реакции.

Таблица 46. Синтез 3-функционально замещенных пирролов **136**.

№	Исходные соединения	Растворитель	Условия реакции	Продукт	Выход, (%)
1	**131a**	ТГФ	1. PPh_3 (1.23 эквив), кипячение, 2 ч; 2. TsOH (0.50 эквив), кипячение, 10 мин	**136a**	93
2	**10a**+**127a**	ТГФ	1. **10a** (1.02 эквив), NaH (1.00), 20°C, 8 ч; 2. PPh_3 (1.20 эквив), кипячение, 1 ч; 3. TsOH (0.51 эквив), кипячение, 1 ч	**136b**	61
3	**10a**+**127a**	MeCN	1. **10a** (1.02 эквив), NaH (1.00), 20°C, 8 ч; 2. PPh_3 (1.19 эквив), кипячение, 1 ч; 3. TsOH (0.50 эквив), кипячение, 1 ч	**136b**	71
4	**131d**	ТГФ	1. PPh_3 (1.19 эквив), кипячение, 2.4 ч; 2. TsOH (0.50 эквив), кипячение, 15 мин	**136c**	70
5	**10a**+**127c**	ТГФ	1. **10a** (1.04 эквив), NaH (1.00 эквив), 20°C, 8 ч; 2. PPh_3 (1.13 эквив), кипячение, 1 ч; 3. TsOH (0.51 эквив), кипячение, 1.25 ч	**136c**	47
6	**131e**	ТГФ	1. PPh_3 (1.21 эквив), кипячение, 2 ч; 2. TsOH (0.50 эквив), кипячение, 15 мин	**136d**	74
7	**134e**	MeCN	TsOH (0.10 эквив), кипячение, 30 мин	**136e**	96
8	**134f**	MeCN	TsOH (0.10 эквив), кипячение, 30 мин	**136f**	93
9	**134g**	MeCN	TsOH (0.30 эквив), кипячение, 20 мин	**136g**	97
10	**131i**	ТГФ	1. PPh_3 (1.13 эквив), кипячение, 2 ч; 2. TsOH (0.50 эквив), кипячение, 30 мин	**136h**	69

Таблица 46. Продолжение

№	Исходные соединения	Растворитель	Условия реакции	Продукт	Выход, (%)
11	**131j**	ТГФ	1. PPh_3 (1.19 эквив), кипячение, 2 ч; 2. TsOH (0.50 эквив), кипячение, 15 мин	**136i**	69
12	**132m**	MeCN	1. PPh_3 (1.09 эквив), кипячение, 5 ч; 2. TsOH (0.50 эквив), кипячение, 5 мин	**136j**	77
13	**132o**	MeCN	1. PPh_3 (1.20 эквив), кипячение, 4.5 ч; 2. TsOH (0.49 эквив), кипячение, 15 мин	**136k**	79
14	**132r**	MeCN	1. PPh_3 (1.18 эквив), кипячение, 1 ч; 2. TsOH (0.10 эквив), кипячение, 5 мин	**136l**	83
15	**41d**+**127a**	MeCN	1. **41d** (1.00 эквив), NaH (1.00 эквив), 20°C, 8 ч; 2. PPh_3 (1.25 эквив), кипячение, 1.17 ч; 3. TsOH (0.20 эквив), кипячение, 1 ч	**136l**	89
16	**41d**+**127c**	MeCN	1. **41d** (1.04 эквив), NaH (1.00 эквив), 20°C, 8 ч; 2. PPh_3 (1.23 эквив), кипячение, 1 ч; 3. TsOH (0.20 эквив), кипячение, 30 мин	**136m**	85
17	**135n**	MeCN	TsOH (0.10 эквив), кипячение, 10 мин	**136n**	96

Разработано три метода синтеза пирролов **136**. Арилсульфонилзамещенные пирролы **136a,c,d,h** были получены реакцией соответствующих азидокетонов **131a,d,e,i** с PPh_3 (1.2 эквив) в кипящем ТГФ (2-2.4 ч) с последующим добавлением в образовавшуюся реакционную массу TsOH (0.5 эквив) и кипячением в течение 10-30 мин (*Таблица 46*; строки 1, 4, 6, 10). Выходы соединений **136a,c,d,h** после очистки с использованием колоночной хроматографии составили 69-93%. Пиррол **136c** был получен из сульфона **127**c с выходом 47% с использованием второго метода (строка 5). Согласно этому методу после завершения реакции между сульфоном **127c** и Na-енолятом тозилацетона в ТГФ в реакционную массу добавляли PPh_3 и кипятили в течение 1 ч, после этого добавляли TsOH (0.5 эквив) и кипятили в течение 1.25 ч. Общий выход пиррола **136c**, полученного согласно второму методу выше, чем при его получении из оксоалкилмочевины **131d**. Аналогично согласно первому методу пиррол **136l** синтезировали из пиримидина **132r** с выходом 83% (строка 14) и согласно второму методу из сульфона **127a** с выходом 89% (строка 15). Пирролы **136b,m** были получены из сульфонов **127a,c** согласно второму методу с хорошими выходами (строки 2, 3, 16), при этом выход продукта **136b** повысился при проведении реакции в MeCN по сравнению с ТГФ (строка 2 vs строка 3).

После кипячения гидроксипиримидина **132m** (R^3 = Ph, FG = CO_2Et) в ТГФ в присутствии PPh_3 в течение 1 ч 10 мин исходное соединение в реакционной массе согласно данным ТСХ

отсутствовало. После отгонки растворителя, состав полученного остатка был изучен с использованием ^{1}H ЯМР спектроскопии. Сигналы соответствующего пирролина спектре отсутствовали. Аналогично был изучен состав смеси, образовавшейся в результате кипячения пиримидина **132m** с PPh_3 в 1,4-диоксане (3 ч 50 мин); в спектре наблюдались сигналы сложной смеси неидентифицируемых продуктов. При кипячении соединения **132m** и PPh_3 в MeCN в течение 5 ч протекала рециклизация **132m** с образованием в смеси пирролинов *транс*-**134j**, *цис*-**134j** и **135j** в соотношении 64:20:16 (*Таблица 45*; строка 6). Ароматизация этой смеси под действием TsOH дала пиррол **136j** с общим выходом 77% (*Таблица 46*; строка 12). Аналогично из пиримидина **132o** был получен пиррол **136k** с выходом 79% (строка 13).

При кипячении мочевины **131j** в MeCN в присутствии PPh_3 в течение 4 ч образуется Δ^1-пирролин **134i** в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 80:20 (*Таблица 45*; строка 5). После добавления в образовавшуюся реакционную массу TsOH (0.1 эквив) и кипячении в течение 10 мин была выделена смесь ожидаемого пиррола **136i** (96 мол%) и 2-фенил-1*H*-пиррола (4 мол%) (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). При увеличении времени реакции (с TsOH) количество побочного продукта увеличилось до 8%. В результате последовательной обработки мочевины **131j** трифенилфосфином (кипячение, 2 ч) и TsOH (кипячение, 15 мин) в ТГФ 3-незамещенный пиррол не образовывался, а целевой продукт **136i** был выделен с выходом 69% с использованием колоночной хроматографии (*Таблица 46*; строка 11).

Ароматизация пирролинов **134e-g** и **135n** в результате элиминирования мочевины протекает при кипячении в MeCN под действием TsOH с образованием пирролов **136e-g,n** с выходами 93-97% (*Таблица 46*; строки 7-9, 17). Для 5-метилзамещенного **134g** для уменьшения времени реакции было использовано большее количество TsOH (строка 9).

Таким образом, нами создан эффективный трехстадийный метод получения γ-азидо-β-уреидокетонов, имеющих арилсульфонильную, фенилтио-, ацильную или сложноэфирную группу в α-положении к карбонильной группе, или их циклических форм, 6-(1-азидоакил)-4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов, основанный на реакции амидоалкилирования енолятов α-функционализированных кетонов *N*-[(2-азидо-1-тозил)алкил]мочевинами. Преимуществами нашего метода являются высокая синтетическая гибкость, доступность исходных реагентов и соединений, мягкие условия реакции, возможность введения дополнительных функциональных групп α- и β-положения γ-азидокетоны. При действии PPh_3 в результате последовательности реакций Штаудингера/аза-Виттига из γ-азидо-β-уреидокетонов или их циклических форм были получены уреидозамещенные Δ^1- и/или Δ^2-пирролины. При действии TsOH эти вещества легко ароматизируются (с элиминированием мочевины) с образованием 3-функционально замещенных 1*H*-пирролов. Последние так же были получены исходя из *N*-[(2-азидо-1-тозил)алкил]мочевин или γ-азидо-β-уреидо кетонов без выделения промежуточных продуктов. Разработанный нами метод синтеза пирролов можно рассматривать как хорошую альтернативу классическим синтезам пирролов, поскольку с его помощью мы смогли получить ранее недоступные пирролы.

3.13.5. Амидоалкилирующие реагенты на основе α-азидоальдегидов в синтезе пирроло[3,4-*d*]пиримидинов

N-[(β-Азидо-α-тозил)алкил]мочевины **127a,c** были использованы нами для получения труднодоступных пирроло[3,4-*d*]пиримидинов **138** замыканием пиррольного цикла в 4-азидометил-5-ацилтетрагидропиримидинах **137** в условиях реакции Штаудингера/аза-Виттига.

Исходные пиримидины **137a-d** получали реакцией сульфонов **127a,c** с енолятом ацетилацетона или бензоилацетона в сухом MeCN при комнатной температуре в течение 8 ч, промежуточные гидроксипиримидины дегидратировали без выделения из реакционной массы добавлением TsOH с последующим кипячением в течение 2 ч. Выходы пиримидинов **137a-d** составили 55-87%. Пиримидин **137d** (R^1 = Ph, R = Me) образовывался с низкой селективностью в виде смеси двух изомеров в соотношении 55:45. Для реакции сульфона **127c** с Na-енолятом ацетилацетона установлено, что при использовании ТГФ в описанных условиях выход **137c** практически не изменяется (58%; в MeCN – 55%), а селективность реакции несущественно снижается (49:51; в MeCN – 39:61). Отметим, что продукт **137c**, полученный в ТГФ представлял собой белый порошок, а при проведении реакции в MeCN технические продукты **137a-d** имели слабую кремовую окраску, которая удалялась только при хроматографической очистке с последующей кристаллизацией; согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии чистота технических продуктов не различалась (>98% во всех случаях).

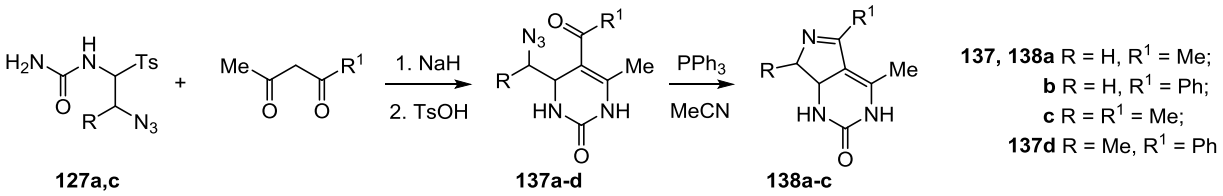


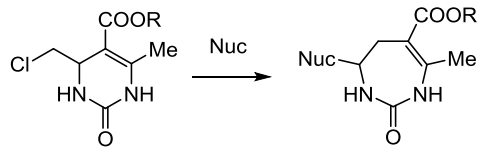
Схема 58

Замыкание пиррольного цикла в пиримидинах **137a-c** гладко протекает под действием трифенилфосфина (1.11-1.13 эквив) при кипячении в MeCN в течение 6 ч, при этом образуются пирроло[3,4-*d*]пиримидины **138a-c** с выходами 88-92%. Как и ожидалось, соединение **138c** (R = R^1 = Me) было получено в виде смеси двух изомеров в соотношении 58:42 из пиримидина **137c** (два изомера, 60:40). Продукты **138a-c** выпадали из реакционных масс в виде осадков и были выделены фильтрованием. Таким образом, в случае пирроло[3,4-*d*]пиримидинов проблема отделения $POPh_3$ от гетероцикла решается относительно легко (в отличие от пирролов **136**) и без потери выхода (по сравнению с некоторыми 4-уреидопиридинами **124**). Отметим, что в продуктах **138** сохраняется кремовая окраска от пиримидинов **137**, полученных в MeCN, в то время как при использовании в качестве исходного **137c**, полученного в ТГФ, продукт **138c** выпадает в виде белого порошка.

3.14. Амидоалкилирующие реагенты на основе α-ацилоксизамещенных альдегидов в синтезе 1,3-диазепинов и пирролов. Реакции расширения и сужения цикла.

Моноциклические 1,3-диазепины являются труднодоступным и мало изученным классом гетероциклических соединений. Опубликован синтез лишь ограниченного количества этих соединений и показано, что некоторые из них проявляют ингибиторную активность по отношению к цитидиндеаминазе и металлоферментам, а также могут использоваться для лечения сердечно сосудистых заболеваний.

Наиболее перспективными методами синтеза 1,3-диазепинов являются методы, основанные на реакции расширения цикла на 1 атом в шестичленных гетероциклических соединений. Так, реакции расширения пиримидинового цикла в 4-хлорметилзамещенных тетрагидропиримидин-2-онах **139a,b** под действием нуклеофильных реагентов использовалась в синтезе 2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилатов (*Схема 59*) [542-546].



139a R = Et, **b** R = Me.

Схема 59

Принципиальным ограничением этого метода является исключительно низкая доступность исходных пиримидинов **139**. До начала наших исследований были получены только два пиримидинона взаимодействием 1,2-дихлорэтилэтилового эфира, мочевины и ацетоуксусного эфира или метилацетоуксусного эфира [544] или реакцией алкил 3-уреидокротонатов с 1,2-дихлорэтилэтиловом эфиром [545] с выходами 17-65%. Очевидно, что с использованием обоих описанных методов пиримидины, имеющие другие заместители при атомах $C_{(4)}$, $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$ получить принципиально невозможно. Другие известные методы синтеза возможных пиримидиновых предшественников 1,3-диазепинов также не могут быть использованы [547-557].

Разработанный нами подход, основанный на реакции амидоалкилирования енолятов кетонов тозилметилзамещенными мочевинами, позволяет получать большое количество разнообразных 5-функционально замещенных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов, в том числе имеющих необходимые структурные элементы для расширения пиримидинового кольца цикла до 1,3-диазепинового. Однако, попытка синтеза 4-хлорметилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидро-пиримидин-2-онов на основе реакции α-тозилзамещенных *N*-алкилмочевин, содержащих атом галогена в β-положении, с Na-енолятами ацетоуксусного или бензоилуксусного эфира не удалась. Вместо ожидаемых 6-галометил-4-гидроксипиримидин-2-онов образовывались 4- или 5-уреидо-4,5-дигидрофураны (см. раздел 3.13.1). Поэтому было необходимо получить амидоалкилирующие реагенты, имеющие в β-положении группу, которую можно было бы превратить в уходящую на заключительной стадии синтеза пиримидинов. Для этого нами были использована ацилокси-группа.

3.14.1. Синтез тетрагидропиримидиновых предшественников

В качестве карбонильного компонента для получения амидоалкилирующего регента был выбран бензоилоксиэтаналь, синтез которого описан в литературе [558] и включает реакцию коммерчески доступного диметилацеталя хлорэтаналя с бензоатом натрия при кипячении ДМФА в течение 61 ч с последующим гидролизом полученного ацеталя в 80% водной HCOOH при 20°C в течение 4 ч. Недостатками стадии замещения являются продолжительное время реакции и умеренный выход диметилацеталя бензоилоксиэтаналя (не выше 40% после вакуумной перегонки). Недостатком стадии гидролиза является использование большого объема растворителя, что осложняет обработку реакционной массы при работе с большими загрузками (в статье загрузки не более 5 граммов ацеталя без перегонки). Самый существенный из недостатков этого метода получения бензоилоксиэтаналя это высокая вероятность кристаллизации продукта в холодильнике в ходе вакуумной перегонки.

Мы усовершенствовали синтез бензоилоксиэтаналя. Время реакции с бензоатом натрия сократили до 6 ч, взяв вместо диметилацеталя хлорэтаналя диэтилацеталь бромэтаналя (получается бромированием паральдегида в абсолютном спирте). После пятой попытки перегнать технический диэтилацеталь бензоилоксиэтаналя в высоком вакууме стало полностью очевидно, что вещество разлагается в ходе перегонки. Поэтому вместо диэтилацеталя был получен диметилацеталь бромэтаналя (бромированием винилацетата в 99.5% MeOH). Количество 80% водной HCOOH, используемой для гидролиза ацеталя, сократили с 5 до 2 мл на 1 ммоль исходного (4 ч, 20°C).

Свежеперегнанный бензоилоксиэтаналь использовался в трехкомпонентной конденсации с *n*-толуолсульфиновой кислотой и мочевиной в воде при комнатной температуре (*Схема 60*). При загрузках альдегида более 10 г после добавления сульфиновой кислоты в реакционной массе неизменно возникали крупные комки гидроксисульфона, которые необходимо было гомогенизировать либо на начальном этапе растиранием шпателем, либо позже с изъятием из реакционной массы и растиранием в ступке, так как с течением времени комки становились очень твердыми и их растирание шпателем могло привести к порче реакционной колбы. Тем не менее тонкая суспензия гидроксисульфона, полученная после растирания, чисто реагировала с мочевиной и требуемый сульфон **140** получался с выходами 85-97% и с чистотой не менее 95% (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии).

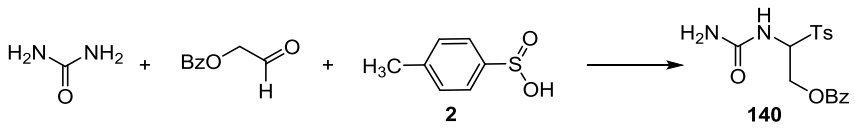


Схема 60

В окончательном варианте выделение бензоилоксиэтаналя из реакционной массы, полученной в результате гидролиза ацеталя (80% водная HCOOH, 2 ч, 40°C), не проводилось. В

образовавшийся раствор добавляли сульфиновую кислоту **2**, мочевину (5 эквив) и H_2O и проводили конденсацию при комнатной температуре в течение 20 ч (*Схема 61*).

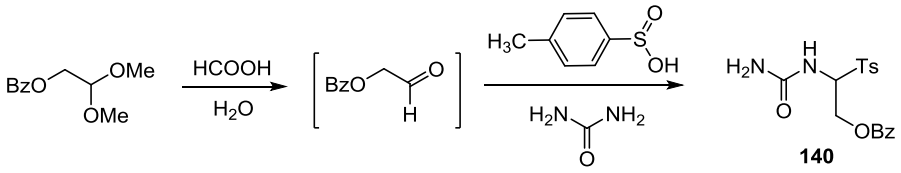


Схема 61

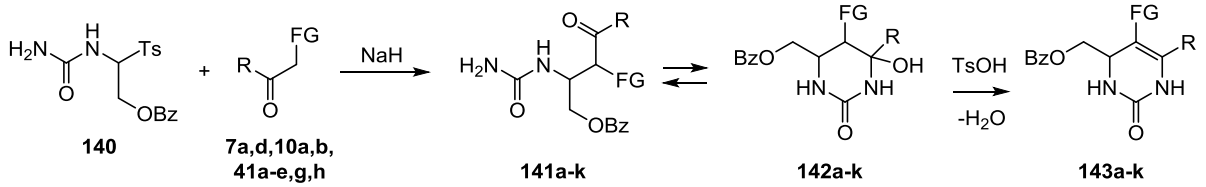
Отметим, что в описанных условиях осадок продукта выпадал из реакционной массы после смешения всех реагентов в виде однородного порошка. Осадок отфильтровывали, промывали и высушивали. Выходы амидоалкилирующего реагента **140** при этом составляют 82-84% (диапазон выхода при многократном повторении), чистота технического продукта – не ниже 95%. Сульфон **140** использовался в реакциях амидоалкилирования без дополнительной очистки. Подчеркнем, что загрузка ацеталя может составлять около 20 г (без снижения выхода), и с нашей точки зрения рациональным ограничением загрузки являются только технические трудности, связанные с фильтрованием, промывкой и сушкой большого количества продукта (очень влагоемкий порошок).

С использованием полученного сульфона **140** мы провели реакцию амидоалкилирования енолятов различных α-функционально замещенных кетонов, которые были получены при действии NaH на соответствующие СН-кислоты.

Сульфон **140** реагирует с Na-енолятами **7a**,**41a-e**,**g**,**h** (1.00-1.10 эквив) в подходящем растворителе (MeCN или ТГФ), при комнатной температуре в течение 8-8.5 ч с образованием (γ-оксоалкил)мочевин **141a-g,j**. Мочевины **141a,c,d-f,j**, обладающие кето-группой с относительно высокой электрофильностью, самопроизвольно и полностью циклизуются в соответствующие 4-гидроксипиримидины **142a,c,e-f,j**. Соединения **142a,c,e,f,j** были подвергнуты дегидратации без выделения из полученных реакционных масс добавлением TsOH (1.30-1.43 эквив) с последующим кипячением в течение 2 ч. В результате были выделены тетрагидро-**143a,c,e,f,j** с выходами 81-91% (*Метод А*) (*Таблица 47*; строки 1, 3, 5, 6 и 10).

Депротонирование диэтилового эфира 2-оксобутандиовой кислоты (**41h**) под действием NaH быстро протекает в ТГФ, в то время как скорость депротонирования в MeCN сильно снижается, поэтому для проведения реакции сульфона **140** и Na-енолята **41h** использовали ТГФ в качестве растворителя. Дегидратация полученного пиримидина **142d** без выделения из реакционной массы путем добавления TsOH (ТГФ, кипячение, 2 ч) протекала с образованием смеси соединения **143d** и значительного количества побочных продуктов, из-за этого перед дегидратацией гидроксипиримидин **142d** выделяли. Пиримидин **142d** был получен с выходом 74% (*Таблица 47*; строка 4, стадия 1) в виде единственного (4*R**,5*R**,6*R**)-диастереомера с экваториальной ориентацией заместителей при $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$ ($^3J_{5\text{-H},6\text{-H}}$ = 11.5, $^3J_{6\text{-H},N(1)H} \approx 0$ Гц) и аксиальной ориентацией ОН-группы ($^4J_{5\text{-H},OH}$ = 1.3 Гц) (в растворе ДМСО-d_6).

Таблица 47. Синтез 4-(бензоилоксиметил)тетрагидропиримидинов **143a-k** (оптимизированные условия).



№	СН-кислота	R	FG	Условия реакции[а]	Метод[б]	Продукт	Выход, (%)[в]
1	**41c**	Me	CO_2Et	1. MeCN, NaH(1.10), **41c**(1.12), 20°C, 8 ч 2. MeCN, TsOH(1.43), кипячение, 2 ч	A	**143a**	91
2[г]	**41d**	Ph	CO_2Et	1. MeCN, NaH(1.00), **41d**(1.02), 20°C, 8 ч 2. MeCN, TsOH(1.00), кипячение, 5.5 ч	B	**143b**	65
3	**41g**	Bu	CO_2Et	1. MeCN, NaH(1.09), **41g**(1.10), 20°C, 8 ч 2. MeCN, TsOH(1.42), кипячение, 2 ч	A	**143c**	81
4[д]	**41h**	CO_2Et	CO_2Et	1. ТГФ, NaH(1.09), **41h**(1.11), 20°C, 8.5 ч 2. MeCN, TsOH(0.10), кипячение, 1 ч	B	**143d**	70
5	**41a**	Me	Ac	1. MeCN, NaH(1.00), **41a**(1.02), 20°C, 8 ч 2. MeCN, TsOH(1.30), кипячение, 2 ч	A	**143e**	86
6	**41e**	Me	Bz	1. MeCN, NaH(1.00), **41e**(1.05), 20°C, 8 ч 2. MeCN, TsOH(1.30), кипячение, 2 ч	A	**143f**	86
7[е]	**41b**	Ph	Bz	1. MeCN, NaH(1.00), **41b**(1.05), 20°C, 8 ч 2. EtOH, TsOH(0.50), кипячение, 5 ч	B	**143g**	73
8	**10a**	Me	Ts	1. MeCN, NaH(1.00), **10a**(1.00), 20°C, 7.7 ч 2. MeCN, TsOH(0.51), кипячение, 2 ч	B	**143h**	78
9	**10b**	Ph	Ts	1. MeCN, NaH(1.00), **10b**(1.00), 20°C, 8.3 ч 2. MeCN, TsOH(3.00), кипячение, 20 ч	B	**143i**	70
10	**7a**	Me	SPh	1. MeCN, NaH(1.01), **7a**(1.02), 20°C, 8 ч 2. MeCN, TsOH(1.34), кипячение, 2 ч	A	**143j**	88
11	**7d**	Ph	SPh	1. MeCN, NaH(1.00), **7d**(1.01), 20°C, 8 ч 2. MeCN, TsOH(0.51), кипячение, 4 ч	B	**143k**	83

[а] В скобках указано количество эквивалентов.

[б] *Метод А* - синтез без выделения промежуточного гидроксипиримидина. *Метод В* -синтез, включающий выделение промежуточного гидроксипиримидина с последующей дегидратацией.

[в] Выходы выделенного продукта в расчете на сульфон **140**.

[г] На первой стадии была получена и выделена смесь 94:6 мочевины **141b** (два диастереомера в соотношении 48:46) и пиримидина **142b** [(4*R**,5*R**,6*R**)-диастереомер], которая использовалась для дегидратации.

[д] На первой стадии был получен (4*R**,5*R**,6*R**)-**142d**, который был выделен и использован на стадии дегидратации.

[е] На первой стадии была получена и выделена мочевина **141g**, которую далее использовали на стадии дегидратации.

Дегидратация гидроксипиримидина **142d** чисто протекает при кипячении в MeCN в присутствии TsOH (0.10 эквив). В результате пиримидин **143d** был выделен с выходом 95% (*Таблица 47*; строка 4, стадия 2). Таким образом, общий выход соединения **143d** в расчете на две стадии составил 70% (*Метод B*).

Метод B также был использован для получения пиримидинов **143b,g,h,j,k**. Сульфон **140** реагирует с Na-енолятом бензоилуксусного эфира (1.00 эквив) в MeCN при комнатной температуре в течение 8 ч с образованием смеси 94:6 мочевины **141b** (два изомера в соотношении 48:46) и пиримидина **142b** (один изомер), которая была выделена с выходом 90% (*Таблица 47*; строка 2, стадия 1). Из-за относительно низкой электрофильности бензоильной карбонильной группы циклизация мочевины **141b** в пиримидин **142b** протекала только частично. В присутствии 0.50 эквив TsOH циклизация-дегидратация полученной смеси **141b**+**142b** при кипячении в MeCN завершалась в течение 9.5 ч с образованием пиримидина **143b**. При увеличении количества TsOH до 1.00 эквивалента реакция завершалась в течение 5.5 ч (MeCN, кипячение) с образованием пиримидина **143b** с выходом 72% (строка 2, стадия 2). Следует отметить, что кислотно-катализируемое превращение смеси **141b**+**142b** в тетрагидропиримидин **143b** без выделения согласно *Методу A* сопровождалось большим количеством побочных реакций.

Сульфон **140** реагирует с раствором Na-енолята дибензоилметана в ТГФ с образованием 3-оксоалкилмочевины **141g**, которая была выделена с выходом 89%. Установлено, что мочевина **141g** имеет ярко выраженную тенденцию к изомеризации в *N*-[(1-бензоилокси-4-оксо-4-фенил)бут-2-ил]-*N'*-бензоилмочевину (**144**). Принимая во внимание литературные данные [259], мы предполагаем, что эта реакция протекает в результате циклизации мочевины **141g** в гидроксипиримидин **142g**, за которой следует расщепление связи $C_{(4)}$-$C_{(5)}$. Количество побочного продукта **144** возрастало до 30 мол% с увеличением основности реакционной среды. В оптимизированных условиях (*Таблица 47*; строка 7, стадия 1) образование соединения **144** было полностью подавлено добавлением 5% избытка дибензоилметана по отношению к NaH. Катализируемая TsOH циклизация-дегидратация мочевины **141g** при кипячении сопровождалась образованием некоторого количества неидентифицируемых примесей наряду с пиримидином **143g**. Характерной чертой ^{1}H ЯМР спектров выделенных технических продуктов являлось завышение интегральной интенсивности сигналов ароматических протонов. Количество **143g** в техническом продукте оценивалось как отношение теоретической интенсивности сигналов ароматических протонов (15H) к наблюдаемой, умноженной на 100. При кипячении **141g** в MeCN в присутствии 0.5 эквив TsOH исходная мочевина отсутствовала через 1.5 ч после начала реакции согласно данным ТСХ. По данным ^{1}H ЯМР для выделенной технической смеси, содержание в ней пиримидина **143g** не превышало 50 мол%. Разделение этой смеси с использованием колоночной хроматографии на силикагеле дало пиримидин **143g** с выходом 49%. Аналогичные результаты были получены при проведении дегидратации **141g** в толуоле в описанных условиях. При кипячении в EtOH в присутствии TsOH (0.5 эквив) реакция завершалась в течение 5 ч. Технический продукт при этом содержал порядка 20 мол% примесей (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии), которые были удалены в процессе эфирной обработки. В результате пиримидин

143g был выделен с выходом 82% без использования колоночной хроматографии (строка 7, стадия 2).

Мочевину **141h** синтезировали из сульфона **140** и Na-енолята тозилацетона в MeCN при комнатной температуре в течение 7 ч 43 мин с выходом 85% в виде смеси двух изомеров в соотношении 62:38 (*Таблица 47*; строка 8, стадия 1). Аналогично с использованием **140** и енолята **10b** была получена мочевина **141i** (выход 96%, два изомера в соотношении 59:41) и **140** и енолята **7d** − мочевина **141k** (выход 85%, два изомера в соотношении 78:22) (стадия 1, строки 9 и 11). Согласно данным ИК и ЯМР спектроскопии соединения **141h**,**i**,**k** как в твердом виде, так и в растворе DMSO-d_6 существуют исключительно в ациклической форме, спектральных признаков гидроксипиримидинов **142h**,**i**,**k** не наблюдалось.

Пиримидин **143h** был получен при кипячении соединения **141h** в MeCN в присутствии TsOH (0.5 эквив) в течение 2 ч с выходом 93% (*Таблица 47*; строка 8, стадия 2). Использование EtOH вместо MeCN в описанных условиях привело к снижению выхода продукта до 75%.

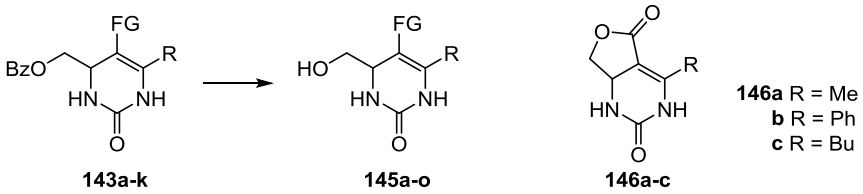
Скорость гетероциклизации-дегидратации 3-фенил-3-оксоалкилмочевины **141i** снижается по сравнению с **141h** из-за пониженной электрофильности бензоильной группы и стерического взаимодействия объемных тозильной, фенильной и бензоилоксиметильной групп, поэтому для завершения реакции потребовалось использование 3 эквивалентов TsOH и кипячение в MeCN в течение 20 ч, выход пиримидина **143i** при этом составил 73% (*Таблица 47*; строка 9, стадия 2).

Пиримидин **143k** был получен при кипячении мочевины **141k** в MeCN в присутствии TsOH (0.5 эквив) в течение 4 ч (*Таблица 47*; строка 11, стадия 2). Общий выход пиримидина **143k** в расчете на сульфон **140** составил 83%. Гетероциклизация-дегидратация оксоалкилмочевины **141k** без выделения из реакционной массы, образовавшейся после завершения реакции между сульфоном **140** и енолятом **7d**, при действии TsOH (1.5 эквив) (кипячение, 4 ч) сопровождалась многочисленными побочными реакциями и в описанных условиях до конца не доходила.

На следующей стадии мы проводили снятие бензоильной защитной группы в полученных 4-бензоилоксиметилпиримидинах **143a-k** с образованием 4-гидроксиметилпиримидинов **145a-o** (*Таблица 48*).

При действии водно-спиртового раствора KOH на пиримидин **143a** при комнатной температуре гидролиз протекает легко (данные ТСХ), но выделить продукт из образовавшейся реакционной массы оказалось невозможно из-за его высокой растворимости в воде. При действии MeONa (0.28 эквив) на пиримидин **143a** в MeOH при комнатной температуре в течение 6 ч происходит полное снятие защитной группы и частичная переэтерификация 5-COOEt группы с образованием смеси метилового и этилового эфиров **145a** и **145e** (*Таблица 48*; строка 1). Переэтерификация под действием MeONa в MeOH завершается при кипячении в течение 1.5 ч. После окончания реакции реакционную массу нейтрализовали эквивалентным количеством конц. HCl, растворитель отгоняли в вакууме, остаток растирали с эфиром и отфильтровывали. Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии, чистота полученного продукта **145a** была не ниже 95%. Его масса незначительно превышала расчетную. Следовательно, в данном случае, основной примесью в техническом **145a** был NaCl, получающийся при нейтрализации.

Таблица 48. Синтез 4-(гидроксиметил)пиримидинов **145a-o**.



№	Исход-ное соед-е	Условия реакции[a]	FG	R	Продукт(ы) (мольное соотношение)	Вы-ход (%)[б]
1	**143a**	MeONa (0.28), MeOH, 20°C, 6 ч	CO_2Me	Me	**145a** + **145e** (66:34)	-
2	**143a**	MeONa (0.26), MeOH, кипячение, 1.5 ч	CO_2Me	Me	**145a** + **146a** (98:2)	89
3	**143b**	MeONa (0.89), MeOH, 20°C, 27 ч	CO_2Me	Ph	**145b**	95
4	**143b**	K_2CO_3 (1.50), MeOH, 20°C, 24 ч	CO_2Me	Ph	**145b**	74
5	**143c**	MeONa (0.84), MeOH, 20°C, 24 ч	OMe	Bu	**145c**	85
6	**143d**	MeONa (1.80), MeOH, кипячение, 3 ч	OMe	CO_2Me	**145d**	81
7	**143a**	EtONa (0.34), EtOH, 20°C, 6 ч	CO_2Et	Me	**145e** + **146a** (95:5)	93
8	**143b**	KOH (1.47), EtOH-H_2O, 20°C, 0.83 ч	CO_2Et	Ph	**145f** + **146b** (67:33)	-
9	**143b**	KOH (1.27), EtOH, 0°C, 40 мин	CO_2Et	Ph	**145f** + **146b** (63:37)	-
10	**143b**	KOH (1.48), EtOH, 20°C, 1.5 ч, затем TsOH (1.96), кипячение, 4 ч	CO_2Et	Ph	**145f** + **146b** (61:39)	-
11	**143b**	EtONa (1.00), EtOH, 20°C, 24 ч	CO_2Et	Ph	**145f** + **146b** (58:42)	-
12	**143b**	K_2CO_3 (1.50), EtOH, 20°C, 7 дней	CO_2Et	Ph	**145f** + **146b** (95:5)	84
13	**143c**	EtONa (0.87), EtOH, 20°C, 40 мин	CO_2Et	Bu	**145g** + **146c** (83:17)	-
14	**143c**	KOH (1.30), EtOH-H_2O, 20°C, 0.92 ч	CO_2Et	Bu	**145g** + **146c** (98:2)	65
15	**143d**	EtONa (2.22), EtOH, 20°C, 1 ч	CO_2Et	CO_2Et	**145h**	79
16	**143e**	MeONa (0.32), MeOH, 20°C, 2.5 ч	Ac	Me	**145i**	88
17	**143f**	KOH (1.60), EtOH-H_2O, 20°C, 2 ч	Bz	Me	**145j**	90
18	**143g**	KOH (2.13), EtOH-H_2O, 20°C, 2.5 ч	Bz	Ph	**145k**	91
19	**143h**	KOH (3.03), EtOH-H_2O, 20°C, 1.5 ч	Ts	Me	**145l**	91
20	**143i**	KOH (3.00), EtOH-H_2O, 20°C, 2 ч	Ts	Ph	**145m**	98
21	**143j**	KOH (1.79), EtOH-H_2O, 20°C, 2.75 ч	SPh	Me	**145n**	70
22	**143k**	KOH (1.79), EtOH-H_2O, 20°C, 2 ч	SPh	Ph	**145o**	85

[a] В скобках указано количество эквивалентов.
[б] Выход выделенного 4-(гидроксиметил)тетрагидропиримидин-2-она **145**.

В результате очистки технического **145a** с использованием колоночной хроматографии на силикагеле был получен чистый пиримидин **145a** с выходом 89% (*Таблица 48*; строка 2). Следует отметить, что хроматографическая очистка соединения **145a** осложняется его низкой растворимостью в $CHCl_3$. До и после хроматографирования пиримидин **145a** содержал 2% соответствующего лактона **146a**, являющегося продуктом внутримолекулярной этерификации. Примесь лактона полностью удаляется кристаллизацией. При кипячении 6-фенилпиримидина **143b** в течение 2.25 ч в MeOH в присутствии MeONa (0.28 эквив) наряду с ожидаемым продуктом **145b** образовывалось порядка 50 мол% неидентифицируемых соединений (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). 4-Гидроксиметилпиримидин **145b** был получен с выходом 95% при действии на **143b** большего количества MeONa (0.89 эквив) при комнатной температуре в течение 27 ч (строка 3). Пиримидин **145b** также образовывался из **143b** при действии K_2CO_3 в MeOH при комнатной температуре, однако в этих условиях выход продукта снизился (строка 3 vs строка 4). Образования лактона **146b** в описанных условиях не наблюдалось. Аналогично из соединения **143c** был получен пиримидин **145c** (выход 85%) (строка 5). Переэтерификация 5,6-дикарбоксилата **143d** под действием MeONa (1.03 эквив) в MeOH при комнатной температуре не завершалась в течение 24 ч. Соединение **145d** было получено реакцией **143d** с MeONa (1.80 эквив) при кипячении в MeOH в течение 3 ч с выходом 81% (строка 6).

Реакция пиримидина **143a** с EtONa в EtOH при комнатной температуре в течение 6 ч протекает с образованием этилкарбоксилата **145e** (*Таблица 48*; строка 7). Выделение и очистку технического **145e** проводили аналогично **145a**, количество примеси лактона при этом **146a** составило 5 мол%. Реакция 6-фенилпиримидина **143b** с KOH в спирте или водном спирте протекает с образованием смеси с целевого продукта **145f** и заметного количества лактона **146b** (33-37 мол%) (строки 8 и 9). При кипячении смеси **145f** и **146b** в EtOH в присутствии TsOH раскрытия лактонового цикла не происходит (строка 10). Смесь продуктов в практически таком же соотношении образовывалась в реакции между пиримидином **143b** и EtONa в EtOH при комнатной температуре в течение 24 ч (строка 11). Наилучшие результаты были получены при действии K_2CO_3 на пиримидин **143b** в EtOH. Реакция завершалась через 7 дней, при этом количество лактона **146b** в выделенном техническом продукте не превышало 5 мол% (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии) (строка 12). При действии EtONa в EtOH на пиримидин **143c** получалась смесь пиримидина **145g** и лактона **146c** в соотношении 83:17 (строка 13), пиримидин **145g** без примеси лактона синтезировали из **143c** под действием KOH в водном спирте (строка 14). Дикарбоксилат **143d** реагирует с EtONa в EtOH при комнатной температуре в течение 1 ч с образованием **145h** с выходом 79%, при этом соответствующий лактон не образуется (строка 15).

5-Ацетилпиримидин **145i** был получен из **143e** с использованием раствора MeONa в MeOH (строка 16). Для синтеза практически нерастворимых в воде соединений − 5-бензоилпиримидинов **145j**,**k**, 5-тозилпиримидинов **143h,i**, 5-фенилтиопиримидинов **143j,k** из **143f**,**g,h-k** использовали KOH в водном EtOH при комнатной температуре (строки 17-22), при этом не наблюдалось образования никаких побочных продуктов.

Наличие гидроксильной группы в соединениях **145** позволяет создавать различные уходящие группы. Так, при действии PPh_3 (1.25 эквив) и CCl_4 (2.0 эквив) на пиримидин **145m** в MeCN при комнатной температуре в течение 4 ч был получен раствор, в котором согласно данным ТСХ исходный гетероцикл отсутствовал. Реакционную массу упарили, остаток растворили в $CHCl_3$ и промыли водой, при этом никаких видимых изменений не наблюдалось. После промывания раствора насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ произошло мгновенное выпадение осадка в хлороформенном слое. Этот осадок согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии представлял собой исходный 4-гидроксиметилпиримидин **145m**. Следовательно, можно сделать вывод, что в реакции **145m** с PPh_3 и CCl_4 образуется относительно устойчивый оксифосфониевый комплекс **147b**, который при комнатной температуре не превращается в 4-хлорметилпиримидин **148b**, а при действии насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ гидролизуется, давая исходный пиримидин (*Схема 62*).

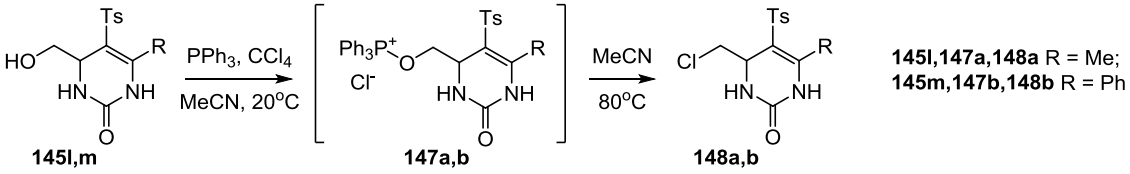


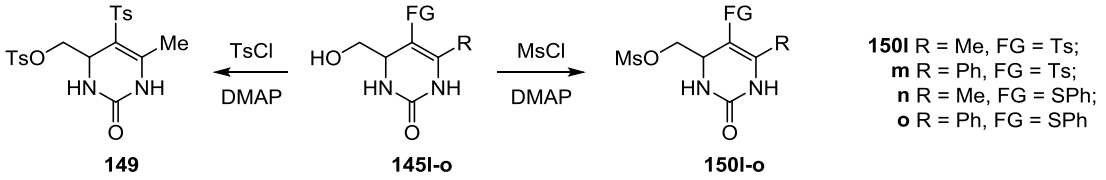
Схема 62

4-Хлорметилпиримидин **148b** был получен при кипячении **145m** в MeCN в присутствии PPh_3 (1.25 эквив) и CCl_4 (2.0 эквив) в течение 25 мин, продукт выпадал из реакционной массы в виде осадка и был выделен фильтрованием с выходом 90%. В этих же условиях из соединения **145l** (кипячение, 30 мин) образовывался пиримидин **148a**. Соединение **148a** хорошо растворимо в MeCN, поэтому после завершения реакции растворитель отгоняли в вакууме, а остаток хроматографировали на силикагеле, в результате хлорметилпиримидин **148a** был получен с выходом 60%. Отметим, что согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технической смеси, полученной после отгонки MeCN, в реакции **145l** с PPh_3 и CCl_4 образовывалось несколько продуктов, при этом **148a** являлся основным. Выделить и однозначно установить структуру других продуктов не удалось. Реакция пиримидина **145l** с $SOCl_2$ при кипячении или в пиридине при 100°C идет с образованием сложных смесей продуктов с низким содержанием 4-хлорметил-пиримидина **148a**.

Поскольку соединения с мезилокси- или тозилоксигруппами легче вступают в реакции нуклеофильного замещения по сравнению с атомом хлора, из пиримидинов **145l-o** были получены 4-мезилоксиметилпиримидины **150l-o** и 4-тозилоксиметилпиримидин **149** (*Схема 63*). Отметим, что пиримидины **150l-o** и **149** в принципе не могут быть получены с использованием опубликованных методов синтеза 5-функционально замещенных тетрагидропиримидинов.

Реакция 4-гидроксиметилпиримидина **145l** с MsCl (2 эквив) или TsCl (2 эквив) в присутствии DMAP (3 эквив) протекает при комнатной температуре в $CHCl_3$ в течение 1 ч с образованием 4-мезилоксиметилпиримидина **150l** и 4-тозилоксиметилпиримидина **149** с выходами 84 и 96%, соответственно. При меньших избытках реагентов или при использовании в

качестве оснований пиридина или NEt_3 реакция до конца не доходит. Например, при действии TsCl на пиримидин **145l** в пиридине (20°C, 5 дней) выход продукта **149** составил только 21%.



149 **145l-o** **150l-o**

Схема 63

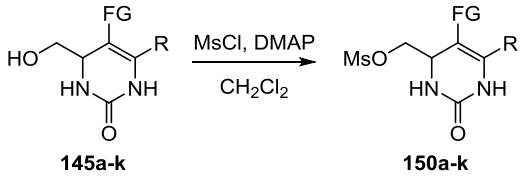
Взаимодействие 6-фенилзамещенного **145m** с MsCl (2 эквив) и DMAP (3 эквив) в $CHCl_3$ при 20°C протекает значительно медленнее по сравнению с 6-метилзамещенным **145l**, предположительно из-за плохой растворимости **145m** в $CHCl_3$. В описанных условиях реакция не завершалась в течение 20 ч. При кипячении реакционной массы в течение 15 мин исходный пиримидин полностью прореагировал, но из-за сравнительно высокой температуры и больших избытков реагентов наряду с 4-мезилоксиметилпиримидином **150m** образовывалось некоторое количество побочных продуктов, что осложнило выделение целевого **150m**. В CH_2Cl_2 реакция между пиримидином **145m**, MsCl (2 эквив) и DMAP (3 эквив) завершалась при кипячении в течение 45 мин, в результате чего 4-мезилоксиметилпиримидин **150m** был получен с выходом 72% после кристаллизации.

5-Фенилтиопиримидины **150n,o** были получены реакцией **145n** и **145o** с MsCl в присутствии DMAP в CH_2Cl_2 при комнатной температуре, при этом оптимальным соотношением пиримидин/MsCl/DMAP для **145n** является 1:1.2:1.4, для **145o** – 1:1.5:2. Реакция пиримидина **145o** с MsCl (1.2 эквив) и DMAP (1.4 эквив) в CH_2Cl_2 завершается при 20°C в течение 5 ч 40 мин, при увеличении избытка реагентов время реакции сократилось до 2 ч 20 мин. Так же, как и в случае 5-тозилзамещенных пиримидинов **145l,m**, скорость реакции 6-фенилпиримидина **145o** снизилась по сравнению с 6-метилпиримидином **145n** из-за его сравнительно низкой растворимости в CH_2Cl_2. Из приведенных данных можно сделать вывод, что с уменьшением объема заместителя при атоме $C_{(5)}$ скорость реакции с MsCl в присутствии DMAP возрастает. Выходы пиримидинов **150n** и **150o** составили 68 и 78% после кристаллизации. Таким образом, суммарный выход пиримидинов **150l-o** в расчете на исходный сульфон **140** был не ниже 42%.

Отличительной спектральной характеристикой 6-метилпиримидинов **150n**, **143j** и **145n** является наличие дальней КССВ между протонами 4-H и 6-CH_3 ($^5J_{4\text{-H},6\text{-CH3}}$ = 0.8-1.0 Гц), которое в совокупности с величиной вицинальной КССВ между протонами 4-H и $N_{(3)}H$ ($^3J_{N(3)H,4\text{-H}}$ = 2.7 Гц), свидетельствует о том, что заместитель при $C_{(4)}$ имеет псевдоаксиальную ориентацию (в растворе ДМСО-d_6). Близкие величины КССВ $^3J_{N(3)H,4\text{-H}}$ = 2.4-2.8 Гц для 6-фенилзамещенных пиримидинов **150o**, **143k** и **145o** позволяют предполагать, что и в них заместитель при $C_{(4)}$ также имеет псевдоаксиальную ориентацию. Отметим, что конформация 5-фенилтиозамещенных тетрагидропиримидинов (**143j**,**k**; **145n**,**o**; **150n**,**o**) существенно отличается от конформации пиримидинов, имеющих другие функциональные группы в пятом положении, для которых

величина КССВ $^{3}J_{N(3)H,4\text{-}H}$ находится в интервале 3.4-3.9 Гц, а дальних констант $^{5}J_{4\text{-}H,6\text{-}CH3}$ для 6-метилпиримидинонов не наблюдается.

Карбоксилаты **150a-h** были получены из технических пиримидинов **145b-d,f-h** и **145a,e** после колоночной хроматографии реакцией с MsCl (1.2 эквив) в присутствии DMAP (1.4 эквив) в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение 1-1.5 ч с хорошими выходами (*Схема 64*). После окончания реакции растворитель отгоняли в вакууме, остаток растирали с водой и отфильтровывали. При этом лактоны **146a**,**c** (см. *Таблица 48*) полностью удалялись из технических продуктов **150a**,**e**,**g** в процессе водной обработки. Пиримидин **150f** без примеси **146b** был получен после кристаллизации. Следует отметить, что соединения **150a,e** оказались умеренно растворимыми в воде, но при аккуратном выделении выходы продуктов хорошие. При использовании технических пиримидинов **145a**,**e** (без хроматографиечской очистки) для получения 4-мезилоксиметилпиримидинов **150a**,**e** выходы продуктов составили 63 и 78%, соответственно. Соединение **150h** выделяли экстракцией, аморфный продукт, полученный после удаления растворителя, использовали на стадии расширения цикла, получить кристалличный пиримидин **150h** не удалось.



150a R = Me, FG = CO_2Me (81%); **b** R = Ph, FG = CO_2Me (93%);
c R = Bu, FG = CO_2Me (80%); **d** R = CO_2Me, FG = CO_2Me (62%);
e R = Me, FG = CO_2Et (88%); **f** R = Ph, FG = CO_2Et (65%);
g R = Bu, FG = CO_2Et (82%); **h** R = CO_2Et, FG = CO_2Et (67%);
i R = Me, FG = C(O)Me (70%); **j** R = Me, FG = C(O)Ph (92%);
k R = Ph, FG = C(O)Ph (100%)

Схема 64

5-Ацилзамещенные пиримидины **145i-k** реагировали с MsCl (1.5 эквив) и DMAP (2.0 эквив) в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение 1.5 ч с образованием 4-мезилоксиметильных производных **150i-k**. При использовании меньших избытков регентов и NEt_3 вместо DMAP эти реакции до конца не доходят. Соединения **150i,j** были выделены с хорошими выходами также, как и **150a-g**. Следует отметить, что пиримидин **150i** умеренно растворим в H_2O. В случае 6-фенил пиримидина **150k**, после обработки, описанной для **150a-g** технический продукт содержал порядка 20 мол% DMAP (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). Поэтому после окончания реакции с MsCl образовавшуюся реакционную массу последовательно промывали водой, разбавленной HCl и снова водой. После удаления растворителя пиримидин **150k** был выделен с количественным выходом и чистотой >98%.

Таким образом, нами разработан препаративный способ получения 5-тозил-, 5-фенилтио- и 5-ацилзамещенных 4-мезилоксиметил-, 4-тозилоксиметил- и 4-хлорметил-1,2,3,4-тетрагидро-пиримидин-2-онов (до нескольких граммов). Синтез включает нуклеофильное замещение тозильной группы в легко доступной *N*-[(2-бензоилокси-1-тозил)этил]мочевине под действием Na-енолятов β-оксоэфиров, 1,3-дикетонов, α-тозилкетонов и α-фенилтиокетонов, за которым следует кислотно-катализируемая дегидратация или гетероциклизация-дегидратация

образовавшихся продуктов замещения, снятие бензоильной защитной группы и превращение гидроксиметильной группы в мезилокси-, тозилокси- или хлорметильную группу. Полученные пиримидины являются исходными соединениями для синтеза 5-функционально замещенных 2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов.

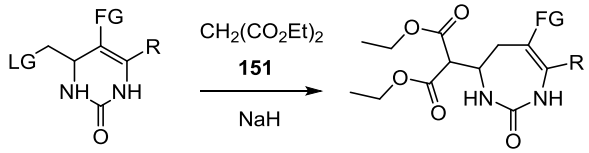
3.14.2. Синтез фунционализированных тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов реакцией расширения пиримидинового цикла

Пиримидины **148a**,**b**, **149** и **150a-o** реагируют с различными *C*-, *N*-, *H*-, *O*-, *S*-нуклеофилами, при этом в результате расширения цикла образуются функционализированные тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-оны. Отметим, что природа функциональной группы (Ts, SPh, COOR, Ac, Bz) у атома углерода $C_{(5)}$ тетрагидропиримидинов оказывают сильное влияние на скорость и селективность реакции расширения цикла. Это объясняется их различными пространственными и электронными характеристиками. Так, например, 5-фенилтиогруппа является электронодонорной, а 5-тозильная и 5-ацильные группы – электроноакцепторными.

В качестве *C*-нуклеофилов в реакциях расширения мы использовали натриймалоновый эфир и цианид натрия.

Реакцией 4-мезилоксиметилпиримидинов **150b-d,f-j** с суспензией натриймалонового эфира, полученной при действии NaH на малоновый эфир (**151**), в MeCN при комнатной температуре, были получены диазепины **152a-h** с хорошими выходами (*Таблица 49*; строки 1-6). В похожих условиях синтезировали 6-тозилзамещенные диазепины **152j** из 4-мезилоксиметилпиримидина **150l** (строка 8) и **152k** из 4-хлорметилпиримидина **148b** или 4-мезилоксиметилпиримидина **150m** (строки 9 и 10). При действии натриймалонового эфира (1.2 эквив) на пиримидин **150k** ($R^2 = R^3 =$ Ph) в MeCN или ТГФ при комнатной температуре выделенный технический продукт наряду с ожидаемым диазепином содержал неидентифицируемые примеси, количество которых от природы растворителя не зависело. Очистка смеси (полученной реакцией в MeCN) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле дала диазепин **152i** с выходом 79% (строка 7). Реакция 5-фенилтиопиримидина **150o** с натриймалоновым эфиром (1.25 эквив) в MeCN при комнатной температуре протекает очень медленно. Так, согласно данным ТСХ, через 8 ч в реакционной массе присутствовало заметное количество исходного пиримидина. При увеличении количества нуклеофила до 1.80 эквивалентов в описанных условиях взаимодействие не завершалось в течение 6 ч 40 мин (данные ТСХ). При кипячении реакция между **150o** и натриймалоновым эфиром (1.25 эквив) в MeCN завершилась в течение 40 мин, однако в этих условиях наблюдалось образование некоторого количества побочных продуктов. В ТГФ взаимодействие 5-фенилтиопиримидинов **150n**,**o** с натриймалоновым эфиром гладко протекает при комнатной температуре и завершается в течение 5 ч, в результате чего диазепины **152l** и **152m** были выделены с высокими выходами (строки 11 и 12).

Таблица 49. Реакция пиримидинов **148b**, **150b-d,f-k,l-o** с натриймалоновым эфиром.

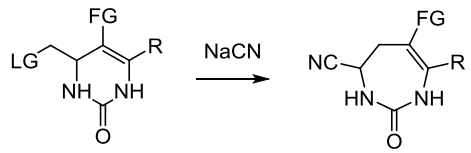


148b,150b-d,f-k,l-o **152a-m**

№	Исх. пири-мидин	R	FG	Условия реакции[a]	Про-дукт	Выход, (%)
1	**150b**	Ph	CO_2Me	**151** (1.14), NaH (1.10), MeCN, 20°C, 1.67 ч	**152a**	88
2	**150c**	Bu	CO_2Me	**151** (1.19), NaH (1.14), MeCN, 20°C, 2 ч	**152b**	91
3	**150d**	CO_2Me	CO_2Me	**151** (1.20), NaH (1.17), MeCN, 20°C, 1 ч	**152c**	86
4	**150f**	Ph	CO_2Et	**151** (1.16), NaH (1.11), MeCN, 20°C, 1 ч	**152d**	90
5	**150g**	Bu	CO_2Et	**151** (1.23), NaH (1.20), MeCN, 20°C, 3.33 ч	**152e**	94
6	**150h**	CO_2Et	CO_2Et	**151** (1.25), NaH (1.23), MeCN, 20°C, 1 ч	**152f**	70
7	**150i**	Me	Ac	**151** (1.26), NaH (1.19), MeCN, 20°C, 1 ч	**152g**	76
6	**150j**	Me	Bz	**151** (1.19), NaH (1.11), MeCN, 20°C, 1 ч	**152h**	87
7	**150k**	Ph	Bz	**151** (1.21), NaH (1.20), MeCN, 20°C, 1.67 ч	**152i**	79
8	**150l**	Me	Ts	**151** (1.17), NaH (1.13), ТГФ, 20°C, 1.5 ч	**152j**	95
9	**150m**	Ph	Ts	**151** (1.38), NaH (1.26), MeCN, 20°C, 4 ч	**152k**	91
10	**148b**	Ph	Ts	**151** (1.43), NaH (1.27), MeCN, 20°C, 4.66 ч	**152k**	80
11	**150n**	Me	SPh	**151** (1.34), NaH (1.26), ТГФ, 20°C, 5 ч	**152l**	90
12	**150o**	Ph	SPh	**151** (1.38), NaH (1.26), ТГФ, 20°C, 5 ч	**152m**	92

[a] В скобках указано количество эквивалентов.

4-Мезилоксиметилпиримидин **150l** реагирует с NaCN в ДМФА при комнатной температуре в течение 5 ч с образованием 4-цианодиазепина **153c** с выходом 95% (*Схема 65*).



148b, 149, 150b,k,l-o **153a-f**

153a FG = CO_2Me, R = Ph; **b** FG = C(O)Ph, R = Ph; **c** FG = Ts, R = Me;
d FG = Ts, R = Ph; **e** FG = SPh, R = Me; **f** FG = SPh, R = Ph.

Схема 65

Соединение **153c** также было получено в MeCN при 20°C взаимодействием **150l** с NaCN в присутствии 18-краун-6 (0.17 эквив) в течение 5.6 ч или реакцией 4-тозилоксиметилпиримидина

149 с NaCN в присутствии 18-краун-6 (0.30 эквив) в течение 22.5 ч с выходами 94 и 89%, соответственно. Без 18-краун-6 реакция **150l** с NaCN в MeCN сильно замедлялась. После обработки реакционной массы, образовавшейся через 3 дня, была выделена смесь, состоящая из исходного пиримидина **150l** и диазепина **153c** в соотношении 23:77 (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии).

Мониторинг реакции 4-тозилоксиметилпиримидина **149** с NaCN в растворе DMSO-d_6 с использованием ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии (реакцию проводили в ампуле ЯМР) не выявил наличия в реакционной массе долго живущих интермедиатов, наблюдалось постепенное превращения пиримидина **149** в диазепин **153c**.

Реакция 6-фенилзамещенного пиримидина **150m** с NaCN в присутствии 18-краун-6 в MeCN при комнатной температуре не протекает. После кипячения **150m** с NaCN (1.5 эквив) и 18-краун-6 (0.2 эквив) в MeCN в течение 3.8 ч была выделена смесь неидентифицируемых продуктов. В ДМФА при 20°C пиримидин **150m** реагирует с NaCN (1.3 эквив) в течение 1.5 ч с образованием 4-цианодиазепина **153d** с выходом 65%. В описанных условиях реакция 4-хлорметилпиримидина **148b** с NaCN не завершается в течение 9.5 ч. При нагревании 40°C эта реакция доходит до конца в течение 1.5 ч, но выделенный технический продукт при этом содержит бóльшее количество примесей, чем технический диазепин **153d**, полученный из 4-мезилоксиметилпиримидина **150m** (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). Известно, что продукты реакции спиртов с PPh_3 и CCl_4 могут реагировать с внешними нуклеофилами [559]. Однако, при добавлении NaCN к раствору **147b** в MeCN в присутствии 18-краун-6 образования диазепина **153d** не наблюдалось, а после кипячения реакционной массы единственным выделенным продуктом реакции был 4-хлорметилпиримидин **148b**.

Изучено влияние природы растворителя на реакцию пиримидина **150b** с NaCN (1.5 эквив) и показано, что при комнатной температуре выход диазепина **153a**, полученного в ДМСО выше по сравнению с полученным в ДМФА. Аналогично в ДМСО проводили реакцию пиримидина **150k** с NaCN. После окончания в реакционную массу добавляли H_2O и отфильтровывали выпавшие осадки. Технические продукты очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле, выходы цианодиазепинов **153a** и **153b** составили 87 и 83%, соответственно.

Реакцию расширения цикла 5-фенилтиопиримидинов **150n**,**o** под действием NaCN (1.49-2.01 эквив) проводили при кипячении в MeCN, ТГФ или 1,4-диоксане в течение 3-9 ч в присутствии 18-краун-6 (0.10-0.22 эквив) (*Таблица 50*). В отличие от 5-тозилзамещенных аналогов **150l**,**m**, реакция **150n**,**o** с NaCN в MeCN в присутствии 18-краун-6 при комнатной температуре не протекает. Во всех изученных условиях согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов наряду с диазепинами **153e**,**f** всегда образовывалось некоторое количество примесей. Характерной особенностью спектров ^{1}H ЯМР было увеличение интенсивности сигналов протонов в ароматической области (6.70-7.70 м.д.). Установлено, что чистота образующихся диазепинов **153e**,**f** сильно зависит от концентрации исходных пиримидинов **150n**,**o**. При повышении концентрации количество побочных продуктов увеличивается (*Таблица 50*; строки 2-4 для **150n**; строки 7-9 для **150o**).

Таблица 50. Реакция 5-фенилтиопиримидинов **150n,o** с NaCN (1.49-1.69 эквив).

№	Исх. пири-мидин	Катали-затор[а]	Конц. **150** (моль/л)	Условия реакции	Кон-версия **150** (%)[б]	Про-дукт	Чисто-та **153** (%)[в]	Выход, (%)[г]
1	**150n**	18-К-6	0.033	MeCN, кипячение, 5 ч	73	**153e**	-	-
2	**150n**	18-К-6	0.050	MeCN, кипячение, 5 ч	100	**153e**	59	55
3	**150n**	18-К-6	0.067	MeCN, кипячение, 3 ч	100	**153e**	52	-
4	**150n**	18-К-6	0.250	MeCN, кипячение, 3.25 ч	100	**153e**	32	-
5	**150n**	-	1.429	ДМФА, 20°C, 3 ч	49	**153e**	-	-
6	**150n**	-	2.500	ДМФА, 20°C, 6.7 ч	100	**153e**	39	(30)
7	**150o**	18-К-6	0.033	MeCN, кипячение, 4 ч	100	**153f**	70	63
8	**150o**	18-К-6	0.067	MeCN, кипячение, 3.2 ч	100	**153f**	38	-
9	**150o**	18-К-6	0.200	MeCN, кипячение, 3 ч	100	**153f**	22	15
10	**150o**	-	1.000	ДМФА, 20°C, 2.5 ч	87	**153f**	-	-
11	**150o**	-	2.500	ДМФА, 20°C, 7 ч	100	**153f**	35	(33)

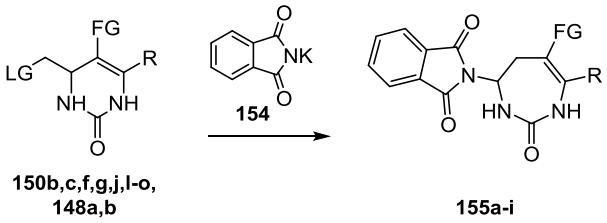
[а] 0.1-0.2 эквивалента 18-краун-6 (18-К-6).
[б] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.
[в] Чистоту оценивали как отношение ожидаемой интенсивности сигналов ароматических протонов (5H для **153e**, 10H для **153f**) к наблюдаемой интенсивности сигналов в ароматической области в спектре ^{1}H ЯМР для технических продуктов, умноженное на 100.
[г] Выход продукта после колоночной хроматографии. Выход в скобках оценен с помощью ^{1}H ЯМР спектра с использованием 1,4-диоксана в качестве внутреннего стандарта.

Полярность растворителя, температура реакции, количество NaCN и 18-краун-6 оказывают несущественное влияние на чистоту диазепинов **153e**,**f**. В ДМФА взаимодействие между **150n**,**o** и NaCN завершается в течение 7 ч при комнатной температуре (*Таблица 50*; строки 6 и 11). Однако и в этих условиях протекали те же самые побочные процессы, что и в MeCN, ТГФ или 1,4-диоксане. В оптимизированных условиях 4-цианозамещенные диазепины **153e** (строка 2) и **153f** (строка 7) были выделены с выходом 55 и 63%, соответственно, с использованием колоночной хроматографии на силикагеле.

Из приведенных данных видно, что реакции 5-фенилтиопиримидинов **150n**,**o** с *C*-нуклеофилами (натриймалоновый эфир и NaCN) протекают в более жестких условиях, по сравнению с 5-тозилпиримидинами **150l**,**m** и 5-ацилпиримидинами **150b-d,f-k**.

6-Фенилпиримидины **150b,f** (FG = CO_2Me, CO_2Et) гладко реагируют с фталимидом калия (**154**) (1.30 эквив) при кипячении в MeCN с образованием фталимидодиазепинов **155a,c** с высокими выходами (*Таблица 51*; строки 1 и 3). В описанных условиях из 6-бутилпиримидинов **150c,g** (FG = CO_2Me, CO_2Et) были получены смеси ожидаемого продукта **155b,d** и некоторого количества неидентифицируемых примесей.

Таблица 51. Реакция пиримидинов **148a,b**, **150l-o** и **150b,c,f,g,j** с фталимидом калия.



150b,c,f,g,j,l-o, 148a,b **155a-i**

№	Исх. пири-мидин	R	FG	Условия реакции[a]	Продукт	Выход, (%)
1	**150b**	Ph	CO_2Me	**154** (1.30), MeCN, кипячение, 30 мин	**155a**	95
2	**150c**	Bu	CO_2Me	**154** (1.30), ДМСО, 20°C, 2 ч	**155b**	90
3	**150f**	Ph	CO_2Et	**154** (1.30), MeCN, кипячение, 1 ч	**155c**	98
4	**150g**	Bu	CO_2Et	**154** (1.29), ДМСО, 20°C, 2 ч	**155d**	84
5	**150j**	Me	Bz	**154** (1.31), ДМСО, 20°C, 2 ч	**155e**	92
6	**150l**	Me	Ts	**154** (1.47), MeCN, кипячение, 15 мин	**155f**	93
7	**148a**	Me	Ts	**154** (1.56), MeCN, кипячение, 50 мин	**155f**	84
8	**150m**	Ph	Ts	**154** (1.47), MeCN, кипячение, 15 мин	**155g**	92
9	**150n**	Me	SPh	**154** (1.48), MeCN, кипячение, 1 ч 40 мин	**155h**	96
10	**150o**	Ph	SPh	**154** (1.50), MeCN, кипячение, 35 мин	**155i**	96

[a] В скобках указано количество эквивалентов.

В результате реакции между 6-метилпиримидином **150j** (FG = Bz) и **154** (1.28 эквив) при кипячении в MeCN в течение 1.25 ч была получена смесь диазепина **155e** и другого соединения в соотношении 82:18. Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии, второй продукт представлял собой 4-метилен-5-фенил-1,2,3,4,7,7a-гексагидрофуро[3,4-*d*]пиримидин-2-он (**209**). Этот продукт образовался в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения OMs-группы под действием атома кислорода бензоильной группы при атоме $C_{(5)}$. При комнатной температуре в ДМСО в течение 2 ч единственным продуктом реакции пиримидина **150j** с фталимидом калия (1.31 эквив) является диазепин **155e**. Выделение продукта проводили аналогично тому, как описано для цианопиримидинов **153a,b**, выход фталимидопиримидина **155e** составил 92% (*Таблица 51*; строка 5). Аналогично были получены диазепины **155b,d** из 6-бутилпиримидинов **150c,g** с хорошими выходами (строки 2 и 4).

5-Тозилзамещенные 4-мезилоксиметилпиримидин **150l** и 4-хлорметилпиримидин **148a** (R = Me) реагируют с фталимидом калия при кипячении в MeCN с образованием диазепина **148a** с высоком выходом (*Таблица 51*; строки 6 и 7). При использовании хлорметилпиримидина в качестве исходного соединения время реакции составляет 50 мин, в то время как мезилоксиметил-пиримидин **150l** реагирует в течение 15 мин. Аналогично синтезировали диазепин **155g** из 4-мезилоксиметилпиримидина **150m** (R = Ph) (строка 8). 4-Хлорметилпиримидин **148b** (R = Ph) в

описанных условиях не реагирует даже при увеличении времени реакции до 10 ч. Реакция пиримидина **148b** с **154** не идет в ДМФА при 20°C, а при нагревании реакционной массы до 45°C образуется смесь неидентифицируемых продуктов, которая не содержит целевого диазепина **155g** (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии). Отметим, что реакции хлорметилпиримидинов **148a**,**b** с **154** по сравнению с мезилоксиметилпиримидинами **150l**,**m** протекают в более жестких условиях или не протекают вовсе. 5-Фенилтиопиримидины **150n**,**o** реагируют с фталимидом калия (1.5 эквив) при кипячении MeCN в течение 0.5-1.7 ч, в результате чего ожидаемые продукты **155h**,**i** были выделены с выходом 96% (строки 9 и 10).

Взаимодействие соединения **150o** с сукцинимидом натрия (1.5 эквив), полученном при действии NaH на сукцинимид, в сухом MeCN протекает с образованием некоторого количества побочных продуктов. В то же время, пиримидины **150n**,**o** гладко реагируют с сукцинимидом натрия при кипячении в ТГФ в течение 3.75-4 ч, давая диазепины **156a**,**b** с выходами 93 и 92%, соответственно (*Схема 66*).

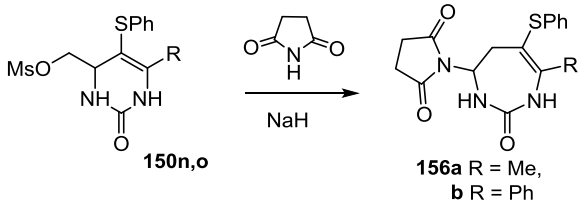


Схема 66

4-Незамещенные диазепины **157b** и **157c** были получены из пиримидинов **150n**,**o** реакцией с $NaBH_4$ при кипячении в ТГФ (1.8-4.2 ч) и выделены с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с хорошими выходами (*Схема 67*).

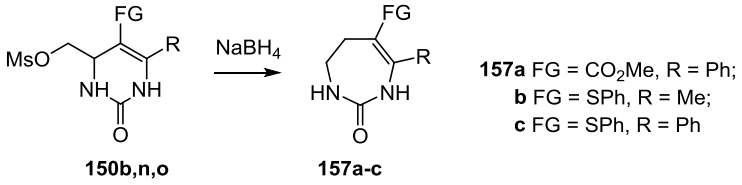


Схема 67

Под действием $NaBH_4$ (1.5 эквив) в ДМСО (3 ч) или в ТГФ (1 ч) при комнатной температуре расширение цикла в пиримидине **150b** не протекало. В описанных условиях в MeCN исходный **150b** исчезал в течение 1 ч, однако, согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии в результате образовывалась сложная смесь продуктов, содержащая незначительное количество целевого диазепина **157a**. Похожая смесь образовывалась и в реакции пиримидина **150b** с $NaBH_4$ при кипячении в ТГФ. Диазепин **157a** был выделен из этой смеси с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с выходом 43%.

4-Хлорметилпиримидин **148b** (R = Ph) реагирует с PhSNa (1.5 эквив), полученным при действии NaH на PhSH, в MeCN при комнатной температуре в течение 5 ч с образованием диазепина **158k**, который был выделен с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с выходом 65% (*Схема 68*).

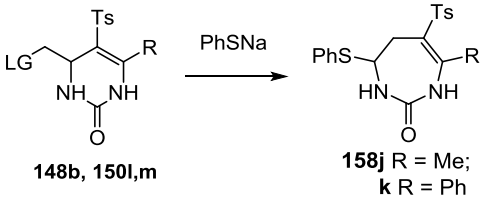


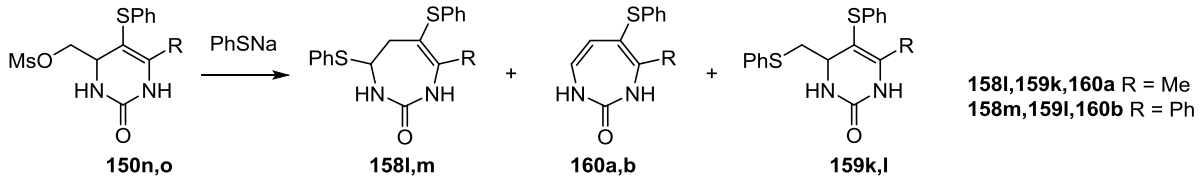
Схема 68

При уменьшении количества PhSNa до 1.1 эквивалента для завершения реакции с **148b** потребовалось кипячение реакционной массы в течение 1 ч, так как при проведении реакции при 20°C в течение 5 ч исходный пиримидин присутствовал в реакционной массе согласно данным ТСХ. Реакция 4-мезилоксиметилпиримидина **150m** с PhSNa (1.12 эквив) в MeCN при комнатной температуре завершается в течение 4 ч. Отметим, что согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии чистота и состав примесей в выделенных технических продуктах **158k**, полученных из 4-хлорметилпиримидина **148b** или из 4-мезилоксиметилпиримидина **150m**, практически не отличаются. Диазепин **158j** был получен с выходом 97% из пиримидина **150l** и PhSNa в MeCN (20°C, 5 ч).

Реакция 5-фенилтиопиримидинов **150n**,**o** с PhSNa приводит к образованию трех различных продуктов: тетрагидродиазепинонов **158l**,**m**, дигидродиазепинов **160a**,**b** и тетрагидропиримидинов **159k,l**. В оптимальных условиях суммарное количество побочных продуктов (соединения **159k**,**l** и **160a**,**b**) не превышает 5% (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии), а выход 4-фенилтиодиазепинов **158l** и **158m** составляет 93 и 95%, соответственно. Отметим, что продукты прямого нуклеофильного замещения мезилоксигруппы в пиримидинах **150n**,**o** получались в отсутствие большого избытка PhSH. В полярном растворителе (MeCN) образованию 4-фенилтиометилпиримидинов **159k**,**l** способствовали увеличение температуры реакции (*Таблица 52*; строка 14 vs строки 13 и 3) и избытка нуклеофила (строка 12 vs строка 13). При кипячении в менее полярном растворителе (ТГФ) в отсутствие избытка нуклеофила пиримидин **159l** не образовывался даже при наличии небольшого количества PhSH в реакционной массе, при этом конверсия исходного пиримидина составила 92% (строка 5). При комнатной температуре увеличение избытка PhSH приводит к увеличению количества пиримидина **159l** (строка 4 vs строка 9).

Как сказано выше, при реакции пиримидинов **150n**,**o** с PhSNa наряду с 4-фенилтио-диазепинами **158l**,**m** и 4-фенилтиометилпиримидинами **159k**,**l** неожиданно образовывались также 5-фенилтио-2,3-дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-оны **160a**,**b**. Мы предполагаем, что они получаются в результате элиминирования PhSH из диазепинов **158l**,**m** в условиях реакции.

Таблица 52. Реакция 4-мезилоксиметилпиримидинов **150n**,**o** с PhSNa.[а]



150n,o **158l,m** **160a,b** **159k,l**

№	Исх. пири-мидин	Мольное соотношение **150**/PhSH/NaH	Условия реакции	Распределение продуктов (%)[б]				Выход **158** (%)[в]
				150	**158**	**160**	**159**	
1	**150n**	1:1.20:1.20	ТГФ, кипячение, 2 мин	-	95	1	4	93
2	**150n**	1:1.19:1.19	ТГФ, кипячение, 1 ч	-	89	5	6	-
3	**150n**	1:1.13:1.10	MeCN, кипячение, 40 мин	-	53	6	41	-
4	**150n**	1:1.29:1.25	ТГФ, 20°C, 4 ч	-	90	4	6	-
5	**150o**	1:1.12:1.03	ТГФ, кипячение, 1 ч	8	92	-	-	-
6	**150o**	1:1.28:1.28	ТГФ, 20°C, 8 ч	-	89	4	7	-
7	**150o**	1:1.20:1.20	ТГФ, кипячение, 1 ч	-	77	21	2	-
8	**150o**	1:2.09:2.07	ТГФ, кипячение, 1 ч	-	44	56	-	-
9	**150o**	1:1.39:1.24	ТГФ, 20°C, 1 ч 40 мин	-	82	-	18	-
10	**150o**	1:3.12:3.09	ТГФ, кипячение, 3 мин	-	77	23	-	-
11	**150o**	1:3.13:3.11	ТГФ, кипячение, 1 ч	-	51	49	-	-
12	**150o**	1:1.10:1.03	MeCN, кипячение, 50 мин	-	95	5	-	-
13	**150o**	1:1.12:1.10	MeCN, кипячение, 30 мин	-	66	10	24	-
14	**150o**	1:1.09:1.07	MeCN, 20°C, 3 ч	23	77	-	-	-
15	**150o**	1:1.22:1.21	1,4-диоксан, кипячение, 1 ч	-	49	38	13	-
16	**150o**	1:1.20:1.20	ТГФ, кипячение, 1 мин	-	95	2	3	95

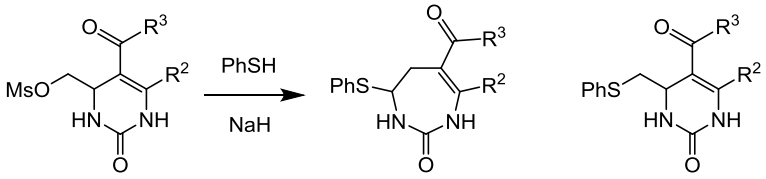
[а] PhSNa был получен при действии NaH на PhSH.
[б] Определено согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для выделенных технических продуктов
[в] Выход выделенного продукта

Количество дигидродиазепинов **160a**,**b** возрастает с увеличением времени реакции как при комнатной температуре (*Таблица 52*; строка 9 vs строка 6), так и при кипячении (строка 16 vs строка 7; строка 10 vs строка 11; строка 1 vs строка 2), при увеличении количества нуклеофила (строка 12 vs строка 13; строка 7 vs строка 8 и строка 11) и с увеличением температуры реакции (строка 7 vs строка 15). Тенденция к элиминированию PhSH с образованием дигидродиазепина возрастает при переходе от 7-метилдиазепина **158l** к 7-фенилзамещенному диазепину **158m**. Индивидуальные дигидродиазепины **160a**,**b** реакцией пиримидинов **150n**,**o** с PhSNa получить не

удалось, поскольку в условиях реакции они подвергаются дальнейшим превращениям.

Условия реакции 4-мезилоксиметилпиримидинов **150a-c,f,g,i-k** с PhSNa оптимизировали с целью получить фенилтиодиазепины **158a-i** с максимальными выходом и чистотой (*Таблица 53*).

Таблица 53. Синтез фенилтиодиазепинов реакцией пиримидинов **150a-c,e-g,i-k** с PhSNa (в оптимальных условиях).



150a-c,e-g,i-k **158a-i** **159a-i**

№	Исх. пири-мидин	R^2	R^3	Условия реакции[а]	Продукт	Выход, (%)[б]
1	**150a**	Me	OMe	PhSH (1.11), NaH (1.10), ТГФ, 2 ч	**158a**	93
2	**150b**	Ph	OMe	PhSH (1.25), NaH (1.16), ТГФ, 2.42 ч	**158b**	94
3	**150c**	Bu	OMe	PhSH (1.10), NaH (1.10), ТГФ, 2 ч	**158c**	80
4	**150e**	Me	OEt	PhSH (1.11), NaH (1.10), ТГФ, 2 ч	**158d**	96
5	**150f**	Ph	OEt	PhSH (1.21), NaH (1.15), ТГФ, 2 ч	**158e**	95
6	**150g**	Bu	OEt	PhSH (1.10), NaH (1.10), ТГФ, 2 ч	**158f**	94
7	**150i**	Me	Me	PhSH(1.10), NaH (1.10), MeCN, 2 ч	**158g**	80
8	**150j**	Me	Ph	PhSH (1.10), NaH (1.10), MeCN, 2 ч	**158h**[в]	81
9	**150j**	Me	Ph	PhSH (1.10), NaH (1.10), ТГФ, 2 ч	**158h**[г]	88
10	**150k**	Ph	Ph	PhSH (1.11), NaH (1.11), ТГФ, 2 ч	**158i**	80

[а] Реакции проводили при комнатной температуре. В скобках указано количество эквивалентов.
[б] Выход выделенного продукта.
[в] Продукт содержал **159h** (2 мол%) согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии.
[г] Продукт содержал **159h** (3 мол%) согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии.

При действии на пиримидин **150a** тиофенолята натрия, полученного обработкой тиофенола (1.11 эквив) гидридом натрия (1.10 эквив), в сухом MeCN при комнатной температуре в течение 2 ч образовывалась смесь фенилтиодиазепина **158a** и большого количества неидентифицируемых продуктов. В ТГФ эта реакция протекает чисто и из пиримидинов **150a** и **150e** были получены диазепины **158a** и **158d** с выходами 93 и 96%, соответственно (*Таблица 53*; строки 1 и 4). Для сравнения, реакция этил 6-метил-2-оксо-4-(хлорметил)-1,2,3,4-тетрагидро-пиримидин-5-карбоксилата (**139a**) с PhSNa (1.08 эквив) в MeCN идет (20°C, 7 ч) с образованием смеси **158d** и **159d** в соотношении 97:3, а в ТГФ с 1.10 эквив. PhSNa (20°C, 7 ч) – смеси **158d** и исходного пиримидина **139a** в соотношении 91:9. Реакция других карбоксилатов **150b,c,f,g** с PhSNa гладко

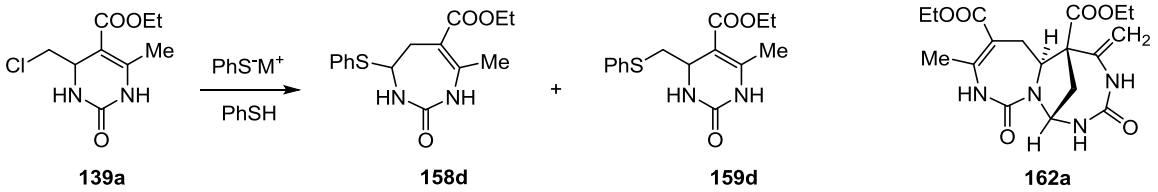
протекает в ТГФ при комнатной температуре с образованием соответствующих диазепинов **158b,c,e,f** с хорошими выходами (строки 2, 3, 5 и 6). Следует отметить, что небольшой избыток PhSH в реакциях **150b** и **150f** не вызвал образования пиримидинов **159b,e** (строки 2 и 5). В отличие от этого, в реакции 4-бутилпиримидина **150g** с PhSNa (1.14 эквив) в присутствии 0.02 эквивалента PhSH в ТГФ (20°C, 2 ч 45 мин) образовалась смесь диазепина **158f** и 4-фенилтиометилпиримидина **159f** в соотношении 93:7.

Технический продукт реакции между 5-ацетилпиримидином **150i**, PhSNa (1.10 эквив) и PhSH (0.02 эквив) в ТГФ (20°C, 1 ч) после очистки с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с последующей кристаллизацией представлял собой **158g** и **159g** в соотношении 92:8, после двух дополнительных кристаллизаций это соотношение составило 97:3, однако, в ^{1}H ЯМР спектре все еще наблюдалось присутствие незначительного количества примесей. В MeCN взаимодействие пиримидина **150i** с PhSNa протекает чисто, в результате диазепин **158g** был получен с выходом 80% (без хроматографического выделения) (*Таблица 53*; строка 7). Реакцию 5-бензоилпиримидина **150j** (R^2 = Me) с PhSNa (1.10 эквив) проводили при полном отсутствии PhSH (20°C, 2 ч) (строки 8 и 9). Как в MeCN, так и в ТГФ образование диазепина **158h** сопровождалось побочными реакциями. Технический продукт очищали с использованием колоночной хроматографии. В результате большая часть примесей была удалена, однако, небольшое количество пиримидина **159h** присутствовало и в очищенном продукте (2 мол% для реакции в MeCN и 3 мол% для реакции в ТГФ). Этот побочный продукт был полностью удален кристаллизацией. Диазепин **158i** был получен из пиримидина **150k** при действии PhSNa (1.11 эквив) в ТГФ (строка 10). Технический продукт очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле, выход диазепина **158i** составил 80%.

Как видно из приведенных данных не только нуклеофильные, но и основные свойства реагентов могут оказывать влияние на направление реакции пиримидинов с нуклеофилами. В частности нельзя исключать возможность прямого нуклеофильного замещения хорошо уходящей группы в пиримидине. В этой связи мы изучили взаимодействие легкодоступного пиримидина **139a** с тиофенолят-анионом, который обладает сильными нуклеофильными свойствами и относительно низкой основностью [560], а также влияние на эту реакцию соотношения реагентов, природы растворителя, времени и температуры. Тиофенолят натрия (или калия) был получен реакцией тиофенола с NaH (или KOH).

В результате взаимодействия пиримидина **139a** с PhSNa (1.08 эквив) в сухом MeCN (20°C, 7 ч) образовывалась смесь продуктов расширения пиримидинового цикла, диазепинона **158e**, и прямого нуклеофильного замещения атома хлора, тетрагидропиримидина **159d**, в соотношении 97:3 (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии) (*Таблица 54*; строка 1). При проведении реакции **139a** с PhSNa (1.10 эквив) в сухом ТГФ (20°C, 7 ч) выделенный технический продукт наряду с диазепином **158d** содержал 9 мол% исходного пиримидина **139a** (строка 2). В EtOH скорость и селективность реакции пиримидина **139a** с PhSK (1.10 эквив) существенно снижались (строка 3); в описанных условиях через 7 дней при 20°C конверсия **139a** составила 8 мол% (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии для выделенного технического продукта).

Таблица 54. Реакция пиримидина **139a** с тиофенолят-анионом.



№	Раство-ритель	Осно-вание	Мольное соотношение **139a**/PhS$^-$M$^+$/PhSH	Температура, °C	Время, ч	Мольное соотношение[a] **158d**/**159d**/**139a**
1	MeCN	NaH	1.00:1.08:0	20°C	7	97:3:0
2	ТГФ	NaH	1.00:1.10:0	20°C	7	91:0:9
3	EtOH	KOH	1.00:1.10:0.03	20°C	7.5	7:1:92
4	MeCN	NaH	1.00:1.10:0.92	20°C	7	48:43:9
5	MeCN	NaH	1.00:1.05:1.16	20°C	7.2	9:61:30
6	MeCN	NaH	1.00:1.10:1.90	20°C	7	0:35:65
7	MeCN	NaH	1.00:1.10:1.90	80°C	7	15:85:0
8	MeCN	NaH	1.00:1.10:2.19	20°C	47.9	1:93:6
9	MeCN	NaH	1.00:1.10:2.22	20°C	72.7	0:97:3
10	MeCN	NaH	1.00:1.05:1.19	20°C	48.2	6:89:5
11	MeCN	NaH	1.00:1.10:1.10	80°C	8	3:67:0
12	MeCN	NaH	1.00:1.08:2.18	80°C	8.1	16:84:0
13	MeCN	NaH	1.00:1.10:3.33	80°C	8.1	11:89:0
14	EtOH	KOH	1.00:1.10:1.13	20°C	7	16:6:78
15	MeCN	NaH	1.00:2.00:0.01	20°C	7	93:7:0[б]
16	MeCN	NaH	1.00:1.10:2.21	80°C	29	11:89:0

[a] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии для технических продуктов.
[б] Смесь **158d** + **159d** (83 мол%) и бис-диазепина **162a** (17 мол%).

Присутствие тиофенола в реакционной массе оказывает сильное влияние на скорость реакции пиримидина **139a** с тиофенолят-анионом и соотношение продуктов **158d**/**159d**. При 20°C в MeCN с ростом количества PhSH количество продукта прямого нуклеофильного замещения увеличивается, при этом скорость реакции снижается (*Таблица 54*; строки 1, 4-6). При кипячении в MeCN реакция протекает с низкой селективностью и завершается в течение 7 ч (строка 7). В присутствии более чем 1.90 эквивалентов PhSH образования диазепина **158d** не наблюдается (строка 6). Практически чистый пиримидин **159d** был получен из пиримидина **139a** и PhSNa (1.10 эквив) в присутствии PhSH (1.22 эквив) в MeCN в течение 73 ч при комнатной температуре (строка 9). Из данных, приведенных в *Таблице 54*, видно, что селективность реакции пиримидина

139a с тиофенолят-анионом в присутствии PhSH зависит от времени при 20°C в MeCN (строка 8 vs строка 9), от избытка PhSH при 20°C в MeCN (строка 8 vs строка 10) или в EtOH (строка 3 vs строка 14) и от избытка PhSH при кипячении в MeCN (строка 11 vs строка 12 vs строка 13). С двумя эквивалентами PhSNa пиримидин **139a** реагирует с образованием смеси диазепина **158d**, пиримидина **159d** и трицикла **162a** в соотношении 77:6:17 (строка 15).

Поскольку при увеличении времени реакции при кипячении соотношение **158d**/**159d** в выделенном техническом продукте практически не менялось (строки 12 и 16), а после кипячения диазепина **158d** в присутствии PhSH (1.9 эквив) и PhSNa (0.1 эквив) в MeCN никаких новых продуктов не образовывалось, то можно сделать вывод о том, что превращение пиримидина **139a** в **158d** и/или **159d** протекает в условиях кинетического контроля.

На основании полученных данных можно заключить, что в апротонных растворителях (MeCN или ТГФ) и реакционной среде с достаточно высокой основностью (в отсутствие PhSH) тиофенолят-анион действует как основание, депротонируя группу $N_{(1)}H$, в результате чего образуется анион **A**, который далее превращается в диазепин **158d** (*Схема 69*). Присутствие кислоты (PhSH), сопряженной основанию (PhS^-), в реакционной массе снижает концентрацию аниона **A**, что приводит к снижению количества образующегося диазепина **158d**, при этом тиофенолят-анион реагирует с пиримидином **139a** по механизму S_N2, давая 4-фенилтиометил-пиримидин **159d**. Из-за того, что атом хлора является плохой уходящей группой, скорость реакции низкая и для ее завершения необходимо увеличение температуры или времени реакции. В полярном протонном растворителе EtOH скорость реакции дополнительно снижается из-за лучшей сольватации тиофенолят-аниона.

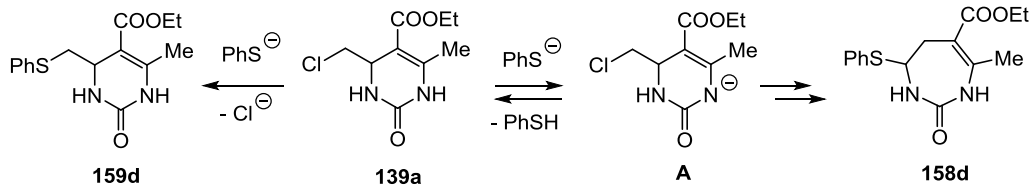


Схема 69

Аналогичные закономерности наблюдались и при использовании в качестве исходного соединения 4-мезилоксиметилпиримидина **150l** (FG = Ts). В MeCN при 20°C он реагирует с PhSNa с образованием соответствующего диазепина **158j**, с PhSNa (1.08 эквив) в присутствии PhSH (2.47 эквив) (23.7 ч) – смеси пиримидина **159j** (R = Me, FG = Ts) и диазепина **158j** в соотношении 56:44, с PhSNa (1.24 эквив) в присутствии PhSH (3.82 эквив) (42.4 ч) – смеси **159j** и **158j** в соотношении 92:8.

Нами показано, что с более основными [561, 562] по сравнению с тиофенолят-анионом нуклеофилами (цианид- анионом или диэтилмалонат-анионом) в присутствии их сопряженных кислот прямое нуклеофильное замещение атома хлора в пиримидине **139a** не идет. Так, после окончания реакции соединения **139a** с NaCN (1.28 эквив) в присутствии HCN (2.75 эквив) в ДМСО при 20°C в течение 32 ч была выделена смесь, состоящая из диазепина **153g** и исходного пиримидина **139a** в соотношении 41:59 (*Схема 70*).

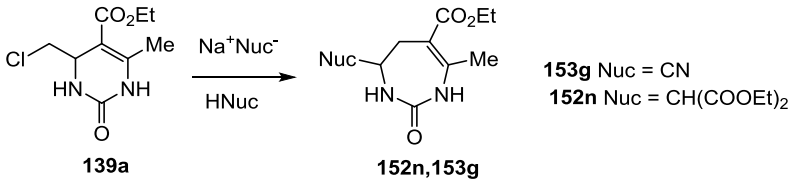


Схема 70

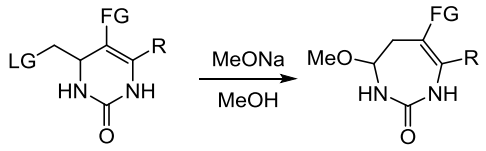
При действии на пиримидин **139a** натриймалонового эфира (1.09 эквив) в присутствии малонового эфира (2.23 эквив) в MeCN при 20°C в течение 33.4 ч образовывался исключительно диазепин **152n**.

Структура соединений **158d**, **159d** и **159j** была однозначно установлена с использованием ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. В ^{1}H ЯМР спектре диазепина **158d** в ДМСО-d_6 присутствуют дальние КССВ между протоном $N_{(1)}$H и одним из 6-H протонов ($^{4}J_{N(1)H,6\text{-}He}$ = 0.9 Гц) и между протонами 4-CH_3 группы и другим протоном 6-H ($^{5}J_{4\text{-}CH3,6\text{-}Ha}$ = 1.3 Гц). Величины вицинальной КССВ между протонами $N_{(1)}$H и 7-H ($^{3}J_{N(1)H,7\text{-}H}$ = 6.1 Гц) и геминальной КССВ между протонами 6-H_A и 6-H_B ($^{2}J_{6\text{-}He,6\text{-}Ha}$ = 15.1 Гц) в спектре диазепина **158d** выше по сравнению с соответствующими КССВ для 4-фенилтиометил-пиримидинов ($^{3}J_{N(3)H,4\text{-}H}$ = 3.4-4.1 Гц, $^{2}J_{CH(A),CH(B)}$ = 13.7-13.8 Гц). В спектре ^{13}C ЯМР диазепина **158d** химический сдвиг атома углерода фрагмента N-CH равен 61.32 м.д., а для 4-фенилтиометилпиримидинов – 49.75 и 49.85 м.д., соответственно. Данные 2D ЯМР спектроскопии (^{1}H,^{1}H-COSY, ^{1}H,^{13}C-HSQC, ^{1}H,^{13}C-HMBC) также однозначно подтверждают структуру диазепина **158d** и пиримидина **159d**.

Таким образом, показано, что в зависимости от условий реакция 5-функционально замещенных 4-(XCH_2)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов, где X − хорошо уходящая группа, с нуклеофильными реагентами протекает с образованием продуктов расширения цикла (2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов) и/или продуктов прямого нуклеофильного замещения уходящей группы (1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов). Направление реакции зависит от соотношения нуклеофильных и основных свойств реагента. При действии сильного нуклеофила с относительно низкой основностью (тиофенолят-анион, pKa = 10.3 в ДМСО) образуется диазепин; при действии тиофенолят-аниона в присутствии его сопряженной кислоты (PhSH) получается смесь 4-фенилтиопиримидина и диазепина, причем количество первого растет с увеличением количества PhSH в реакционной массе; в апротонных растворителях в присутствии более чем 2 эквивалентов PhSH образуется практически индивидуальный 4-фенилтиопиримидин. При действии нуклеофилов с высокой основностью (цианид-анион, pKa = 12.9 в ДМСО; натрий малоновый эфир, pKa = 15.9 в ДМСО), в том числе и в присутствии их сопряженных кислот, из 4-(XCH_2)-замещенных тетрагидропиримидинов образуются исключительно соответствующие диазепины, а прямое нуклеофильное замещение хорошо уходящей группы не протекает.

Для изучения реакции расширения пиримидинового цикла под действием *O*-нуклеофила использовался метилат натрия. Так, пиримидины **150b-d,i-k** реагируют с раствором MeONa (2.34-2.97 эквив) в MeOH при комнатной температуре в течение 1.33-2 ч с образованием метоксидиазепинов **161a-f** с выходами 69-95% (*Таблица 55*; строки 1-6).

Таблица 55. Синтез метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов **161a-j** реакцией пиримидинов **150b-d,i-k**,**l**,**n**,**o** и **148b** с MeONa в MeOH.



150b-d,i-k,l,n,o, 148b **161a-j**

№	Исх. пири-мидин	R	FG	Условия реакции[a]	Про-дукт	Выход, (%)
1	**150b**	Ph	CO_2Me	MeONa (2.49), MeOH, 20°C, 1.67 ч	**161a**	93
2	**150c**	Bu	CO_2Me	MeONa (2.42), MeOH, 20°C, 1.33 ч	**161b**	90
3	**150d**	CO_2Me	CO_2Me	MeONa (2.34), MeOH, 20°C, 2 ч	**161c**	75
4	**150i**	Me	Ac	MeONa (2.61), MeOH, 20°C, 2 ч	**161d**	69
5	**150j**	Me	Bz	MeONa (2.56), MeOH, 20°C, 2 ч	**161e**	88
6	**150k**	Ph	Bz	MeONa (2.97), MeOH, 20°C, 1.83 ч	**161f**	95
7	**150l**	Me	Ts	MeONa (2.48), MeOH, 20°C, 50 мин	**161g**	95
8	**148b**	Ph	Ts	MeONa (2.49), MeOH, кипячение, 2 мин	**161h**	93
9	**150n**	Me	SPh	MeONa (2.47), MeOH, 20°C, 2 ч	**161i**	97
10	**150o**	Ph	SPh	MeONa (2.50), MeOH, 20°C, 4 ч	**161j**	97

[a] В скобках указано количество эквивалентов.

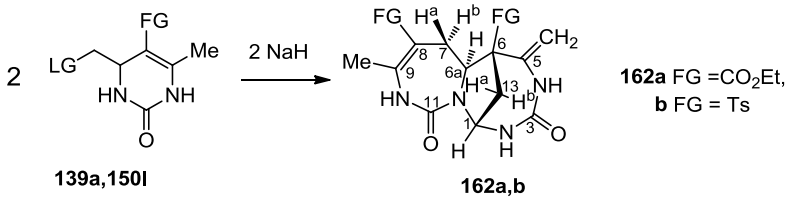
Следует отметить, что диазепиновый цикл метоксипроизодных **161** легко сужается в присутствии кислот с образованием 1-карбамоилпирролов (см. далее). Поэтому после завершения реакции, полученную реакционную массу нейтрализовывали эквивалентным количеством AcOH с последующим добавлением $NaHCO_3$. После удаления растворителя в вакууме, продукты были выделены с использованием водной обработки. Умеренные выходы соединений **161c,d** объясняются их более высокой растворимостью в воде по сравнению с другими диазепинами **161a,b,e,f**. Показано, что MeO-группа в диазепинах **161** легко вступает в реакции нуклеофильного замещения. Например, при кристаллизации **161e** из EtOH была получена смесь **161e** и соответствующего 7-этоксипроизводного в соотношении 90:10 (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии).

Аналогично были получены 6-фенилтио- и 6-тозилзамещенные диазепины **161g-j** реакцией пиримидинов **150l,n,o** и **148b** с MeONa (2.5 эквив) в MeOH. 6-Метилзамещенные пиримидины реагируют быстрее, чем их 6-фенилзамещенные аналоги. Пиримидин **150n** (R = Me) реагирует с MeONa в MeOH при комнатной температуре в течение 2 ч с образованием диазепина **161i** (*Таблица 55*; строка 9), реакция пиримидина **150o** (R = Ph) в описанных условиях завершается в течение 4 ч, давая диазепин **161j** (строка 10). По сравнению с 5-фенилтиопиримидином **150n**,

реакция 5-тозилпиримидина **150l** с MeONa идет значительно быстрее (строка 7). При комнатной температуре 4-хлорметилпиримидин **148b** реагирует с MeONa в MeOH очень медленно; через 4 ч после начала реакции в реакционной массе согласно данным ТСХ присутствовало большое количество исходного вещества. При кипячении реакция завершается в течение 2 мин с образованием 4-метоксидиазепина **161h** с выходом 93% (строка 8).

Из приведенных данных хорошо видно, что скорость реакции расширения пиримидинового цикла сильно зависит от функциональной группы при $C_{(5)}$, заместителя при $C_{(6)}$ и уходящей группы и увеличивается при переходе от электронодонорной (PhS) группы при $C_{(5)}$ к электроноакцепторной (C(O)R′, CO_2R′, Ts), от фенильной группы при $C_{(6)}$ к метильной и от атома хлора к тозилоксигруппе и, в большей мере, к мезилоксигруппе.

Как обсуждалось выше, большую роль для изучаемых реакций расширения пиримидинового цикла играет не только нуклеофильность нуклеофила, но и его основность. Представлялось важным выяснить как пиримидины, способные вступать в реакцию расширения цикла, взаимодействуют с сильными ненуклеофильными основаниями. Нами показано, что пиримидин **139a** быстро реагирует при комнатной температуре с NaH (1.1 эквив) в сухом MeCN с образованием одного продукта **162a** согласно данным ТСХ. После отгонки растворителя с последующей водной обработкой остатка продукт **162a** был выделен с выходом 78% (*Схема 71*).



139a,150l **162a,b**

Схема 71

На основании данных ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии можно было сделать вывод, что соединение **162a** имеет две этоксикарбонильные группы, три NH группы от двух уреидных фрагментов, метильную группу, присоединенную к двойной связи, экзоциклическую метиленовую группу и не содержит хлорметильных групп; количество атомов С составляло 18, атомов Н − 24. Данные элементного анализа соответствовали молекулярной формуле $C_{18}H_{24}N_4O_6$. Все это позволяло предположить, что в ходе реакции произошла димеризация исходного пиримидина. Дальнейшее детальное изучение спектров ^{1}H и ^{13}C ЯМР в растворах ДМСО-d_6, ДМСО-d_6+D_2O, в пиридине-d_5, ^{1}H,^{1}H-COSY, ^{1}H,^{13}C-HSQC и ^{1}H,^{13}C-HMBC позволило установить структуру **162a** как диэтил 9-метил-5-метилен-3,11-диоксо-2,3,4,5,6a,7,10,11-октагидро-1,6-метано[1,3]диазепино[1,7-*e*][1,3,5]триазоцин-6,8(1*H*)-дикарбоксилата (**162a**). Отметим, что трициклы такого типа ранее в литературе описаны не были.

Характерной особенностью спектра ^{1}H ЯМР трицикла **162a** является наличие дальней КССВ между протонами 7-H(a) и 9-CH_3 $^5J_{7\text{-H(a)},9\text{-CH3}}$ = 1.7 Гц, типичной для диазепинонов, при этом вицинальная КССВ между протонами 1-H и13-H(b) имеет нулевое значение. Также отметим значительную разницу в химических сдвигах геминальных протонов 7-Hb и 7-Ha (0.83 м.д. в

ДМСО-d_6 и 1.26 м.д. в пиридине-d_5) которая объясняется присутствием двух соседних анизотропных CO_2Et-групп.

Соединение **162a** образуется в виде единственного диастереомера. Его относительная конфигурация была определена с использованием ^{1}H,^{1}H NOESY эксперимента (*Рисунок 17*).

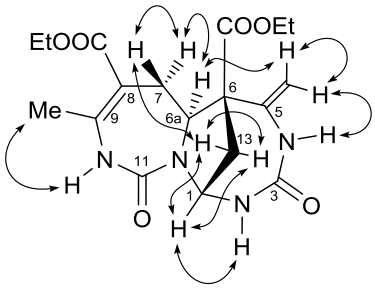


Рисунок 17

Так, NOE наблюдались между протонами 7-Ha и 13-Ha и между одним из протонов экзоциклической метиленовой группы и протоном 6a-H. Расчеты с использованием полуимперического метода AM1 показали, что расстояние между протоном 6a-H и ближайшим протоном в метиленовой группе в двух возможных диастереомерах **162a**, (1*R**,6*S**,6a*S**) и (1*R**,6*S**,6a*R**), равно 2.62 и 4.41 Å, соответственно, а расстояние между 7-Ha и 13-Ha – 2.80 и 4.90 Å. Таким образом, наблюдаемые NOE согласуются только с бис-диазепиноном **162a**, имеющим (1*R**,6*S**,6a*S**)-конфигурацию.

Изучено влияние природы растворителя, основания и его избытка на образование трицикла **162a**. При проведении реакции пиримидина **139a** с NaH (1.1 эквив) в ДМФА при комнатной температуре в течение 6 ч продукт **162a** был получен с выходом 79%. В менее полярных растворителях (ТГФ или 1,4-диоксан) при действии NaH (1.1 эквив) на соединение **139a** образовывались сложные смеси продуктов. При уменьшении количества NaH с 1.1 до 0.95 эквив. (MeCN, 20°C) димеризация **139a** сопровождалась побочными реакциями. При действии DBU (1.35 эквив) на пиримидин **139a** в течение 24 ч (MeCN, 20°C) трицикл **162a** образовывался с выходом 59%. Использование нуклеофильного основания KOH (1.1 эквив) в MeCN привело к образованию большого количества неидентифицируемых побочных продуктов. В присутствии слабых оснований, таких как DABCO или *i*-Pr_2NEt (MeCN, 20°C), димеризация **139a** не идет, что подтверждает необходимость депротонирования $N_{(1)}$H для инициирования реакции расширения пиримидинового цикла.

Мы осуществили мониторинг реакции хлорметилпиримидина **139a** с NaH в ДМСО-d_6 с использованием ^{1}H ЯМР спектроскопии. В спектрах наблюдалось постепенное превращение **139a** в **162a**, которое завершилось в течение 30 мин, при этом сигналов интермедиатов обнаружено не было (из-за их короткого времени жизни).

Под действием NaH в MeCN при 20°C из 4-мезилоксиметилпиримидина **150l** был получен бис-диазепинон **162b** с выходом 92% в виде единственного диастереомера с (1*R**,6*S**,6a*S**)-конфигурацией (данные ^{1}H,^{1}H ROESY). Отметим, что из 5-фенилтиопиримидинов **150n,o**, из 6-

фенилпиримидина **150m** и из 4-хорметилпиримидина **148b** при действии NaH в различных растворителях (MeCN, ТГФ) при комнатной температуре образовывались сложные смеси продуктов.

Таким образом, показано, что при действии сильных ненуклеофильных оснований в полярных растворителях в отсутствии внешних нуклеофилов 6-метилпиримидины **139a, 150l** диастереоселективно превращаются в бис-диазепиноны **162a,b** в результате каскадной реакции.

Диазепиновая структура, полученных продуктов **152a-i, 153a,b**, **155a-e**, **161a-f**, **157a** и **158a-i**, **153c-f, 152j-m, 158j-m, 155f-i, 157b,c, 156a,b** и **161g-j** подтверждена данными ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. Большая величина геминальной КССВ между протонами 6-H_A и 6-H_B (13.7-16.4 Гц), относительно большая величина вицинальной КССВ между протонами $N_{(1)}$H и 7-H (5.2-6.5 Гц) и наличие дальней КССВ между протонами $N_{(1)}$H и 6-$H_{(A)}$ (0.7-1.1 Гц) в спектрах ^{1}H ЯМР соединений **152a-i**, **153a,b**, **161a-f** и **158a-i** (в растворах в ДМСО-d_6) являются характеристиками диазепинового кольца. Аналогичные спектры имеют 6-тозил- и 6-фенилтиозамещенные диазепины **152j-m, 153c-f, 158j-m, 155f-i, 157b,c, 156a,b** и **161g-j**. Дополнительно в спектрах ^{1}H ЯМР наблюдаются дублет метинового протона в $CH(COOEt)_2$ (8.6-10.4 Гц) в диапазоне 4.89-4.07 м.д. для соединений **152a-i** и 3.46-3.76 м.д. ($^{3}J_{CH,4\text{-}H}$ = 8.8-9.9 Гц) для **152j-m**, дальняя КССВ между протонами 6-H_B и 4-CH_3 (0.8-1.4 Гц) для 4-метилзамещенных соединений **152**, **161** и **158**, два мультиплета протонов 6-H и 7-H (2H каждый) при 2.64-2.68 и 3.23-3.28 м.д. для **157a** и протонов 4-H и 5-H 3.14-3.33 и 2.38-2.56 м.д. для **157b**,**c**. В спектрах ^{13}C ЯМР наблюдается сдвиг в слабые поля сигнала атома $C_{(7)}$ для соединений **152** (49.0-53.4 м.д.), **153** (80.6-85.3 м.д.), **155** (45.5-45.9 м.д.) и **158** (61.2-65.3 м.д.), что свидетельствует о том, что этот атом связан с двумя электроноакцепторными группами.

Из величин КССВ между протонами $N_{(1)}$H, 7-H, 6-H_A и 6-H_B ($^{3}J_{N(1)H,7\text{-}H}$ = 5.2-6.5 Гц, $^{3}J_{7\text{-}H,6\text{-}H(A)}$ = 5.4-6.7 Гц и $^{3}J_{7\text{-}H,6\text{-}H(B)}$ = 1.4-3.8 Гц) следует, что соединения **152a-i**, **153a,b**, **161a-f** и **158a-i** в растворах в ДМСО-d_6 преимущественно существуют в конформации с псевдоаксиальной ориентацией заместителя при атоме $C_{(7)}$. Такую же ориентацию заместителя при атоме $C_{(4)}$ имеют 6-тозил- и 6-фенилтиодиазепины **153c-f, 152j-m**, **158j-m** и **161g-j**, что следует из величин КССВ между протонами $N_{(3)}$H, 4-H, 5-H_A и 5-H_B.

Диазепиновая структура неопровержимо подтверждается и для (фталимидо)диазепинов **155**. Следует отметить, что спектры ^{1}H ЯМР этих соединений существенно отличаются от спектров других диазепинов. В спектрах ^{1}H ЯМР диазепинов **155a-e** в растворе в ДМСО-d_6 наблюдаются более низкие значения геминальных КССВ между протонами 6-H_A и 6-H_B (13.5-14.0 Гц), низкие значения вицинальных КССВ между протонами $N_{(1)}$H и 7-H (1.1-1.6 Гц), две очень сильно различающиеся вицинальные КССВ между протонами 6-$H_{(A)}$ и 7-H (10.3-10.8 Гц) и 6-H_B и 7-H (2.8-3.3 Гц). Следовательно, в отличие от ацилзамещенных диазепинов **152**, **153**, **161** и **158**, в диазепинах **155** заместитель при атоме $C_{(7)}$ имеет псевдо экваториальную ориентацию. Диазепины **155f-i** и **156a**,**b**, образующиея в реакциях пиримидинов **148a** и **151l-o** с *N*-нуклеофилами, так же имеют конформацию с псевдоэкваториальной ориентацией заместителя при атоме $C_{(4)}$ (в растворе в ДМСО-d_6), что подтверждается более низким значением геминальной КССВ между протонами

5-H_A и 5-H_B ($^2J_{5\text{-}H(A),5\text{-}H(B)}$ = 13.7-15.0 Гц), высоким значением вицинальной КССВ между протонами 4-Н и 5-H_A ($^3J_{5\text{-}H(A),4\text{-}H}$ = 9.1-11.1 Гц) и низким значением вицинальной КССВ между протонами $N_{(3)}$Н и 4-Н ($^3J_{N(3)H,4\text{-}H}$ = 0.8-2.7 Гц), которые наблюдались в ^{1}Н ЯМР спектрах этих соединений.

Структуры диазепинов **153b**, **155b** и **161a**,**b** также подтверждаются данными РСА для монокристаллов (*Рисунки 18-21*)*.

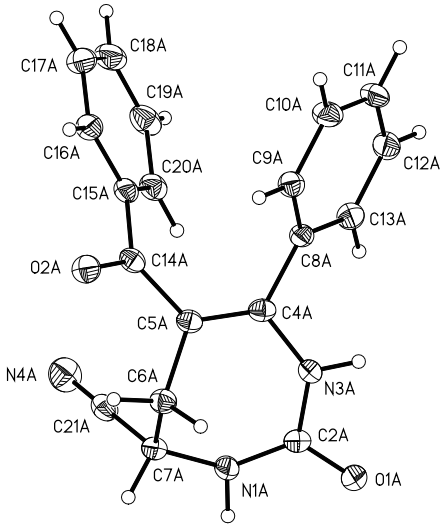


Рисунок 18. Молекулярная структура соединения **153b** по данным РСА.

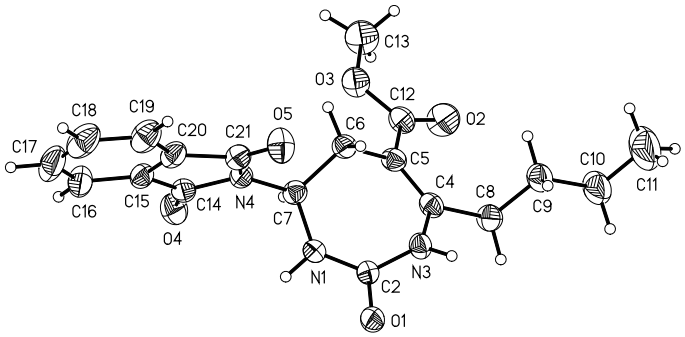


Рисунок 19. Молекулярная структура соединения **155b** по данным РСА.

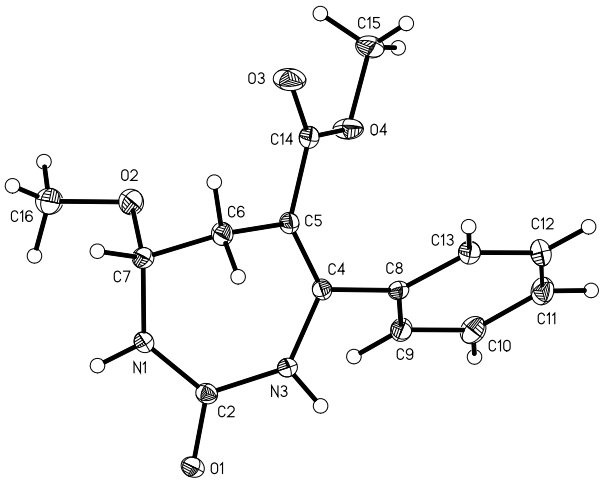


Рисунок 20. Молекулярная структура соединения **161a** по данным РСА.

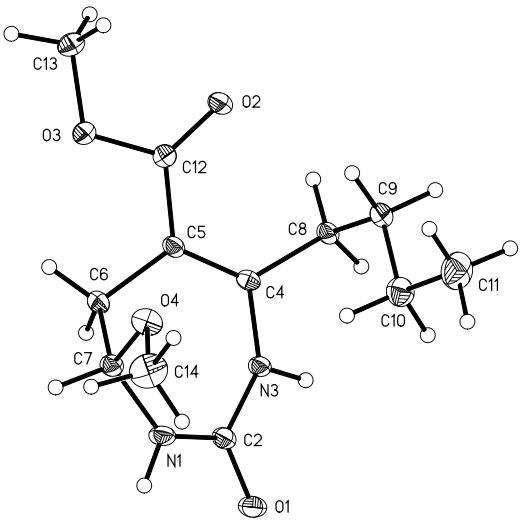


Рисунок 21. Молекулярная структура соединения **161b** по данным РСА.

* Структуры определены Григорьевым М. С. (Институт физической химии и электрохимии)

Тетрагидродиазепиновое кольцо в соединениях **153b**, **155b** и **161a** имеет конформацию лодки. В этой конформации атомы N1, C4, C5 и C7 образуют плоскость с максимальным отклонением равным 0.03 Å. Атомы C6, C2 и N3 отклоняются от плоскости в одном направлении на 0.73-0.76, 0.30-0.46 и 0.41-0.55 Å, соответственно. Гетероциклическое кольцо в соединении **161b** имеет конформацию искаженного конверта, в которой атомы N1, C2, N3 и C4 образуют плоскость с максимальным отклонением 0.01 Å. Атомы C5, C6 и C7 отклоняются от плоскости на 0.51, 1.18 и 0.21 Å, соответственно. Цианогруппа в **153b** и 7-метоксигруппа в **161a** и **161b** имеют псевдоаксиальную ориентацию (величины торсионных углов O-C7-C6-C5 или NC-C7-C6-C5 составляют 46.1-55.1°), фталимидогруппа в диазепине **155b** имеет псевдоэкваториальную ориентацию (величина торсионного угла N-C7-C6-C5 составляет 169.9°).

Таким образом, результатом нашей работы стало создание препаративных методик и получение согласно эти методикам большого количества функционализированных диазепинов, их структура и предпочтительные конформации в твердом состоянии и в растворе были определены методами РСА и ЯМР спектроскопии.

3.14.3. Механизм расширения тетрагидропиримидинового цикла под действием нуклеофильных реагентов

Реакции расширения цикла являются мощным синтетическим инструментом в химии гетероциклов [563-567]. Например, с использованием реакции расширения на один атом углерода в азотсодержащих гетероциклах с общей структурой **A**, протекающей под действием нуклеофилов, из 1,4-дигидропиридинов были получены азепины [568-572], из 9,10-дигидро-акридинов – дибензоазепины [573], из тетрагидропиримидинов – диазепины [542-546].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что основность нуклеофила играет важную роль для всех этих реакций, поскольку они начинаются с отщепления протона от NH группы с образованием аниона **B** (*Схема 72*). Предполагалось, что далее в результате последующего внутримолекулярного нуклеофильного замещения хорошо уходящей группы образуются циклопропановые интермедиаты **C**, превращения которых, включающие раскрытие цикла, дают продукты расширения **D**.

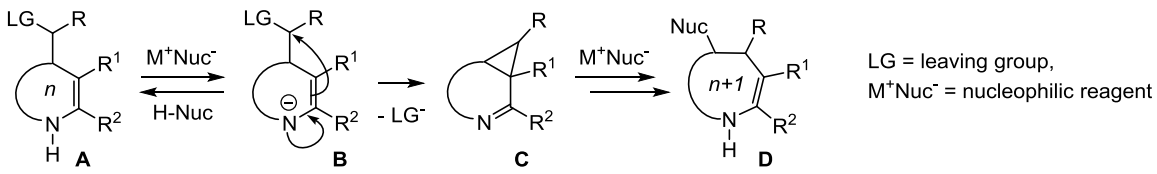


Схема 72

Общий предполагаемый механизм расширения цикла, представленный на *Схеме 72*, был основан на теоретических представлениях. Никаких экспериментальных подтверждений образования циклопропановых интермедиатов **C** до настоящего времени опубликовано не было.

Следует отметить, что реакция расширения цикла *N*-незамещенных тетрагидропиримидинов в тетрагидро-1,3-диазепины может протекать не только через циклопропановые интермедиаты (*Схема 73*, путь **a**), но и через азиридиновые интермедиаты (путь **b**). Отметим, что реакции расширения цикла, протекающие через образование азиридиновых интермедиатов, широко описаны в литературе [574, 575].

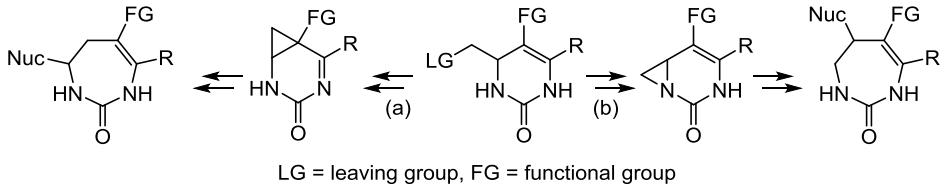


Схема 73

Очевидно, что в результате протекания реакции по пути **a** образуются 7-замещенные диазепины, а по пути **b** − 6-замещенные. Из наших экспериментальных данных, а также из данных, опубликованных ранее, следует, что единственными образующимися продуктами являются 7-замещенные диазепины, следовательно, реакция идет по пути **a**. Мы попытались выяснить причину, по которой в условиях реакции образуются только циклопропановые интермедиаты, а также установить некоторые детали предполагаемого механизма реакции.

Были сделаны DFT расчеты в базисе B3LYP/6-31+G(d,p) для обоих путей (**a** и **b**) реакции 4-хлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-она (**163**), взятого в качестве модельного соединения, с цианид-ионом в газовой фазе и в растворе MeCN (*Схема 74*). Рассчитывались три принципиальных стадии для обоих путей: (a) депротонирование $N_{(1)}H$ или $N_{(3)}H$ в **163** под действием нуклеофила с образованием соответствующих анионов **A** и **B**; (b) образование циклопропанового или азиридинового бициклического интермедиатов **C** и **D** из анионов **A** или **B**, соответственно; (c) раскрытие циклопропанового кольца в интермедиате **C** с образованием продуктов расширения цикла с их последующим превращением в конечный диазепинон **164**.

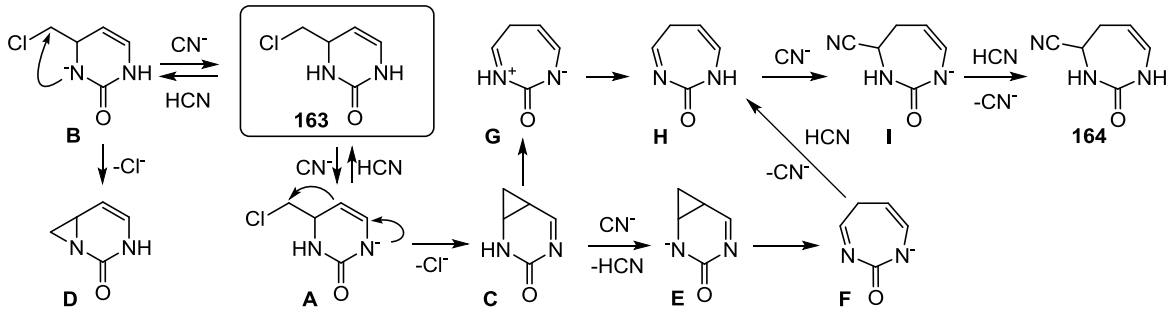


Схема 74

Расчеты показали, что образование аниона **A** при депротонировании группы $N_{(1)}H$ является намного более предпочтительным по сравнению с образованием аниона **B**. Более высокая стабильность аниона **A** относительно **B** (ΔG = 5.29 ккал/моль в газовой фазе и 4.09 ккал/моль в

MeCN) объясняется эффективной делокализацией отрицательного заряда в этом анионе. Поэтому равновесная концентрация аниона **B**, приводящего к образованию азиридинового интермедиата **D** (путь **b**), крайне низкая, следовательно, расширение цикла идет через циклопропановый интермедиат **C** (путь **a**).

Внутримолекулярное нуклеофильное замещение атома хлора в самой стабильной конформации пиримидиновых анионов **A** и **B** с антиперипланарным расположением атомов $C_{(5)}$ или $N_{(3)}$ и атома хлора приводит к образованию интермедиатов **C** и **D**. Для обеих реакций были найдены относительно низкие барьеры активации (ΔG = 8.04 и 9.10 ккал/моль в газовой фазе, 8.74 и 9.52 ккал/моль в MeCN, соответственно) и уменьшение свободной энергии Гиббса (*Рисунок 22*).

В присутствии нулеофилов интермедиат **C** может превращаться в промежуточный дигидродиазепинон **H** согласно двум возможным путям (*Схема 74*). Первый путь включает NH депротонирование, за которым следует расширение цикла (**C** → **E** → **F** → **H**). Согласно второму пути протекает электроциклическое раскрытие циклопропанового кольца (**C**→ **G** → **H**). Энергетический барьер ΔG для превращения **C** в **G** согласно расчетам составляет 10.31 ккал/моль в газовой фазе и 8.12 ккал/моль в MeCN. В отличие от этого, анион **E** возникающий в результате депротонирования фрагмента NH в интермедиате **C** является крайне неустойчивым. Раскрытие цикла в этом анионе с образованием аниона диазепина **F** происходит без барьера активации (ΔG = 0 ккал/моль) в газовой фазе или с очень низким барьером (ΔG = 0.06 ккал/моль) в MeCN.

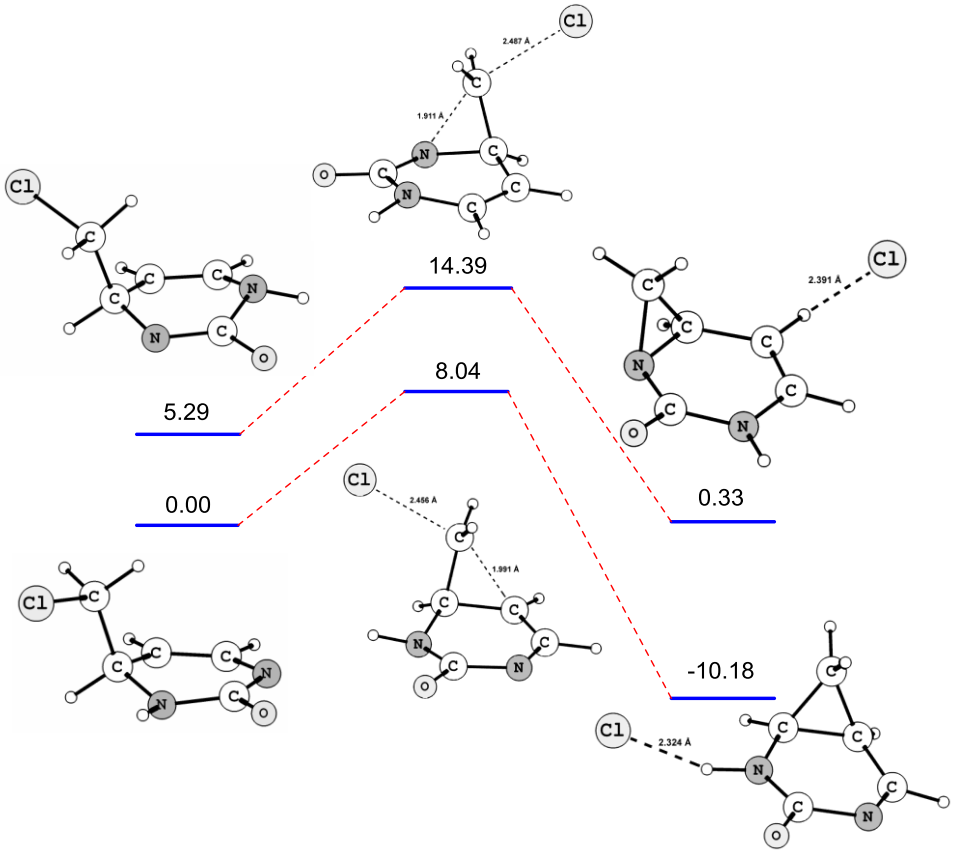


Рисунок 22. Профили свободной энергии Гиббса (B3LYP/6-31+G(d,p)) для образования циклопропанового или азиридинового интермедиатов в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения хлора под действием $N_{(1)}$- или $N_{(3)}$-анионов 4-хлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-она **163** в газовой фазе. Свободные энергии приведены в ккал/моль при 298 K и 1 атм.

Более детальные расчеты с использованием CN-аниона в качестве основания показали, что в пред-реакционном комплексе циклопропанового интермедиата **C** с этим анионом одновременно происходят разрыв нулевого мостика и NH депротонирование с барьером активации ΔG = 4.45 ккал/моль (газовая фаза, 298 K, 1 атм) с образованием пост-реакционного комплекса аниона **F** с HCN. Расширение цикла в пред-реакционном комплексе интермедиата **C** с CN-анионом в растворе в MeCN протекает через разрыв нулевого мостика с энергетическим барьером G = 6.17 ккал/моль с образованием комплекса **G**·CN^-. Первоначальные продукты расширения цикла далее превращаются в дигидродиазепинон **H** после чего происходит присоединение HCN к двойной связи C=N с образованием конечного диазепина **164** (*Схема 74*). Следует отметить, что превращение бицикла **C** в диазепин **H** под действием основания является термодинамически выгодным процессом с ΔG = -9.86 ккал/моль в газовой фазе и ΔG = -8.16 ккал/моль в растворе MeCN (298 K, 1 атм).

По всей видимости, расширение пиримидинового цикла 5-функционально замещенных пиримидинов в диазепины под действием нуклеофилов в целом происходит аналогично тому, как описано для **163** (*Схема 75*). При этом наличие электроноакцепторного заместителя при атоме $C_{(5)}$ в исходном пиримидине (FG = Ts, COR, COOR) ускоряет реакцию, а электронодонорного (FG = SPh) – замедляет. Увеличение скорости реакции при переходе от электронодонорной группы (SPh) к электроноакцепторной (Ts, COR, CO_2R) при атоме $C_{(5)}$ объясняется лучшей стабилизацией анионов, образующихся при депротонировании $N_{(1)}H$ в исходном пиримидине и при раскрытиии аниона циклопропанового интермедиата электроноакцепторными группами по сравнению с электронодонорной.

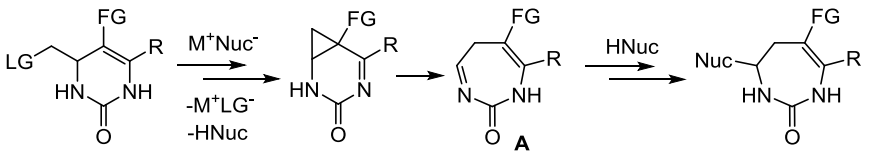
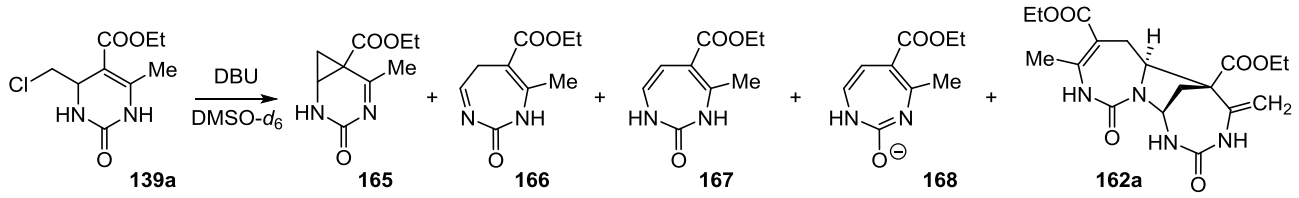


Схема 75

Согласно обсуждавшемуся выше механизму превращение пиримидинов в диазепины состоит из двух последовательных наборов реакций. Первый набор включает стадии расширения пиримидинового цикла, контролируемые только основностью нуклеофила, в результате чего получаются дигидродиазепиноны **A**, а второй набор включает стадии нуклеофильного присоединения, контролируемые нуклеофильностью, к получившемуся дигидродиазепинону с образованием конечных продуктов. Первый набор реакций может протекать без нуклеофила под действием подходящего ненуклеофильного основания (например, DBU). Чтобы подтвердить эту гипотезу, мы изучили изменения состава раствора соединения **139a** (C = 0.042 моль/л) в ДМСО-d_6 в присутствии DBU (1.47 эквив) в ампуле ЯМР, регистрируя его ^{1}H ЯМР спектры через определенные промежутки времени при 25°C (*Таблица 56*).

Таблица 56. Распределение продуктов в зависимости от времени при действии DBU на пиримидин **139a** в растворе ДМСО-d_6.



№	Время реакции	Распределение продуктов, %					
		139a	**165**	**166**	**167**	**168**	**162a**
1	2 мин	73	4	4	4	5	10
2	5 мин	28	9	3	23	12	25
3	11 мин	24	11	2	24	14	25
4	166 мин	4	6	0	50	9	31
5	3 дня	0	0	0	66	0	34

Реакция протекает очень быстро и уже через 11 мин после ее начала в спектре наблюдалось только 24% исходного пиримидина (строка 3). Конечными продуктами, образовавшимися через 3 дня, являются дигидродиазепинон **167** и трициклический бис-диазепинон **162a** в соотношении 66:34 (строка 5). Кроме **167** и **162a**, в спектре ^{1}H ЯМР реакционной массы наблюдались сигналы трех промежуточных соединений: бициклического циклопропана **165**, дигидродиазепинона **166** и аниона **168** (сопряженного основания **167**) (строки 1-4). Образование соединений **165** и **166** подтверждает обсуждавшийся выше предполагаемый механизм реакции. В отсутствие нуклеофилов первоначально образовавшийся продукт расширения цикла дигидродиазепинон **166** превращается в **167** и его сопряжено основание **168** в результате ацилимин-енамидного таутомерного сдвига обусловленного действием DBU. В присутствии DBU происходит димеризация соединения **166** обладающего иминовым и енамидным фрагментами, с образованием трицикла **162a**.

В целом похожие результаты были получены при изучении реакции с бóльшей концентрацией **139a** (0.113 моль/л) и бóльшего избытка DBU (2.16 эквив). Однако, в этих условиях не удалось наблюдать сигналов дигидродиазепинона **166** из-за его низкой концентрации. Через 3 ч исходного соединения практически не осталось и образовалась смесь 3:13:28:21:35 соединений **139a**, **165**, **167**, **168** и **162a**. Через 2 дня все промежуточные соединения исчезли и образовалась смесь **167** и **162a** в соотношении 61:39.

Изучение с использованием ^{1}H ЯМР спектроскопии реакции мезилоксиметилзамещенного пиримидина **150a** с DBU (C = 0.069 моль/л) в ДМСО-d_6 дало аналогичные результаты, но поскольку OMs-группа является более хорошо уходящей по сравнению с атомом хлора, то исходного пиримидина не наблюдалось уже через 1 ч.

При действии на DBU (1.41-1.50 эквив) на пиримидин **139a** (C = 0.20 мол/л) в сухом ДМФА или ДМСО при комнатной температуре в течение 20 ч с последующей отгонкой растворителя в

высоком вакууме (масляный насос, температура бани <60°C) и водной обработкой остатков были препаративно получены смеси дигидродиазепинона **167** и трициклического бис-диазепинона **162a** в соотношении 34:66 (в ДМФА) и 50:50 (в ДМСО) (выходы 61 и 73%).

Аналогично был проведен мониторинг реакции 4-мезилоксиметилпиримидинов **150n**,**o** (FG = SPh) с DBU (2.5-4 эквив) в ДМСО-d_6 при 20°C (в ампуле ЯМР). Реакция **150o** (R = Ph) протекает очень быстро, через 9 мин после начала реакции количество исходного пиримидина составляло 8 мол%. В ^{1}H ЯМР спектре реакционной массы наблюдались сигналы трех соединений: дигидродиазепина **160b** (65%), сопряженного основания **160b** (13%) и бициклического интермедиата (14%). Структура *N*-аниона дигидродиазепинона **160b** подтверждается наличием сигналов в виде двух дублетов при 6.13 и 5.60 м.д., принадлежащих 7-H и 6-H протонам с вицинальной КССВ равной 7.9 Гц, и сигналами протонов 4-Ph группы, значительно смещенными в сильные поля (6.72-6.99 м.д.) по сравнению с сигналами ароматических протонов дигидродиазепинона **160b** (7.08-7.42 м.д.). Характеристическим сигналом, принадлежащим бициклическому интермедиату, 5-фенил-6-фенилтио-2,4-диазабицикло[4.1.0]гепт-4-ен-3-ону, является дублет дублетов 1-H протона при 5.53 м.д. (J = 11.2 и 2.8 Гц). Через 2 дня в спектре присутствовали только сигналы соединения **160b**, образование которого можно объяснить расширением пиримидинового цикла в **150o** под действием DBU с образованием соответствующего ацилимина. В отсутствии внешних нуклеофилов этот ацилимин превращается в дигидродиазепин **160b** в результате имин-енаминового таутомерного сдвига. Аналогичная реакция с участием **150n** (R = Me) протекала значительно медленнее. При этом наблюдались сигналы только конечного продукта, дигидродиазепина **160a**, через 14 мин и через 1.5 ч после начала реакции исходный пиримидин **150n** присутствовал в реакционной массе.

Мониторинг хода реакций 4-мезилоксиметилпиримидинов **150l**,**n**,**o** с NaCN или фталимидом калия (1.3-1.4 эквив) в ДМСО-d_6 при 20^{o}C (в ампулах ЯМР) с использованием ^{1}H ЯМР спектроскопии интермедиатов не выявил. Реакции **150l** (R = Me, FG = Ts) с обоими нуклеофилами протекали очень быстро и завершались в течение 20-25 мин с образованием соответствующих диазепинов, причем уже через 7-9 мин после смешения реагентов, наблюдалось совсем небольшое количество исходного пиримидина (6-8%). 5-Фенилтиопиримидины **150n**,**o** реагируют с нуклеофилами гораздо медленнее, реакции завершаются в течение 24 ч с образованием диазепинов **153c**,**d** и **155h**,**i**. Через 30 мин спектры ^{1}H ЯМР показали 16-24%-ную конверсию для **150n** и 64-67%-ную конверсию для **150o**.

Таким образом, нами предложен механизм реакции расширения пиримидинового цикла под действием нуклеофилов, основанный на экспериментальных данных, DFT расчетах в базисе B3LYP/6-31+G(d,p) и исследованиях реакций, протекающих в ампулах ЯМР методом ^{1}H ЯМР спектроскопии, который включает следующие стадии: $N_{(1)}$H депротонирование под действием нуклеофила, внутримолекулярное нуклеофильное замещение уходящей группы с образованием циклопропанового бициклического интермедиата, раскрытие циклопропанового кольца под действием нуклеофила с образованием 2,5-дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов и присоединение нуклеофила к C=N связи с образованием конечных продуктов.

3.14.4. Диастереоселективность реакции расширения пиримидинового цикла

Создание второго стереоцентра в 4-(1-мезилоксиалк-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онах позволяет получить представление о диастереоселективности реакции расширения пиримидинового цикла под действием нуклеофильных реагентов.

Согласно нашему общему подходу к тетрагидропиримидин-2-онам на первом этапе был получен амидоалкилирующий реагент **169** (*Схема 76*).

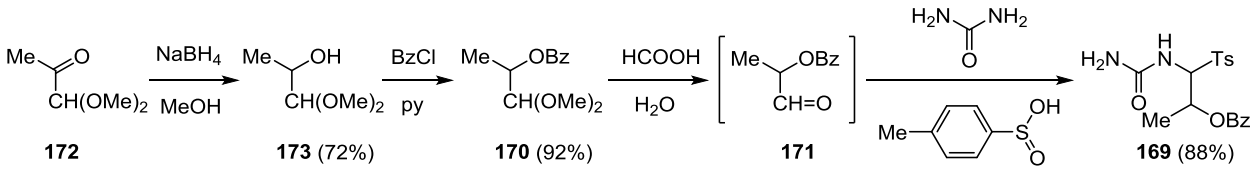


Схема 76

Сульфон **169** синтезировали из диметилацеталя 2-бензоилоксипропаналя (**170**), гидролиз которого с образованием соответствующего альдегида **171** проводили в 80% водной HCOOH при 40 °C в течение 4 ч. К полученному раствору добавляли сульфиновую кислоту (1 эквив), мочевину (5 эквив) и воду. Конденсацию проводили при 20°C в течение 21 ч. Сульфон **169** выпадал из реакционной массы в виде осадка и был выделен фильтрованием с 95% чистотой согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии. Выход продукта составил 88% (смесь двух диастереомеров в соотношении 94:6).

В свою очередь, ацеталь **170** был получен с общим выходом 66% (после вакуумной перегонки) из коммерчески доступного диметилацеталя 2-оксопропаналя (**172**) восстановлением $NaBH_4$ в MeOH (30 мин при 0°C, затем 3 ч при 20°C) с последующим ацилированием полученного гидроксиацеталя **173** бензоилхлоридом в пиридине (40°C, 14 ч) (*Схема 76*).

Сульфон **169** реагирует с Na-енолятом тозилацетона в сухом MeCN при комнатной температуре в течение 8 ч с образованием оксоалкилмочевины **174** с выходом 89% в виде смеси четырех диастереомеров в соотношении 38:36:13:13 (*Схема 77*). При кипячении мочевины **174** в MeCN в течение 2 ч в присутствии TsOH (0.5 эквив) протекает ее циклизация с образованием гидроксипиримидина **175**, дегидратация которого дает тетрагидропиримидин **176** (выход 90%, смесь двух изомеров, 52:48).

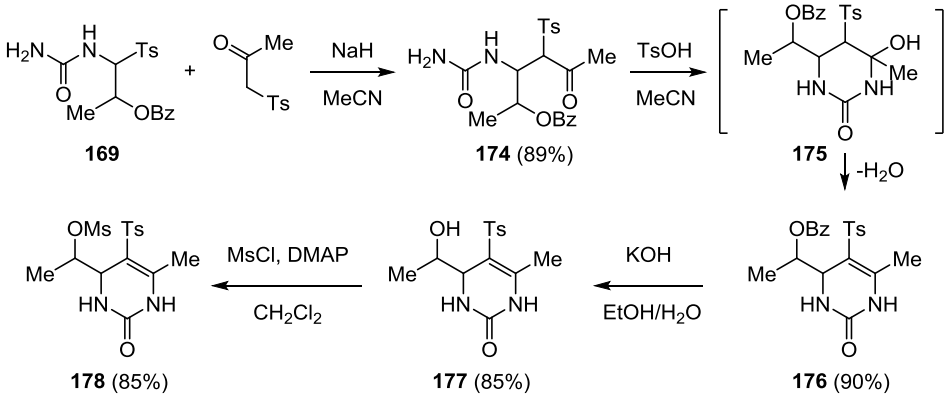


Схема 77

При действии на 4-(1-бензоилоксиэтил)-**176** водно-спиртового раствора KOH (5.3 эквив) при 20°C в течение 4 ч происходит снятие бензоильной группы и образуется 4-(1-гидроксиэтил)-пиримидин **177** с выходом 85% в виде смеси двух изомеров (51:49). Пиримидин **177** реагирует с MsCl (2 эквив) в присутствии DMAP (3 эквив) в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение 2 ч, давая мезилоксипроизводное **178**. Соединение **178** было выделено с использованием экстракции с выходом 85% в виде смеси двух изомеров в соотношении 55:45. Чистота технического продукта была не ниже 95% (данные ^{1}H ЯМР спектроскопии), поэтому он и использовался для проведения реакции расширения цикла.

Изучены реакции пиримидина **178** с *O*-, *C*-, *S*- и *N*-нуклеофилами. При действии MeONa на 4-(1-мезилоксиэтил)пиримидин **178** (смесь диастереомеров в соотношении 55:45) в MeOH при 20°C в течение 2.5 ч был выделен 4-метоксидиазепин **179** с выходом 93% в виде единственного *цис*-диастереомера (*Схема 78*).

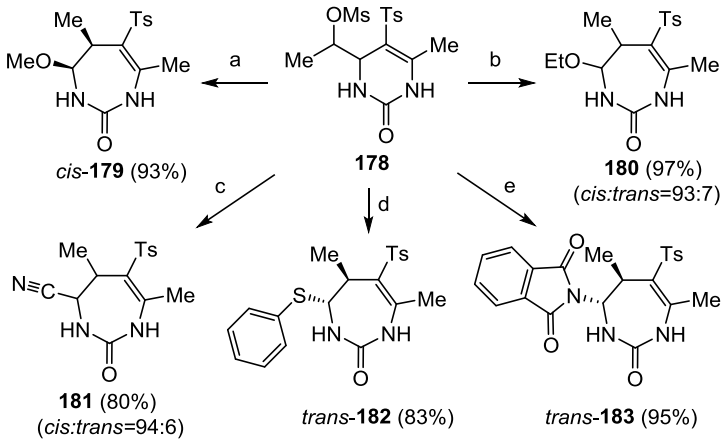


Схема 78. Реакции расширения цикла в пиримидине **178** под действием нуклеофилов. Реагенты и условия: a) MeONa, MeOH, 20°C, 2.5 ч; b) EtONa, EtOH, 20°C, 2 ч; c) NaCN, ДМСО, 20°C, 6 ч; d) PhSH, NaH, ТГФ, 20°C, 2 ч; e) фталимид калия, MeCN, кипячение, 1.5 ч.

Аналогично из пиримидина **178** при действии EtONa в EtOH (20°C, 2 ч) был получен 4-этоксидиазепин **180** с выходом 97% и высокой *цис*-диастереоселективностью (*цис*:*транс* = 93:7).

В результате реакции пиримидина **178** с NaCN (1.98 эквив) в сухом ДМСО при комнатной температуре в течение 3.5 ч была выделена смесь, содержащая 10% минорного изомера исходного пиримидина **178** и ожидаемого продукта расширения цикла, цианодиазепина **181**. Эта реакция завершалась в течение 6 ч при комнатной температуре при действии 2.88 эквив NaCN на соединение **178** в ДМСО, при этом диазепин **181** был выделен с выходом 80% в виде 94:6 смеси *цис*- и *транс*-диастереомеров.

Реакция пиримидина **178** с PhSNa (1.14 эквив), полученным при взаимодействии PhSH с NaH, в ТГФ завершается при 20°C в течение 2 ч с образованием ожидаемого 4-фенилтио-диазепина **182**, который был выделен с использованием колоночной хроматографии на силикагеле

с выходом 83%. Это соединение было получено в виде единственного *транс*-изомера.

Полная *транс*-диастереоселективность наблюдалась также в реакции пиримидина **178** со фталимидом калия (1.29 эквив) при кипячении в MeCN в течение 1.5 ч, которая протекала с образованием 4-фталимидодиазепина *транс*-**183** с выходом 95%. При проведении реакции 4-(1-мезилоксиэтил)пиримидина **178** со фталимидом калия в ДМСО при комнатной температуре в течение 6 ч также был получен единственный изомер *транс*-**183** с выходом 82%.

Диазепиновая структура полученных соединений **179-183** была неопровержимо подтверждена данными 1D и 2D ЯМР (^{1}H,^{1}H-COSY, ^{1}H,^{13}C-HSQC, ^{1}H,^{13}C-HMBC) спектров. В частности, химические сдвиги атомов углерода фрагментов C=C-CH_3 в соединениях **179-183** (115.5-117.4, 143.4-147.5 и 19.8-20.4 м.д. в ДМСО-d_6, соответственно) являются типичными для тетрагидро-1,3-диазепин-2-онов, но не для тетрагидропиримидин-2-онов. Для сравнения, химические сдвиги атомов углерода фрагмента C=C-CH_3 в тетрагидропиримидинах **176-178** в ДМСО-d_6 находятся в интервалах 102.6-104.9, 148.7-150.5 и 16.5-16.8 м.д., соответственно. Такие же различия в химических сдвигах атомов углерода наблюдаются и у 5-незамещенных диазепинов и их пиримидиновых предшественников.

Структура метоксидиазепина *цис*-**179** также подтверждена рентгеноструктурным анализом монокристалла (*Рисунок 23*)*.

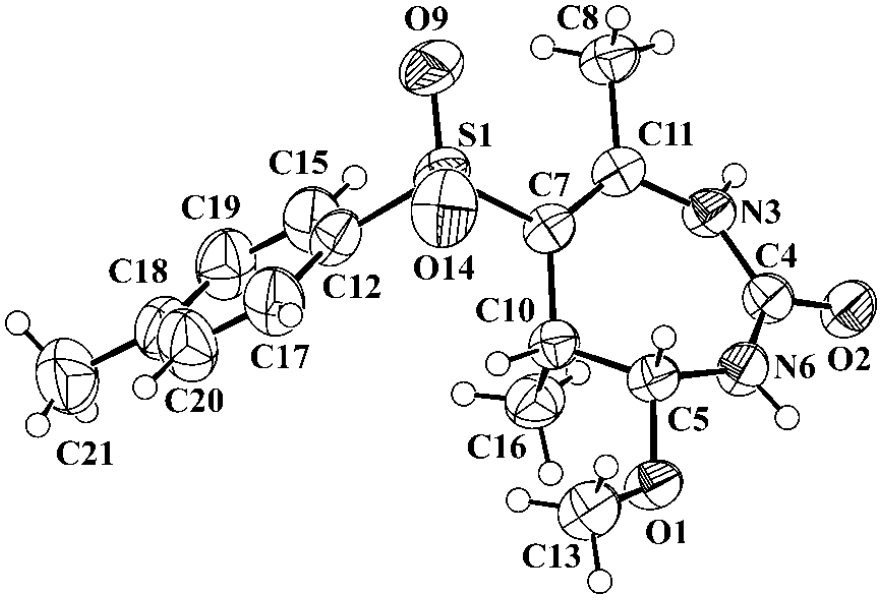


Рисунок 23. Молекулярная структура соединения *цис*-**179** по данным РСА.

Предполагаемый механизм превращения пиримидина **178** в диазепины **179-183** под действием нуклеофильных реагентов, основанный на DFT расчетах и наших экспериментальных данных, представлен на *Схеме 79*.

* Структура определена Альбовым Д. В. (МГУ)

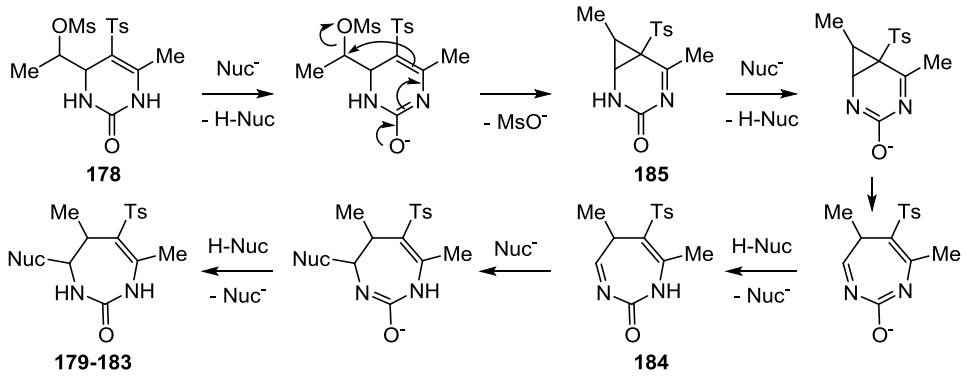


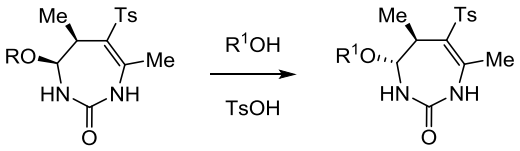
Схема 79

Все описанные выше реакции расширения цикла протекают либо с полной (для **179**, **182** и **183**), либо с очень высокой диастереоселективностью (для **180**, **181**). Поэтому образование диазепинов **179-183** из 55:45 смеси изомеров исходного пиримидина **178** протекает через один и тот же интермедиат с одним стереогенным центром. Мы предполагаем, что этим интермедиатом может быть дигидродиазепин **184**, возникающий при разрыве нулевого мостика в бициклическом промежуточном соединении **185** (*Схеме 79*). Таким образом, диастереоселективность реакции расширения цикла зависит от присоединения нуклеофила к C=N двойной связи интермедиата **184**.

Чтобы подтвердить предполагаемый механизм, мы изучили ход реакции пиримидина **178** (смесь диастереомеров, 55:45) с NaCN (1.3 эквив) в растворе ДМСО-d_6 с помощью ^{1}H ЯМР спектроскопии при 25°C. Реакция завершалась в течение 2.5 ч с образованием смеси *цис*- и *транс*-**181** в соотношении 95:5. Через 70 мин, в реакционной массе наблюдалось 7% исходного соединения **178** (непрореагировавший минорный изомер). Сигналов интермедиатов не наблюдалось, предположительно из-за их короткого времени жизни в условиях эксперимента.

Диастереоселективность расширения цикла зависит от природы нуклеофила и изменяется от *цис*-процесса (для MeONa, EtONa и NaCN) до *транс*-процесса (для PhSNa и фталимида калия). Это объясняется реакциями интермедиата **184** с нуклеофилами в условиях кинетического контроля. Объемные арилсодержащие нуклеофилы атакуют атом $C_{(4)}$ в **184** исключительно со стороны, противоположной 5-Me группе с образованием *транс*-диазепинов **182** и **183**, в то время как атака маленьких нуклеофилов со стороны 5-Me группы приводит к образованию *цис*-диазепинов **179-181**. Мы предполагаем, что стереоэлектронные эффекты могут быть одной из причин, вызывающих *цис*-селективность, хотя в целом ее причины остаются неясными.

Протекание реакции соединения **178** с MeONa и EtONa в условиях кинетического контроля подтверждается изомеризацией получающихся *цис*-**179** и *цис*-**180** в соответствующие *транс*-изомеры. В присутствии TsOH (0.1 эквив) при перемешивании *цис*-**179** в MeOH при комнатной температуре в течение 30 мин или при кипячении *цис*-**180** в EtOH в течение 30 мин образовывались *транс*-**179** или *транс*-**180**, которые были выделены с выходами 87 и 97%, соответственно (*Схема 80*). Также под действием TsOH *цис*-4-метоксидиазепин **179** превращался в *транс*-4-этоксидиазепин **180** с выходом 76% при кипячении в EtOH в течение 30 мин.



cis-**179** (R = Me)
cis-**180** (R = Et)

trans-**179** (R^1 = Me)
trans-**180** (R^1 = Et)

Схема 80

Мы предполагаем, что эта изомеризация протекает по механизму S_N1 через образование ацилиминиевого катиона, к которому присоединяется нуклеофил, поскольку аналогичные кислотно-катализируемые нуклеофильные замещения были описаны ранее для 4-алкокси- и 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов [40, 334, 576-578].

Полученные данные свидетельствуют о том, что *цис*-**179** и *цис*-**180**, образующиеся в ходе расширения пиримидинового цикла в **178**, являются термодинамически менее устойчивыми, чем соответствующие *транс*-изомеры. Это подтверждается DFT расчетами (B3LYP/6-31+G(d,p)) проведенными для различных конформеров *цис*-**179** и *транс*-**179** в газовой фазе и в растворе ДМСО с применением поляризационной модели (PCM). Расчеты показали, что *транс*-**179** является более устойчивым, чем *цис*-**179** (2.08 ккал/моль для газовой фазы, 3.73 ккал/моль для раствора в ДМСО), точно так же *транс*-**181** более устойчив, чем *цис*-**181** (1.31 ккал/моль в газовой фазе).

Пространственное строение полученных диазепинов **179**-**183** было определено с использованием данных ^{1}H ЯМР спектроскопии. КССВ между протонами во фрагменте $N_{(3)}H$-$C_{(4)}H$-$C_{(5)}H$ являются диагностическими. Например, величины вицинальных КССВ между протонами $N_{(3)}H$ и 4-H для *цис*-**179**, *цис*-**180** (1.3-1.4 Гц) в растворе ДМСО-d_6 доказывают, что эти соединения существуют в конформации с псевдоэкваториальной ориентацией алкоксигруппы, в то время как величина этой КССВ для *транс*-**179**, *транс*-**180** (6.2 Гц) свидетельствует о псевдоаксиальной ориентации этой группы. Ориентация 5-Me группы в *цис*-**179**, *цис*-**180** и *транс*-**179**, *транс*-**180** является псевдоаксиальной, поскольку дальняя КССВ между протонами 5-H и 7-CH_3 отсутствует, и в *цис*-**179**, *цис*-**180** наблюдается дальняя КССВ между протонами $N_{(3)}H$ и 5-H (1.5 Гц). Стереохимия метоксидиазепина *цис*-**179** была неопровержимо установлена с использованием рентгеноструктурного анализа для его монокристалла (см. выше).

Таким образом, разработан пяти стадийный синтез 4-(1-мезилоксиэтил)-6-метил-5-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-она и показано, что его реакции с *C*-, *O*-, *S*- и *N*-нуклеофилами приводят к образованию полизамещенных 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов. Все реакции расширения цикла протекают с высокой или полной диастереоселективностью, которая зависит от структуры нуклеофила изменяется с *цис*-процесса (для MeONa, EtONa и NaCN) на *транс*-процесс (для PhSNa и фталимида калия). Полученные результаты объясняются образованием бициклического интермедиата, в котором происходит разрыв нулевого мостика с образованием дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-она с последующим стереоселективным присоединением нуклеофила в условиях кинетического контроля. Полученные *цис*-4-алкокси-5-

метилдиазепины, в отличие от своих 5-незамещенных аналогов, при действии спиртов в кислых условиях превращаются в термодинамически более стабильные *транс*-изомеры.

3.14.5. Синтез 2,3-дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов и их перегруппировка в 3-(аминометилен)-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-2-оны под действием оснований

В ходе изучения реакций расширения пиримидинового цикла мы обнаружили образование в некоторых случаях производных 2,3-дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-она (см. разделы 3.14.2 и 3.14.3). Эти соединения являются представителями редкого и практически неизученного класса гетероциклических соединений. Мы поставили задачу разработать общий метод их синтеза на основе полученных нами замещенных тетрагидро-1,3-диазепин-2-онов. С этой целью мы изучили термическую стабильность растворов 4-метоксидиазепинов **161g,h,j** и 4-фенилтиодиазепинов **158j,k,m** и нашли, что в интервале температур 90-100°C в этих соединениях протекает элиминирование MeOH или PhSH с образованием 2,3-дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов **160b,c,d** (*Схема 81*). Вначале мы изучили термолиз соединений **158j,k,m** и **161g,h,j** с использованием ^{1}H ЯМР спектроскопии. Для этого растворы соединений **158j,k,m** и **161g,h,j** в ДМСО-d_6 нагревали в ампулах ЯМР при различных температурах и в течение различного времени и затем определяли состав реакционных смесей (спектры регистрировались при 25°C). Выборочные данные полученные в ходе этого исследования представлены в *Таблице 57*.

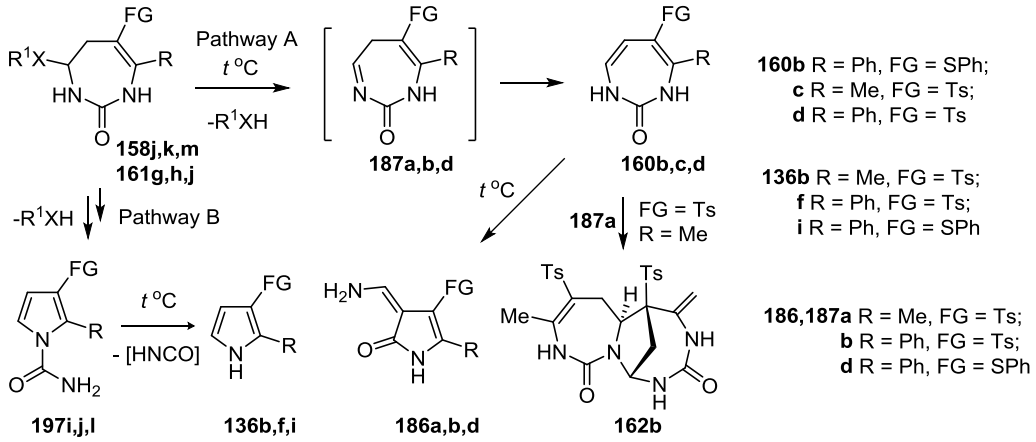


Схема 81

Из данных, представленных в *Таблице 57*, видно, что основными продуктами термолиза тетрагидродиазепинов **158j,k,m** и **161g,h,j** являются дигидродиазепины **160b,c,d**. Степень конверсии исходных соединений сильно зависит от заместителя при атоме $C_{(4)}$. Скорость термолиза 4-фенилтиодиазепинов **158j,k,m** ниже, чем 4-метоксидиазепинов **161g,h,j** (строки 1, 2 и 6 vs строки 10, 11 и 13, соответственно), предположительно потому, что склонность PhS-группы к элиминированию ниже по сравнению с MeO-группой.

Таблица 57. Распределение продуктов термолиза **158j,k,m**, **161g,h,j** и **160b,c,d** в ДМСО-d_6.

№	Исх. соед-е	Темр, (^{o}C)[а]	Время, (ч)	Распределение продуктов (%)[б]					
				Исх. соед.	**160**	**218**	**136**	**186**	**162**
1	**161j**	132	0.5	0	91	7	0	2	-
2	**161g**	132	0.5	0	83	1	9	6	1
3	**161h**	98	2.2	13	59	1	24	3	-
4	**161h**	122	1.0	45	42	1	9	3	-
5	**161h**	122	2.0	0	42	1	35	22	-
6	**161h**	135	0.5	0	71	0	20	9	-
7	**158m**	98	2.2	43	46	9	1	1	-
8	**158m**	108	4.0	19	67	11	2	1	-
9	**158m**	108	7.3	0	71	16	7	6	-
10	**158m**	132	0.5	30	63	6	0	1	-
11	**158j**	132	0.5	55	40	3	1	1	0
12	**158j**	136	2.0	7	66	8	4	15	0
13	**158k**	132	0.5	69	27	2	2	0	-
14	**160b**	136	3.1	-	78	0	0	22	-
15	**160c**	136	4.7	-	32	0	9	59	0
16	**160d**	136	4.8	-	17	2	3	78	-

[а] Температура масляной бани (±1.5 ^{o}C).
[б] Согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии.

Несколько других продуктов, а именно 1-карбамоил-1*H*-пирролы **197i,j,l**, 1*H*-пирролы **136b,f,i**, 3-(аминометилен)-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-2-оны **186a,b,d** и бис-диазепинон **162b** (из **161g**) всегда образовывались вместе с **160b,c,d**. Количество этих продуктов зависело от структуры исходного соединения, температуры и времени реакции. В основном увеличение температуры и уменьшение времени реакции приводило к увеличению количества **160b,c,d** (*Таблица 57*; строки 3-6 и строки 8-10). В оптимальных условиях (строки 1, 2 и 6) выходы соединений **160b,c,d** из **161g,h,j**, определенные методом ^{1}H ЯМР спектроскопии, составили 71-91%. Эти условия мы использовали для препаративного синтеза диазепинонов **160b**,**c**,**d**. Растворы соединений **161g,h,j** в ДМСО нагревали при 135°C в течение 30 мин, затем реакционную массу разбавляли водой, осадки отфильтровывали и очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле, в результате выход диазепинов **160b,c,d** составил 53-73%.

На *Схеме 81* показаны предполагаемые пути превращения исходных диазепинов **158** и **161** в соединения **160**, **197**, **136**, **186** и **162b** при нагревании. В ходе дополнительных ^{1}H ЯМР

экспериментов мы выяснили, что продолжительное нагревание дигидродиазепинов **160b,c,d** в ДМСО-d_6 при 136°C приводит к их медленному превращению в основном в пирролоны **186a,b,d** (*Таблица 57*; строки 14-16). Данные *Таблицы 57* подтверждают, что термолиз соединений **158j,k,m** и **161g,h,j** протекает по двум независимым направлениям. Согласно первому направлению (путь A) образуются дигидродиазепиноны **160b,c,d**, которые далее медленно превращаются в пирролоны **186a,b,d**; согласно второму направлению (путь B) образуются карбамоилпирролы **218i,j,l**, из которых получаются пирролы **136b,f,i**. Образование бис-диазепинона **162b** при нагревании **161g** может происходить в результате реакции **160c** с его иминовым таутомером **187a**. Мы предполагаем, что термическое элиминирование MeOH из **161g,h,j** протекает с образованием иминовых интермедиатов **187a,b,d**, таутомерный сдвиг водорода в которых дает более стабильные енамины **160b,c,d**. Образования бис-диазепина **162b** не наблюдалось при термолизе 4-фенилтиодиазепина **158j** (строки 11 и 12), предположительно из-за того, что время жизни **187a** в присутствии такого сильного нуклеофила как тиофенол оказалось крайне мало.

Существует несколько возможных механизмов превращения тетрагидродиазепинонов **158j,k,m** и **161g,h,j** в карбамоилпирролы **218i,j,l**. Один из них может включать гидролиз **158j,k,m** и **161g,h,j** с участием следов остаточной воды в ДМСО с образованием соответствующих 4-гидроксидиазепинов (R^1X = OH), за которым следует раскрытие семичленного цикла с последующим замыканием ациклической формы в пятичленный цикл. Однако термолиз диазепинов **161h,j** и **158k** при кипячении в толуоле или ксилоле, где количество воды крайне мало, также привел к образованию значительного количества (до 30%) пирролов **197l,j** вместе с дигидродиазепинами **160b,d** и другими продуктами. Поэтому мы предполагаем, что соединения **197i,j,l** получаются в результате трансаннулярной атаки атома азота $N_{(1)}$ на атом углерода $C_{(4)}$ иминовых интермедиатов **187a,b,d** с образованием производных 1,6-диазабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-7-она с последующим разрывом связи $C_{(5)}$-$N_{(6)}$ (*Схема 82*).

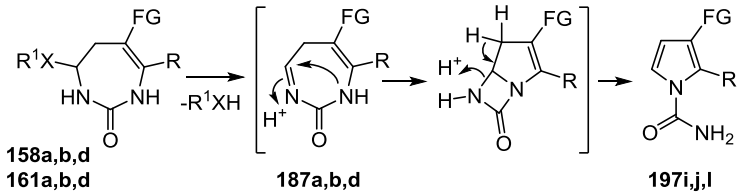


Схема 82

Образование пирролонов **186a,b,d** из дигидродиазепинонов **160b,c,d** в условиях термолиза является новой необычной реакцией моноциклических 1,3-диазепинов. Для того чтобы понять механизм этой реакции и разработать препаративный способ получения пирролонов **186**, мы изучили реакционную способность соединений **160b** (R = Ph, FG = SPh), **160c** (R = Me, FG = Ts) и их предшественников **161g,j** и **150o**, используя основные реагенты в различных растворителях, при различных температуре и времени реакции (*Схема 83*).

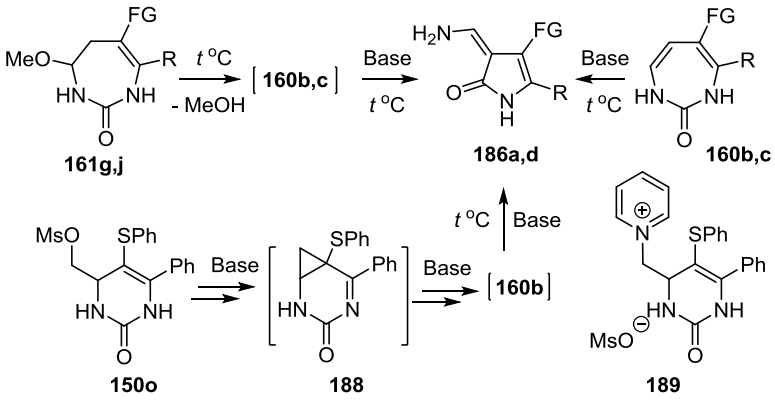


Схема 83

Как правило, перегруппировка диазепинонов **160b,c** в пирролоны **186a,d** значительно ускорялась в присутствии оснований и при увеличении температуры. При кипячении соединений **160b**,**c** в пиридине в течение 7-10 ч с высокими выходами образовывались пирролоны **186a**,**d** (93-95%).

Поскольку дигидродиазепиноны **160b,c** были получены в результате термического элиминирования MeOH из тетрагидродиазепинов **161g,j**, то мы сделали попытку синтезировать пирролоны **186a,d** непосредственно из **161g,j**. При кипячении диазепина **161j** в пиридине в течение 7 ч образовывался пирролон **186d**, который был выделен с выходом 77% с использованием колоночной хроматографии на силикагеле. В этих условиях из диазепина **161g** был получен пирролон **186a** с выходом 92%.

Ранее мы показали, что тетрагидропиримидины **139a** и **150l** под действием сильных ненуклеофильных оснований могут превращаться в дигидродиазепиноны (например, **160** и **187**), одной из промежуточных стадий этой реакции является образование бициклического циклопропанового интермедиата (например, **188**). При кипячении соединения **150o** в пиридине в течение 6 ч в присутствии DBU (0.25 эквив) была получена смесь пирролов **218l**, **136i** и **186d** и пиридиниевой соли **189** в соотношении 1:13:78:8, соответственно. Пирролон **186d** был выделен из этой смеси с использованием колоночной хроматографии с выходом 37%. Основным продуктом при кипячении пиримидина **150o** в пиридине в течение 2 ч без добавления DBU является соль **189** (**218l**:**136i**:**186d**:**189** = 4:5:39:52). Поэтому мы предполагаем, что основность пиридина недостаточна для количественного депротонирования $N_{(1)}H$ группы в пиримидине, которое является начальной стадией образования диазепинов.

Катализируемая основаниями перегруппировка диазепинонов **160b**,**c** в пирролоны **186a,d** представляется нам экстраординарной. Насколько нам известно, в литературе отсутствуют сведения о подобного рода реакциях. Для того чтобы прояснить ее механизм мы провели DFT расчеты в базисе B3LYP/6-31+G(d,p) для простейшей модельной перегруппировки диазепинона **190** в пирролон **191** (*Схема 84*).

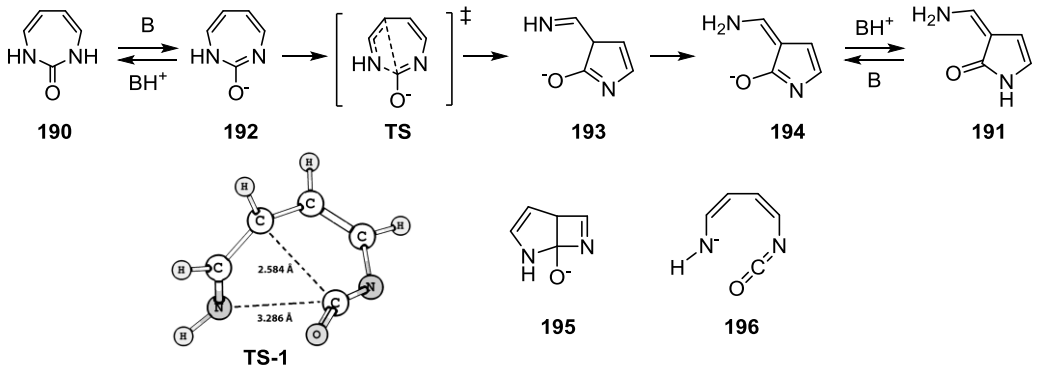


Схема 84

Прежде всего, мы изучили структуру **190** и его сопряженного основания **192**, с образования которого предположительно начинается перегруппировка. Расчеты с использованием сольватационной модели PCM показали, что эти соединения являются наиболее стабильными из всех возможных таутомеров (семь для **190** и три для **192**) в газовой фазе и в растворе в ДМСО или в пиридине. Они являются полностью сопряженными и можно ожидать, что в плоской конформации они будут антиароматичными 8π-электронными системами [579-584], особенно **192**.

Величины независящего от ядра химического сдвига [585-587] (NICS) для **190** и **192** в оптимизированной и в плоской конформациях были использованы как магнитные критерии ароматичности. Величины NICS(0) в газовой фазе, рассчитанные в базисе HF/6-31+G(d) (2.55 и 1.29 м.д. для оптимизированной конформации **190** и **192**; 5.45 и 11.85 м.д. для плоской конформации **190** и **192**, соответственно) показали, что молекулы **190** и **192** в плоской конформации являются антиароматичными. Чтобы избавиться от антиароматичности эти соединения принимают конформации лодки с атомом азота NH группы и атомами углерода противоположной двойной связи, выходящими из плоскости. DFT расчеты в базисе B3LYP/6-31+G(d,p) в газовой фазе и в растворе в ДМСО или в пиридине, включающие анализ внутренней координаты реакции [588, 589] (IRC), показали, что плоская конформация **190** и **192** является переходным состоянием с одной мнимой частотой колебания и энергетическими барьерами 1.23-1.35 и 3.65-3.82 ккал/моль для **190** и **192**, соответственно.

Анион **192** имеет необычно длинную (практически одинарную) связь $C_{(2)}$-NH (1.490 Å в газовой фазе) и относительно короткую связь $C_{(2)}$-N (1.331 Å в газовой фазе) по сравнению с длинной связи $C_{(2)}$-N (1.386 Å) в **190**. Поэтому, разрыв связи $C_{(2)}$-NH в **192** является наиболее вероятной первой стадией перегруппировки.

Расчеты в базисе B3LYP/6-31+G(d,p) с использованием сольватационной модели PCM показали, что наиболее предпочтительным путем перегруппировки, после депротонирования NH группы в **190**, является электроциклический одностадийный процесс, включающий разрыв связи $C_{(2)}$-NH в **192** с одновременным вращением вокруг одинарной связи $C_{(4)}$-$C_{(5)}$, протекающий через анионное переходное состояние (TS) (*Схема 84*). Анализ IRC подтвердил, что найденное переходное состояние связано с желаемыми минимумами. Энергетические барьеры (от **192** до TS) равны 30.27, 34.01 и 33.70 ккал/моль для газовой фазы, растворов в ДМСО и в пиридине,

соответственно. Продукт этой реакции, иминопроизводное **193**, после имин-енаминового таутомерного сдвига с образованием **194** и его протонирования дает конечный продукт **191**.

Перегруппировка аниона дигидродиазепинона **192** в анион пирролона **193** может также протекать через промежуточное образование 2,7-диазабицикло[3.2.0]гепта-3,6-диен-1-олата (**195**) или спряженное основание (4-изоцианатобута-1,3-диен-1-ил)амина (**196**) (*Схема 84*). Однако, расчеты в базисе B3LYP/6-31+G(d,p) показали, что соответствующие энергетические барьеры намного выше, чем барьер электроциклического одностадийного процесса.

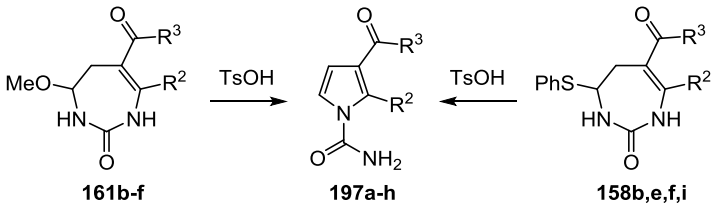
Мы предполагаем, что предложенный выше одностадийный механизм также подходит для описания катализируемой основанием перегруппировки дигидродиазепинов **160b,c** в пирролоны **186a,d**. Рассчитанные в базисе B3LYP/6-31+G(d,p) структуры этих соединений и их сопряженных оснований (в газовой фазе и растворе в ДМСО и в пиридине) схожи со структурами, рассчитанными для **190** и **192**. В частности, $N_{(3)}H$ депротонированные формы **160b,c** принимают конформации лодки с необычно длинными связями $C_{(2)}$-NH (1.480-1.490 Å). Высокая региоселективность, благодаря которой реакция протекает исключительно через $N_{(3)}H$ депротонированные формы **160b,c**, объясняется более высокой кислотностью $N_{(3)}H$ группы по сравнению с $N_{(1)}H$ (0.54-2.32 ккал/моль). Расчеты также показали, что пирролоны **186a**,**d** являются намного более устойчивыми (13.56-14.72 ккал/моль) по сравнению с дигидродиазепинами **160b**,**c**.

Таким образом, разработан новый удобный метод получения функционализированных 2,3-дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов, основанный на термическом элиминировании MeOH из 4-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов. При нагревании в присутствии или без оснований дигидродиазепиноны претерпевают ранее неизвестную перегруппировку в 3-(аминометилен)-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-2-оны. Предложенный на основании квантово механических расчетов механизм перегруппировки включает NH депротонирование, за которым следует концертный процесс сужения цикла. 3-(Аминометилен)-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-2-оны так же были получены из тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов в результате каскадной реакции.

3.14.6. Синтез 1-карбамоил-1*H*-пирролов реакций сужения диазепинового цикла в присутствии кислот

До начала наших исследований был опубликован синтез метил 1-карбамоил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата реакцией сужения цикла в соответствующем 7-метокситетрагидродиазепиноне под действием HCl [545]. Поскольку 3-функционально замещенные 1-карбамоилпирролы являются мало изученными производными пиррола [590-593], мы синтезировали новые представители этих соединений из диазепинов **161** и **158** под действием TsOH (0.10 эквив) в кипящем растворителе. Реакция 7-метоксидиазепина **161e** с TsOH при кипячении в EtOH или в MeCN завершается в течение 30 мин с образованием 3-бензоилзамещенного пиррола **197g** с выходами 92 или 96%, соответственно (*Таблица 58*; строки 7 и 8).

Таблица 58. Синтез 1-карбамоилпирролов **197a-h** реакцией сужения цикла в диазепинах **161** и **158**.[а]



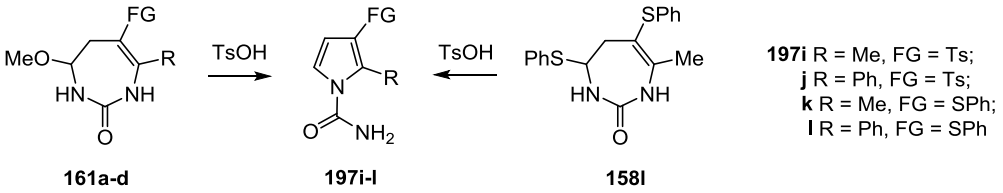
№	Исходное соединение	R^2	R^3	Растворитель	Продукт	Выход, (%)[б]
1	**158b**	Ph	OMe	MeCN	**197a**	88
2	**158e**	Ph	OEt	MeCN	**197b**	94
3	**158f**	Bu	OEt	MeCN	**197c**	93
4	**161b**	Bu	OMe	MeCN	**197d**	94
5	**161c**	CO_2Me	OMe	MeCN	**197e**	86
6	**161d**	Me	Me	MeCN	**197f**	79
7	**161e**	Me	Ph	EtOH	**197g**	92
8	**161e**	Me	Ph	MeCN	**197g**	96
9	**161f**	Ph	Ph	MeCN	**197h**	94
10	**158i**	Ph	Ph	MeCN	**197h**	96

[а] Условия реакции: TsOH (0.10 эквив), кипячение, 30 мин.
[б] Выход выделенного продукта.

Поскольку природа растворителя практически не влияет на выход и чистоту продукта **197g**, все остальные реакции проводились в MeCN. В описанных условиях 3-ацетилзамещенный пиррол **197f** был получен из 7-метоксидиазепина **161d** с выходом 80% (*Таблица 58*; строка 6), пиррол **197h** – из 7-метоксидиазепина **161f** с выходом 94% (строка 9) и из 7-фенилтиодиазепина **158i** с выходом 96% (строка 10). Аналогично синтезировали пиррол-3-карбоксилаты **197a-c** из 7-(фенилтио)диазепинов **158b,e,f** и **197d,e** – из 7-метоксидиазепинов **161b**,**c** с хорошими выходами (строки 1-5).

Пиррол **197f** также был получен из пиримидина **150i** без промежуточного выделения метоксипроизводного **161d** в результате последовательности реакций расширения/сужения цикла. Согласно этому методу к реакционной массе, образовавшейся после окончания реакции между **150i** и MeONa в MeOH, добавляли TsOH и кипятили в течение 30 мин. В результате пиррол **197f** был выделен с выходом 55%. Следует отметить, что общий выход при получении пиррола **197f** из пиримидина **150i** в расчете на две стадии также составил 55%.

1-Карбамоил-3-фенилтио- и 1-карбамоил-3-тозил-1*H*-пирролы также могут быть получены из 4-фенилтио- **158l** или из 4-метоксидиазепинов **161g-j** под действием TsOH (*Схема 85, Таблица 59*).



161a-d **197i-l** **158l**

Схема 85

Таблица 59. Синтез 1-карбамоил-1*H*-пирролов **197i-l** кислотно-катализируемым сужением цикла в диазепинах **158l**, **161g-j**.[а]

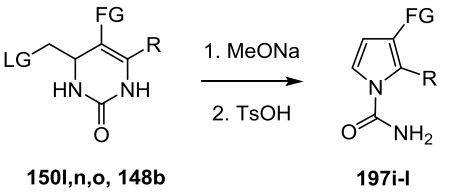
№	Исходное соединение	Условия реакции[б]	Продукт(ы)	Выход **197**[в] (%)
1	**161i**	TsOH (0.10 эквив), MeOH, 30 мин	**197k**	89
2	**158l**	TsOH (0.21 эквив), EtOH, 4 ч	**197k**	84
3	**161j**	TsOH (0.10 эквив), MeOH, 3 ч	**160b**+**161j**+**197l**[г]	-
4	**161j**	TsOH (0.05 эквив), EtOH, 10 мин	**197l**	78
5	**161j**	TsOH (0.10 эквив), MeOH-H_2O (95:5 v/v), 50 мин	**197l**	78
6	**161g**	TsOH (0.10 эквив), EtOH, 15 мин	**197i**	88
7	**161h**	TsOH (0.10 эквив), EtOH, 1 ч	**197j**	96

[а] Кипячение в спиртах в присутствии TsOH.
[б] Использовались 99.5% MeOH и 95% EtOH.
[в] Выход выделенного продукта.
[г] Соотношение 25:14:61.

При кипячении в MeOH в присутствии TsOH (0.1 эквив) в течение 30 мин 7-метил-6-фенилтиодиазепин **161i** превращается в пиррол **197k** с выходом 89% (*Таблица 59*; строка 1). В описанных условиях при использовании 6-фенилдиазепина **161j** в качестве исходного соединения и кипячении в течение 3 ч была получена смесь исходного диазепина **161j**, пиррола **197l** и дигидродиазепина **160b** в соотношении 14:61:25 (строка 3). Селективность реакции улучшилась при замене MeOH на азеотропический EtOH. Пирролы **197i,j,l** были получены из диазепинов **161g,h,j** с хорошими выходами при кипячении в EtOH в присутствии TsOH (строки 4, 6 и 7). В описанных условиях пиррол **197k** также был получен из 4-фенилтиодиазепина **158l** с выходом 84% (строка 2). Увеличение селективности реакции при использовании EtOH вместо MeOH можно объяснить наличием воды в азеотропическом EtOH. Отметим, что при кипячении в 95% водном MeOH диазепин **161j** легко превращается в пиррол **197l** в течение 50 мин с выходом 78% (строка 5).

Пирролы **197i-l** были получены также из пиримидинов **150l**,**n**,**o** и **148b**, используя one-pot процедуру расширения/сужения цикла через промежуточное образование соответствующих 4-метоксидиазепинов (*Схема 86*). В реакционную массу, образовавшуюся после завершения реакции пиримидина **150n** с MeONa в MeOH, добавляли TsOH и кипятили в течение 25 мин, в

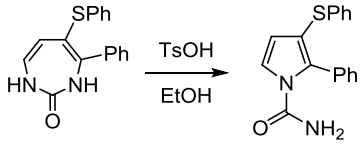
результате пиррол **197k** был получен с выходом 89%. Во всех остальных случаях, после завершения реакции пиримидинов **150l,n** или **148b** с MeONa в реакционную массу добавляли TsOH, MeOH отгоняли в вакууме, к остатку добавляли EtOH и кипятили, в результате чего соответствующие пирролы **197i,j,l** были получены с выходами 83-89%.



150l,n,o, 148b **197i-l**

Схема 86

С использованием соединения **160b** в качестве исходного, было показано, что 2,3-дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-оны под действием кислот превращаются в 1-карбамоил-1*H*-пирролы. Однако эта реакция идет намного медленнее, чем образование пиррола **197l** из метоксидиазепина **161j**. После кипячения соединения **160b** в 95% EtOH в присутствии TsOH (0.23 эквив) в течение 3 ч была выделена смесь **197l** и **160b** в соотношении 85:15 (Схема 87). При увеличении количества TsOH до 1.01 эквив в описанных условиях реакция завершалась с образованием **197l** с выходом 98%.

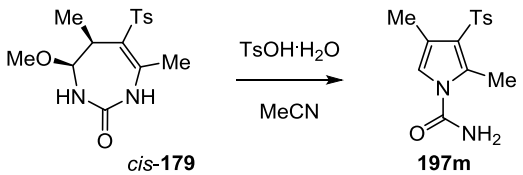


160b **197l**

Схема 87

Мы предполагаем, что эта перегруппировка начинается с присоединения воды или EtOH к двойной связи $C_{(6)}$=$C_{(7)}$ и далее протекает согласно механизму, описанному ниже.

Напомним, что в присутствии TsOH с 5-метилзамещенными 7-алкоксидиазепинами *цис*-**179** и *цис*-**180** в спиртах идет переэтерификация с образованием более стабильных *транс*-изомеров. В более жестких условиях, при кипячении в EtOH в присутствии TsOH·H_2O (0.3 эквив) в течение 1 ч из *цис*-4-метоксидиазепина **179** была получена смесь 1-карбамоил-1*H*-пиррола **197m** и *транс*-4-этоксидиазепина **180** в соотношении 16:84, соответственно. Использование апротонного растворителя MeCN привело к существенному увеличению скорости реакции сужения цикла, в результате при кипячении в течение 30 мин в присутствии TsOH·H_2O (0.2 эквив) из *цис*-4-метоксидиазепина **179** был получен пиррол **197m** с выходом 98% (*Схема 88*).



cis-**179** **197m**

Схема 88

Предполагаемый механизм превращения диазепинов **158**, **161**, *цис*-**179** в карбамоилпирролы **197** показан на *Схеме 89*.

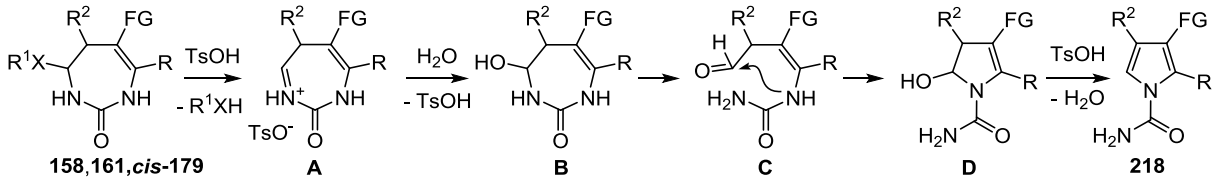


Схема 89

Этот механизм включает образование ацилиминиевых ионов **A** в результате кислотно-катализируемого элиминирования MeOH или PhSH, за которым следует присоединение воды с образованием 4-гидроксидиазепинов **B**. Раскрытие цикла с последующей рециклизацией мочевин **C** дает пирролины **D**, дегидратация которых под действием TsOH приводит к образованию конечных продуктов. Участие воды в этом процессе хорошо согласуется с экспериментальными данными (*Таблица 59*; строка 3 vs строка 5). Сильный эффект, который оказывает 5-Me группа в **179** и **180** на ход реакции сужения цикла, можно объяснить в контексте приведенного механизма тем, что диазепиновая система в промежуточно образующемся 4-гидрокси-5-метилдиазепин-2-оне **B** обладает большей устойчивостью, по сравнению с 5-незамещенными аналогами.

Структура карбамоилпирролов **197** доказана методами ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, а в случае **197a**,**f** подтверждена также данными РСА для монокристаллов (*Рисунки 24, 25*)*.

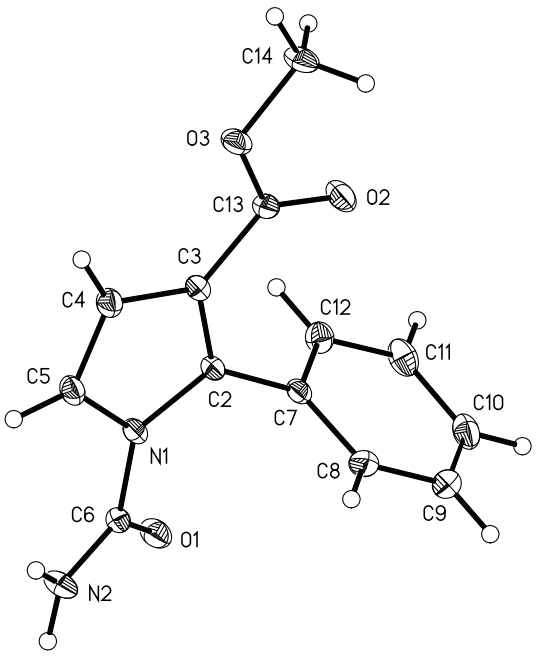


Рисунок 24. Молекулярная структура соединения **197a** по данным РСА.

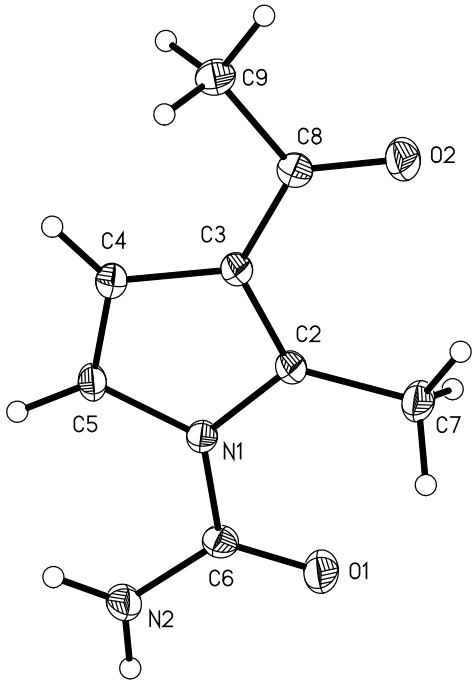


Рисунок 25. Молекулярная структура соединения **197f** по данным РСА.

* Структуры определены Григорьевым М. С. (Институт физической химии и электрохимии)

Конформации соединений **197a** и **197f** в целом достаточно близкие. Благодаря сопряжению между пиррольным кольцом, карбамоильной и ацетильной группой, соединение **197f** имеет практически плоскую конформацию с ориентацией обеих атомов кислорода карбонильных групп по направлению к 2-Me группе. Углы между плоскостями пиррольного кольца и карбонильными группами составляют 9.6° и 5.0°, соответственно. Из-за пространственных требований, предъявляемых фенильной группой в соединении **197a** происходит увеличение величины угла между плоскостями пиррольного кольца и карбамоильного фрагмента до 23.63°, при этом пиррольное кольцо и метоксикарбонильный заместитель лежат практически в одной плоскости (угол между ними составляет 4.0°), фенильное и пиррольное кольца образуют угол 69.0°.

Таким образом показано, что в результате кислотно-катализируемого сужения цикла в метокси- или (фенилтио)диазепинонах могут быть получены ранее труднодоступные 3-функционально замещенные 1-карбамоил-1*H*-пирролы.

4. Экспериментальная часть

ИК спектры синтезированных соединений регистрировали на Фурье-спектрофотометрах Bruker Equinox 55/S и Bruker Vector 22 в виде суспензий в вазелиновом масле, а также Perkin-Elmer Spectrum BX в виде таблеток в KBr. Максимумы частот поглощения приведены в $см^{-1}$. Спектры ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P и ^{19}F регистрировали на спектрометрах Bruker DPX 300 (рабочая частота на ядрах ^{1}H составляет 300.130 МГц, на ядрах ^{13}C = 75.476 МГц, на ядрах ^{31}P = 121.49 МГц, на ядрах ^{19}F = 282.41 МГц) и Bruker Avance 600 (рабочая частота на ядрах ^{1}H составляет 600.13 МГц, на ядрах ^{13}C = 150.903 МГц) для растворов образцов в ДМСО-d_6 или $CDCl_3$. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C использовались методики двойного резонанса, DEPT-135 и, в ряде случаев, HMBC, HSQC, ^{1}H,^{1}H COSY и NOESY, а также обмен подвижных протонов путем добавления к растворам образцов D_2O. Химические сдвиги в спектрах приведены в миллионных долях (шкала δ) относительно остаточного сигнала протонов в ДМСО-d_6 (2.50 м.д. в спектрах ^{1}H ЯМР), относительно центрального сигнала ДМСО-d_6 (39.50 м.д. в спектрах ^{13}C ЯМР), относительно сигнала $C_6H_5CF_3$ (-63.72 м.д. в спектрах ^{19}F) и относительно сигнала 85% H_3PO_4 (0 м.д. в спектрах ^{31}P). Масс-спектры электронного удара (70 eV) регистрировали на Finnigan MAT INCOS 50 спектрометре с прямым вводом образца. Элементный анализ образцов (CHN) проводили на приборе Thermo Finnigan Flash EA1112 в центре коллективного пользования университета. Рентгеноструктурный анализ монокристаллов был сделан при комнатной температуре на STADI-VARI Pilatus 100 K дифрактометре с использованием монохромного CuKα облучения и Bruker KAPPA APEX II автоматическом четырех-круговом дифрактометре, оборудованном площадным детектором. Рентгеноструктурный эксперимент для порошков проводили с использованием Huber G670 Guinier камеры (CuKα1 облучение, λ = 1.54059 Å).

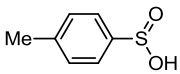
Химические реактивы: *n*-толуолсульфохлорид, фенилхлорформиат, KOH, хлорацетон, NaOH, NaN_3, Na_2SO_3, параформ, простейшие ароматические, алифатические и α,β-непредельные альдегиды и кетоны, ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, бензоилуксусный эфир, дибензоилметан, бензоилацетон, тиофенол, малоновый эфир, *n*-диметиламинопиридин (DMAP), мезилхлорид (MsCl), 60% суспензия гидрида натрия (NaH) в минеральном масле, метилмочевина, фенилсульфонилацетофенон фирм "Aldrich Chemical Inc.", "Lancaster" и "Merck". Жидкости перед использованием перегоняли, твердые вещества использовали без дополнительной очистки. Остальные реактивы и растворители – отечественного производства. Все растворители перед использованием сушили и перегоняли согласно общим методам. Безводный гидразин был получен из 100% гидразина гидрата двукратной перегонкой над таблетками KOH (под аргоном). 3-Метилпентан-2,4-дион был получен согласно методике [594] с чистотой 86.7 массовых % (смесь 3:1 кетоновой и енольной форм, основная примесь 3,3-диметилпентан-2,4-дион, 12 мол% согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии, раствор в $CDCl_3$). Хальконы **65a-i** были получены по литературной методике [419] и перекристаллизованы перед использованием. Использовали концентрированную H_2SO_4 (94 массовых %, d = 1.831 г/мл). Использовался 100% гидразин

гидрат. Смеси **91a** и **90b** (97:3), **91b** и **90d** (45:55) и **91c** и **90h** (87:13) были получены согласно литературной методике [470] реакцией диэтилацеталя уксусного альдегида с TMS эфиром ацетона, циклопентанона и циклогексанона, соответственно, в присутствии $ZnCl_2$ в AcOEt, с последующей вакуумной перегонкой полученных продуктов. Соединения **90e** и **91d** были получены по аналогичной методике конденсацией диметилацеталя ацетона с TMS эфирами циклопентанона и циклогексанона. Семикарбазоны альдегидов были получены согласно описанным методикам [595] и использовались без кристаллизации. Использовались 2-этилпроп-2-еналь с т.кип. 91-93.5 °C/760 mmHg и 2-метилпроп-2-еналь с т.кип. 67-68°C/760 mmHg. Акролеин (90%, Aldrich) для реакции с HN_3 не перегоняли, так как на выход продукта это не влияло. Перегонку азидоальдегидов проводили под аргоном. Этил 2,4-диоксо-4-фенилбутаноат был получен согласно методике [596] и использовался без кристаллизации.

Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Sorbfil (Россия) и Aldrich silica gel 60 F_{254} в системах хлороформ-метанол (20:1, 9:1, 5:1), хлороформ, пятна обнаруживали в парах иода и в УФ свете. Колоночную хроматографию проводили на Macherey-Nagel silica gel 60 (0.063-0.200 мм) и на Macherey-Nagel aluminium oxide 90 neutral (activity 1). Все соединения имеют белую окраску, если не указана другая.

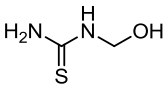
Квантовохимические DFT расчеты проводились в программе Gaussian 09, а расчеты полуэмпирическими методами AM1 и и PM6 были выполнены с использованием программы MOPAC.

***n*-Толуолсульфиновая кислота (2).**



К перемешиваемому на магнитной мешалке, нагретому до 70-80°C (температура бани) раствору безводного Na_2SO_3 (41.0 г, 0.324 моль) в H_2O (160 мл) в течение 1 ч прикапывают раствор NaOH (23.5 г, 0.587 моль) в H_2O (59 мл) и одновременно порциями добавляют *n*-толуолсульфохлорид (50.0 г, 0.261 моль). После окончания добавления реагентов образовавшийся светло желтый раствор перемешивают в течение 3 ч, фильтруют, охлаждают до +5°C и выдерживают при +5°C в течение 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, высушивают. Полученный фульфинат натрия растворяют в холодной воде и добавляют охлажденный до -10°C раствор конц. HCl (21.4 мл, w = 0.37, d = 1.183 г/мл) в H_2O (20 мл), интенсивно перемешивают, охлаждают до -10°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, гептаном, высушивают и получают **2** (22.0 г, 54%). Продукт хранят при -10°C. Т.пл. 83-84°C.

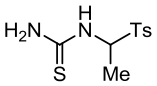
Монометилолтиомочевина (5) [12]**.**



При перемешивании и охлаждении на ледяной бане к смеси тонкоизмельченного $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (0.013 г, 0.04 ммоль) и тиомочевины (2.003 г, 26.27 ммоль) в H_2O (1 мл) добавляют 37%-ный раствор формальдегида (2 мл, 26.69 ммоль). Реакционную массу выдерживают при комнатной температуре в течение 50 мин, образовавшийся раствор нейтрализуют током углекислого газа до pH 7 (по универсальному индикатору). Выпавший

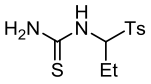
осадок $BaCO_3$ отфильтровывают, полученный раствор переливают в кристаллизатор и выдерживают при комнатной температуре до испарения растворителя. Остаток измельчают, высушивают и получают соединение **5** (2.045 г, 73%).

***N*-(1-Тозилэтил)тиомочевина (4a)** [15].



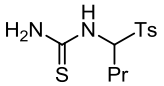
К раствору уксусного альдегида (3.019 г, 68.52 ммоль) в H_2O (25 мл) добавляют сульфиновую кислоту **2** (10.717 г, 68.60 ммоль) и H_2O (25 мл) и перемешивают на магнитной мешалке в течение 10 мин. К образовавшейся однородной суспензии добавляют тиомочевину (5.760 г, 75.66 ммоль) и перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре, периодически встряхивая вручную. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, гептаном, высушивают и получают **4a** (15.939 г, 90%).

***N*-(1-Тозилпроп-1-ил)тиомочевина (4b)** [15].



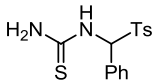
Соединение **4b** (8.058 г, 89%) было получено из пропаналя (1.935 г, 33.31 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (5.267 г, 33.71 ммоль) и тиомочевины (2.804 г, 36.84 ммоль) в H_2O (50 мл) (20°C, 24 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

***N*-(1-Тозилбут-1-ил)тиомочевина (4c)** [15].



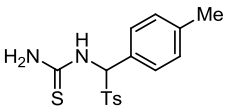
Соединение **4c** (16.707 г, 92%) было получено из бутаналя (4.590 г, 63.64 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (10.041 г, 64.28 ммоль) и тиомочевины (4.924 г, 64.68 ммоль) в H_2O (50 мл) (20°C, 16.5 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

***N*-[(Тозил)(фенил)метил]тиомочевина (4d)** [15].



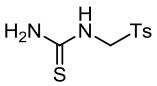
Соединение **4d** (8.146 г, 91%) было получено из бензальдегида (2.986 г, 28.00 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (4.450 г, 28.40 ммоль) и тиомочевины (2.204 г, 29.00 ммоль) в H_2O (40 мл) (20°C, 24 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

***N*-[(4-Метилфенил)(тозил)метил]тиомочевина (4e)** [15].



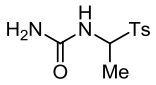
Соединение **4e** (8.568 г, 74%) было получено из 4-метилбензальдегида (4.150 г, 34.54 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (5.420 г, 34.70 ммоль) и тиомочевины (3.180 г, 41.78 ммоль) в H_2O (70 мл) (20°C, 24 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

***N*-(Тозилметил)тиомочевина (4f)** [12].



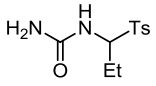
Соединение **4f** (3.054 г, 89%) было получено из монометилолтиомочевины (1.498 г, 14.11 ммоль) и сульфиновой кислоты **2** (2.217 г, 14.58 ммоль) в H_2O (21 мл) (20°C, 24 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

***N*-(1-Тозилэтил)мочевина (4g)** [15].



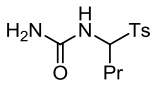
Соединение **4g** (14.190 г, 92%) было получено из ацетальдегида (2.890 г, 63.99 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (10.005 г, 64.05 ммоль) и мочевины (19.275 г, 320.86 моль) в H_2O (100 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

***N*-(1-Тозилпроп-1-ил)мочевина (4h)** [15].



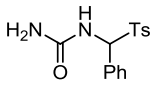
Соединение **4h** (16.063 г, 92%) было получено из пропаналя (3.973 г, 68.31 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (10.600 г, 67.85 ммоль) и мочевины (12.400 г, 206.40 ммоль) в H_2O (130 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

***N*-(1-Тозилбут-1-ил)мочевина (4i)** [15].



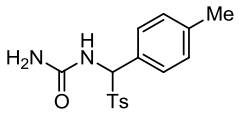
Соединение **4i** (16.268 г, 95%) было получено из бутаналя (4.589 г, 63.65 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (10.020 г, 64.14 ммоль) и мочевины (11.622 г, 193.48 ммоль) в H_2O (100 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

***N*-[(Тозил)(фенил)метил]мочевина (4j)** [15].



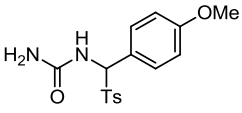
Соединение **4j** (18.223 г, 92%) было получено из бензальдегида (6.875 г, 64.77 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (10.188 г, 64.77 ммоль) и мочевины (11.672 г, 194.31 ммоль) в H_2O (120 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

***N*-[(4-Метилфенил)(тозил)метил]мочевина (4k)** [15].



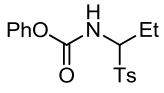
Соединение **4k** (10.252 г, 95%) было получено из 4-метилбензальдегида (4.090 г, 34.04 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (5.350 г, 34.25 ммоль) и мочевины (6.270 г, 104.38 ммоль) в H_2O (35 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

***N*-[(4-Метоксифенил)(тозил)метил]мочевина (4l)** [15].



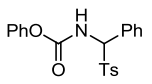
Соединение **4l** (10.730 г, 93%) было получено из 4-метоксибензальдегида (4.680 г, 34.37 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (5.370 г, 34.38 ммоль) и мочевины (6.270 г, 104.38 ммоль) в H_2O (35 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

Фенил-*N*-(1-тозилпроп-1-ил)карбамат (4o) [244].



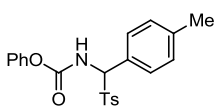
Соединение **4o** (10.624 г, 87%) было получено из пропаналя (2.125 г, 36.57 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (5.714 г, 36.66 ммоль) и фенилкарбамата (5.016 г, 36.59 ммоль) в H_2O (55 мл) (70°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

Фенил-*N*-[(тозил)(фенил)метил]карбамат (4p) [244]**.**



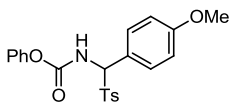
Соединение **4p** (10.098 г, 92%) было получено из бензальдегида (3.072 г, 28.94 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (4.645 г, 28.96 ммоль) и фенилкарбамата (3.971 г, 29.73 ммоль) в H_2O (45 мл) (70°C, 9 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

Фенил-*N*-[(4-метилфенил)(тозил)метил]карбамат (4q) [244]**.**



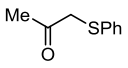
Соединение **4q** (12.392 г, 90%) было получено из 4-метилбензальдегида (4.169 г, 34.69 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (5.566 г, 35.62 ммоль) и фенилкарбамата (4.752 г, 34.71 ммоль) в H_2O (50 мл) (70°C, 10 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

Фенил-*N*-[(тозил)(4-метоксифенил)метил]карбамат (4r) [244]**.**



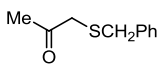
Соединение **4r** (12.392 г, 90%) было получено из 4-метоксибензальдегида (2.675 г, 19.64 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (3.123 г, 19.99 ммоль) и фенилкарбамата (2.697 г, 19.67 ммоль) в H_2O (30 мл) (70°C, 9 ч) согласно методике, описанной для **4a**.

Фенилтиоацетон (7a).



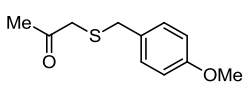
К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому на магнитной мешалке раствору КОН (20.195 г, 0.36 моль) в EtOH (55 мл) добавляют тиофенол (39.21 г, 0.35 моль), в образовавшуюся массу в течение 30 мин прикапывают раствор хлорацетона (33.33 г, 0.36 моль) в EtOH (30 мл). Ледяную баню удаляют, полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, выливают в ледяную H_2O (200 мл), выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, гексаном, высушивают, кристаллизуют из EtOH (25 мл) и получают **7a** (48.03 г, 81%).

Бензилтиоацетон (7b).



К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому на магнитной мешалке раствору КОН (5.547 г, 98.85 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляют раствор бензилмеркаптана (12.279 г, 98.85 ммоль) в EtOH (10 мл), в образовавшуюся массу в течение 20 мин прикапывают раствор хлорацетона (9.609 г, 103.97 ммоль) в EtOH (10 мл). После окончания добавления ледяную баню удаляют, реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, фильтруют, отгоняют спирт в вакууме, остаток перегоняют и получают **7b** (10.910 г, 61%). Т.кип. 99-100°C/0.06 mmHg.

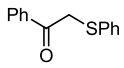
***n*-Метоксибензилтиоацетон (7c).**



Соединение **7c** (6.130 г, 87%, т.кип. 150-151°C/0.1·mmHg) было получено из КОН (2.101 г, 37.45 ммоль), 4-метоксибензилмеркаптана (5.076 г, 32.91 моль) и хлорацетона (3.502 г, 37.82 ммоль) в EtOH (20 мл) (20°C, 24 ч) согласно методике описанной

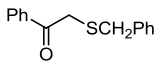
для **7a**.

Фенилтиоацетофенон (7d).



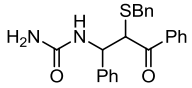
К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому на магнитной мешалке раствору КОН (5.070 г, 90.35 ммоль) в EtOH (21 мл) в течение 2 мин последовательно добавляют тиофенол (9.4 мл, 90.35 ммоль) и бромацетофенон (16.450 г, 82.64 ммоль). Ледяную баню удаляют, образовавшуюся суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, охлаждают до -10°C, выливают в ледяную H_2O (75 мл), выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, кристаллизуют из EtOH (30 мл) и получают **7d** (15.146 г, 80%).

Бензилтиоацетофенон (7e).



К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому на магнитной мешалке раствору КОН (4.486 г, 79.95 ммоль) в EtOH (62 мл) добавляют бензилмеркаптан (9.928 г, 79.95 ммоль), далее в течение 28 мин порциями добавляют бромацетофенон (15.000 г, 76.14 ммоль), ледяную баню удаляют и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с ледяной H_2O до кристаллизации, полученную суспензию охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, холодным гексаном, высушивают, кристаллизуют из петролейного эфира (т.кип. 40-70°C) и получают **7e** (15.453 г, 84%).

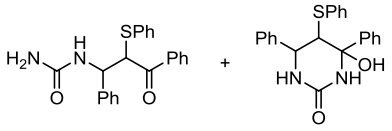
***N*-(2-Бензилтио-3-оксо-1,3-дифенилпроп-1-ил)мочевина (8k).**



Соединение **8k** (0.703 г, 67%) в виде смеси двух изомеров (75:25) было получено из NaH (0.065 г, 2.69 ммоль), бензилтиоацетофенона (0.651 г, 2.68 ммоль) и сульфона **4j** (0.865 г, 2.84 ммоль) в сухом MeCN (6 мл) (20°C, 10.5 ч) согласно методике, описанной для **9a**.

Т.пл. 198-200°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера **8k**: 6.92-7.81 (13H, м, ArH), 6.86 (1H, д, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(3)}H$), 6.82 (1H, д, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(1)}H$), 6.32-6.40 (2H, м, ArH), 6.30 (1H, д, ^4J = 0.8 Гц, OH), 4.63 (1H, д, ^3J = 11.2 Гц, 6-H), 2.66 (1H, дд, ^4J = 0.8, ^3J = 11.2 Гц, 5-H), 2.45 (1H, д, ^2J = 12.8 Гц, H_B в SCH_2), 2.19 (1H, д, ^2J = 12.8 Гц, H_A в SCH_2). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера **8k**: 6.57 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, NH), 5.69 (2H, с, NH_2), 5.44 (1H, дд, ^3J = 10.3, ^3J = 9.9 Гц, C<u>H</u>Ph), 5.01 (1H, д, ^3J = 10.3 Гц, CHS), 4.01 (1H, д, ^2J = 12.8 Гц, H_B в SCH_2), 3.53 (1H, д, ^2J = 11.3 Гц, H_A в SCH_2), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров: 158.0 (C=O, циклическая форма), 155.0 (C2), 143.2, 140.8, 129.3, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.7, 127.4, 127.3, 127.14, 127.05, 126.3 (2CH и C от обеих форм в Ph), 83.6 (C4), 58.3 (C6), 56.4 (C5), 52.2 (<u>C</u>HPh, ациклическая форма), 51.8 (<u>C</u>HS, ациклическая форма), 35.5, 33.6 (S<u>C</u>H_2 от обеих форм). ИК спектр (KBr): 3421, 3390, 3187 (NH, OH), 3083, 3062, 3030 ($CH_{аром}$), 1663 (амид-I), 1532 (амид-II), 1601 ($CC_{аром}$), 695, 742 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 70.64; H, 5.71; N, 7.29. $C_{23}H_{22}N_2O_2S$. Вычислено, %: C, 70.74; H, 5.68; N, 7.17.

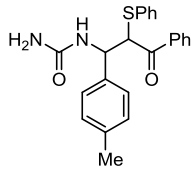
***N*-[3-Оксо-1,3-дифенил-2-(фенилтио)проп-1-ил]мочевина (8l) и 4-гидрокси-4,6-дифенил-5-(фенилтио)гексагидропиримидин-2-он (9l).**



Смесь (1.137 г, 73%) (4*R**,5*R**,6*R**)-**9l** (68%) и двух изомеров ациклической формы **8l** (20% и 12%) была получена из NaH (0.100 г, 4.16 ммоль), фенилтиоацетофенона (0.943 г, 4.13 ммоль) и сульфона **4j** (1.258 г, 4.13 ммоль) в сухом MeCN (10 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **9a**.

Т.пл. 180-181°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР мочевины **8l** (20%): 5.65 (2H, с, NH_2), 5.36 (1H, д, ^3J = 10.3 Гц, CHSPh), 5.20 (1H, дд, ^3J = 8.9, ^3J = 10.3 Гц, C<u>H</u>Ph), сигналы ArH перекрываются с сигналами аналогичных протонов циклической формы. Спектр ^{1}H ЯМР пиримидина **9l**: 7.07-7.85 (м, ArH), 6.97 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}$H),6.67-6.93 (м, $N_{(1)}$H от циклической формы, NH от ациклической формы, ArH), 6.48 (1H, д, ^4J = 1.1 Гц, OH), 5.89-5.95 (м, ArH), 4.69 (1H, д, ^3J = 11.4 Гц, 6-H), 3.05 (1H, дд, ^3J = 11.4, ^4J = 1.1 Гц, 5-H). Спектр ^{13}C ЯМР смеси: 193.3 (<u>C</u>OPh, ациклическая форма), 157.6 ($CONH_2$, ациклическая форма), 154.8 (C2), 143.3, 142.0, 140.4, 135.9, 134.9, 133.0 (C в Ph), 134.1, 131.5, 128.74, 128.68, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 126.8, 126.6 (2CH и C в Ph), 83.5 (C4), 63.4 (<u>C</u>HPh, ациклическая форма), 58.5 (<u>C</u>HSPh, ациклическая форма), 56.1 (C5 и C6). ИК спектр: 3445, 3401, 3384, 3192 (NH, OH), 3060, 3029 ($CC_{аром}$), 1663 (амид-I), 1602 ($CC_{аром}$), 1537 (амид-II), 701 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 70.01; H, 5.51; N, 7.42. $C_{22}H_{20}N_2O_2S$. Вычислено, %: C, 70.19; H, 5.35; N, 7.44.

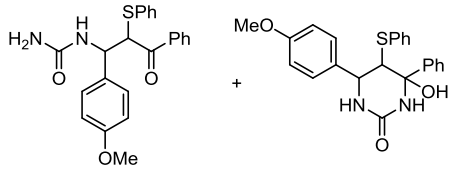
***N*-[1-(4-Метилфенил)-3-оксо-3-фенил-2-(фенилтио)проп-1-ил]мочевина (8m).**



Соединение **8m** (2.799 г, 94%) в виде одного изомера было получено из NaH (0.203 г, 8.44 ммоль), фенилтиоацетофенона (1.927 г, 8.44 ммоль) и сульфона **4k** (2.420 г, 7.60 ммоль) в сухом MeCN (19 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **9a**. В аналогичных условиях, но при использовании 0.99 эквивалентов енолята (*Таблица 3*, строка 35) получают смесь мочевины **8m** и соответствующего циклического изомера – пиримидина **9m** в соотношении 43:57.

Т.пл. 214°C (разл., EtOH). Спектр ЯМР ^{1}H мочевины **8m**: 7.71-7.79 (2H, м, ArH), 7.52-7.61 (1H, м, ArH), 7.39-7.48 (2H, м, ArH), 7.16-7.37 (7H, м, ArH), 6.95-7.02 (2H, м, ArH), 6.62 (1H, д, ^3J = 9.2 Гц, NH), 5.60 (2H, с, NH_2), 5.32 (1H, д, ^3J = 10.3 Гц, C<u>H</u>SPh), 5.15 (1H, дд, ^3J = 9.2, ^3J = 10.3 Гц, C<u>H</u>C_6H_4Me), 2.16 (3H, с, CH_3 в 4-MeC_6H_4). Спектр ^{1}H ЯМР пиримидина **9m**: 4.62 (1H, д, ^3J = 11.8 Гц, 4-H), 3.01 (1H, д, ^3J = 11.8 Гц, 5-H), 2.25 (3H, с, CH_3 в $C_6H_4CH_3$), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов ациклической формы. Спектр ^{13}C ЯМР смеси: 193.2 (<u>C</u>OPh), 157.6 (<u>C</u>ONH_2), 154.8 (C2), 139.0, 135.9, 133.0 (C в Ar), 134.1, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.3 (2CH и C в Ar,), 131.4 (C), 83.5 (C4), 64.2 (C6), 58.2 (C5), 56.1 (<u>C</u>H$C_6H_4CH_3$), 52.6 (<u>C</u>HSPh), 20.7 (4-<u>C</u>$H_3C_6H_4$, цикл), 20.4 (4-<u>C</u>$H_3C_6H_4$, ациклическая форма). ИК спектр: 3450, 3383, 3283, 3267, 3174 (NH,), 3078, 3053 ($CH_{аром}$), 1665 (амид-I), 1556 ($CC_{аром}$), 1530 (амид-II), 828, 734, 688 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 71.05; H, 6.00; N, 7.12. $C_{23}H_{22}N_2O_2S$. Вычислено, %: C, 70.74; H, 5.68; N, 7.17.

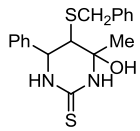
***N*-[1-(4-Метоксифенил)-3-оксо-3-фенил-2-(фенилтио)проп-1-ил]мочевина (8n) и 4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-4-фенил-5-(фенилтио)гексагидропиримидин-2-он (9n).**



Смесь (0.992 г, 75%) пиримидина (4*R**,5*R**,6*R**)-**9n** (41%) и двух изомеров мочевины **8n** (50% и 9%) была получена из NaH (0.074 г, 3.08 ммоль), фенилтиоацетофенона (0.740 г, 3.24 ммоль) и сульфона **4l** (1.035 г, 3.09 ммоль) в сухом MeCN (10 мл) (20°C, 9 ч) согласно методике, описанной для **9a**.

Т.пл. 193-194°C (разл., MeCN). Спектр ЯМР ^{1}H (4*R**,5*R**,6*R**)-**9n**: 7.58-7.78 (2H, м, ArH), 7.18-7.48 (5H, м, ArH), 7.06 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 6.84-6.96 (2H, м, ArH), 6.87 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 6.72-6.81 (4H, м, ArH), 5.99-5.93 (2H, м, ArH), 4.60 (1H, д, ^3J = 11.3 Гц, 6-H), 3.70 (3H, с, OCH_3), 3.01 (1H, дд, ^4J = 1.0, ^3J = 11.3 Гц, 5-H). Спектр ЯМР ^{1}H мочевины **8n** (50%): 6.63 (2H, д, ^3J = 9.3 Гц, NH), 5.67 (2H, с, NH_2), 5.34 (1H, д, ^3J = 10.4 Гц, C<u>H</u>SPh), 5.11 (1H, дд, ^3J = 9.3, ^3J = 10.4 Гц, C<u>H</u>C_6H_4OMe), 3.35 (3H, с, OMe), сигналы ароматических протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов пиримидина. Спектр ^{13}C ЯМР **9n**: 158.9 (C), 154.9 (C2), 143.6, 135.1, 134.4, 132.5, 131.6, 129.8, 127.9, 127.6, 127.5, 127.3, 126.7 (2CH и C), 113.1 (C), 83.5 (C4), 64.3 (C5), 57.9 (C6), 55.2 (OCH_3). ИК спектр (KBr): 3330, 3289, 3206 (NH, OH), 3101, 3075, 3058 ($CH_{аром}$), 1654 (амид-I), 1584 ($CC_{аром}$), 1507 (амид-II), 807, 736, 689 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 68.04; H, 5.51; N, 6.70. $C_{23}H_{22}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 67.96; H, 5.46; N, 6.89.

5-Бензилтио-4-гидрокси-4-метил-6-фенилгексагидропиримидин-2-тион (9a).

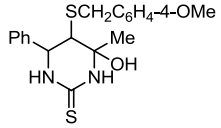


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой на магнитной мешалке суспензии NaH (0.157 г, 6.57 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) в течение 2 мин прикапывают раствор бензилтиоацетона (1.182 г, 6.55 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл). Через 15 мин к образовавшемуся прозрачному желтоватому раствору добавляют сульфон **4d** (2.099 г, 6.55 ммоль) и сухой ТГФ (4 мл). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 9.5 ч, растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с гексаном (5 мл). Далее к смеси добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2 мл), полученную суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение 12 ч и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, гексаном, высушивают и получают соединение **9a** (1.736 г, 77%) в виде смеси (4*R**,5*R**,6*R**)- и (4*R**,5*S**,6*R**)-изомеров (66:34).

Т.пл. 143-143.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*R**,6*R**)-**9a** (66%): 8.63 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 8.46 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 6.11 (1H, ушир.с, OH), 7.33-7.56 (5H, м, ArH), 7.10-7.30 (3H, м, ArH), 6.99-6.84 (2H, м, ArH), 4.46 (1H, д, ^3J = 11.6 Гц, 6-H), 2.94 (1H, ^2J = 12.7 Гц, CH_B в SCH_2), 2.44 (1H, д, ^3J = 11.6 Гц, 5-H), 2.44 (1H, ^2J = 12.7 Гц, CH_A в SCH_2), 1.20 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*R**)-**9a** (34%): 8.56 (1H, м, $N_{(3)}H$), 6.31 (1H, с, OH), 5.23 (1H, д, ^3J = 3.4 Гц, 6-H), 2.62 (1H, м, 5-H), 1.35 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР: 175.6 (C2), 139.6, 137.84 (C), 128.9, 128.8, 128.3, 128.11 (2CH), 128.1, 126.9 (C), 79.4 (C6), 59.0 (C4), 53.6 (C5), 35.4 (SCH_2), 25.8 (CH_3). ИК спектр: 3273, 3176 (NH, OH), 3104, 3062, 3025 ($CH_{аром}$), 1570, 1521 (тиоамид-II), 1493 ($CC_{аром}$), 1229 (NH),

1105 (C-O), 760, 703 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.75; H, 5.81; N, 8.04; S, 17.99. $C_{18}H_{20}N_2OS_2$. Вычислено, %: C, 62.76; H, 5.85; N, 8.13; S, 18.62.

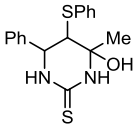
4-Гидрокси-4-метил-5-[(4-метоксибензил)тио]-6-фенилгексагидропиримидин-2-тион (9b).



Пиримидин **9b** (2.369 г, 72%) в виде смеси (4*R**,5*R**,6*R**)- и (4*R**,5*S**,6*R**)-изомеров (64:36) был получен из NaH (0.229 г, 9.57 ммоль), 4-метоксибензилтиоацетона (2.025 г, 9.63 ммоль) и сульфона **4d** (2.932 г, 9.15 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) (20°C, 15 ч 45 мин) согласно методике, описанной для **9a**.

Т.пл. 167.5-168°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*R**,6*R**)-**9b** (64%): 8.59 (1H, д, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(3)}H$), 8.41 (1H, д, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(1)}H$), 7.36-7.49 (5H, м, ArH), 6.74-6.86 (4H, м, ArH), 6.07 (1H, д, ^4J = 1.0 Гц, OH), 4.46 (1H, д, ^3J = 11.6 Гц, 6-H), 3.70 (3H, с, OCH_3), 2.89 (1H, д, $^2J_{AB}$ = 12.7 Гц, CH_B в SCH_2), 2.43 (1H, дд, ^3J = 11.6, ^4J = 1.0 Гц, 5-H), 2.43 (1H, д, ^2J = 12.7 Гц, CH_A в SCH_2), 1.24 (3H, с, 4-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*R**)-**9b** (36%): 8.54 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 6.25 (1H, с, OH), 5.22 (1H, д, ^3J = 3.2 Гц, 6-H), 3.73 (3H, с, OCH_3), 2.60 (1H, м, 5-H), 1.37 (3H, с, 4-CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного диастереомера: 175.6 (C2), 158.1 (C), 139.6 (C), 130.0, 128.7 (2CH), 129.5 (C), 128.02 (2CH), 127.98 (C), 113.6 (2CH), 79.4 (C4), 59.0 (C6), 54.9 (C5), 53.4 (OCH_3), 34.8 (SCH_2), 5.9 (4-CH_3). ИК спектр: 3330, 3189 (NH, OH), 1608 ($CC_{аром}$), 1560, 1509 (тиоамид-II), 1234 (NH), 1107 (C-O), 740, 701 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 74.01; H, 5.60; N, 7.59. $C_{19}H_{22}N_2O_2S_2$. Вычислено, %: C, 74.16; H, 5.41; N, 7.52.

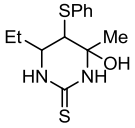
4-Гидрокси-4-метил-6-фенил-5-(фенилтио)гексагидропиримидин-2-тион (9c).



Соединение **9c** (0.611 г, 90%) в виде смеси (4*R**,5*R**,6*R**)- и (4*R**,5*S**,6*R**)-изомеров (60:40) было получено из NaH (0.050 г, 2.09 ммоль), фенилтиоацетона (0.343 г, 2.06 ммоль) и сульфона **4d** (0.671 г, 2.09 ммоль) в сухом ТГФ (6 мл) (20°C, 8.5 ч) согласно методике, описанной для **9a**.

Т.пл. 198-207°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*R**,6*R**)-**9c** (60%): 8.78 (1H, д, ^3J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 8.41 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.16-7.30 (5H, м, ArH), 6.96-7.07 (3H, м, ArH), 6.75-6.81 (2H, м, ArH), 6.33 (1H, д, ^4J = 1.0 Гц, OH), 4.18 (1H, ^3J = 11.6 Гц, 6-H), 3.19 (1H, дд, ^3J = 11.6, ^4J = 1.0 Гц, 5-H), 1.64 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*R**)-**9c** (40%): 8.76 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 8.54 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 6.52 (1H, ушир.с, OH), 5.33 (1H, д, ^3J = 3.1 Гц, 6-H), 3.28 (1H, м, 5-H), 1.60 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 175.6 (C2), 139.1 (C), 135.4 (C), 130.6 (4CH), 128.5 (2CH), 127.8 (2CH), 128.7 (C), 126.4 (C), 79.7 (C4), 59.2 (C6), 58.8 (C5), 26.1 (CH_3). ИК спектр: 3306, 3196 (NH, OH), 3074, 3047, 3032 ($CH_{аром}$), 1605 ($CC_{аром}$), 1557, 1511 (тиоамид-II), 1496 ($CC_{аром}$), 1229 (NH), 1171, 1099 (C-O), 739, 698 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.63; H, 5.47; N, 8.41. $C_{17}H_{18}N_2OS_2$. Вычислено, %: C, 61.79; H, 5.49; N, 8.48.

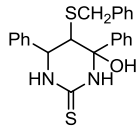
4-Гидрокси-4-метил-5-фенилтио-6-этилгексагидропиримидин-2-тион (9d).



Пиримидин **9d** (0.823 г, 76%) в виде смеси (4*R**,5*R**,6*R**)- и (4*R**,5*S**,6*R**)-изомеров (52:48) был получен из NaH (0.092 г, 3.83 ммоль), фенилтиоацетона (0.636 г, 3.83 ммоль) и сульфона **4b** (1.053 г, 3.86 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) (20°C, 8 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **9a**.

Т.пл. 161.5-162.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*R**,6*R**)-**9d** (52%): 8.62 (1H, д, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(3)}H$), 8.09 (1H, д, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(1)}H$), 7.19-7.50 (5H, м, ArH), 6.14 (1H, д, ^4J = 1.0 Гц, OH), 3.53 (1H, дт, ^3J = 11.5, ^3J = 4.0 Гц, 6-H), 3.01 (1H, дд, ^3J = 11.5 Гц, ^4J = 1.0 Гц, 5-H), 1.65 (3H, с, 4-CH_3), 1.61-1.85 (2H, м, CH_2 в Et), 0.47 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*R**)-**9d** (48%): 8.52 (1H, м, $N_{(3)}H$), 8.12 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 6.13 (1H, с, OH), 3.90 (1H, м, 6-H), 3.30 (1H, м, ^3J = 2.0, ^4J = 1.5 Гц, 5-H), 1.52 (3H, с, 4-CH_3), 0.69 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного диастереомера. Спектр ^{13}C ЯМР обоих изомеров: 175.8, 175.7 (C2), 136.1 (C), 135.9 (C), 130.4 (2CH), 129.9 (2CH), 129.3 (2CH), 129.2 (2CH), 126.7 (C), 126.5 (C), 81.0, 79.4 (C4), 54.1, 54.0 (C6), 53.0, 52.8 (C5), 26.4, 26.2 (CH_2 в Et), 23.6, 22.5 (4-CH_3), 9.6, 7.3 (CH_3 в Et). ИК спектр (KBr): 3286, 3211 (NH, OH), 3095, 3017 ($CH_{аром}$), 1562, 1517 (тиоамид-II), 1480 ($CC_{аром}$), 1228 (NH), 1116, 1095 (C-O), 744, 692 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 55.35; H, 6.45; N, 10.12. $C_{13}H_{18}N_2OS_2$. Вычислено, %: C, 55.29; H, 6.42; N, 9.92.

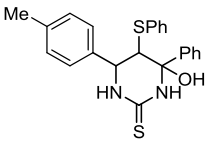
5-Бензилтио-4-гидрокси-4,6-дифенилгексагидропиримидин-2-тион (9e).



Соединение **9e** (0.425 г, 65%) в виде (4*R**,5*R**,6*R**)-изомера было получено из NaH (0.087 г, 3.69 ммоль), бензилтиоацетофенона (0.876 г, 3.61 ммоль) и сульфона **4d** (1.249 г, 3.89 ммоль) в сухом MeCN (11 мл) (20°C, 10.5 ч) согласно методике, описанной для **9a**.

Т.пл. 171-172°C (разл., *н*-BuOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.71 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 8.36 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 7.23-7.48 (10H, м, ArH), 6.93-7.09 (3H, м, ArH), 6.79 (1H, с, OH), 6.30-6.38 (2H, м, ArH), 4.63 (1H, д, ^3J = 11.3 Гц, 6-H), 2.70 (1H, д, ^3J = 11.7 Гц, 5-H), 2.47 (1H, д, ^2J = 12.8 Гц, H_B в SCH_2), 2.18 (1H, д, ^2J = 12.8 Гц, H_A в SCH_2). Спектр ^{13}C ЯМР: 176.9 (C2), 141.7 (C), 139.2 (C), 136.7 (C), 129.3, 128.7, 128.4, 128.2, 128.0, 127.6, 127.3, 126.9, 126.4 (2CH и C), 82.8 (C4), 59.3 (C6), 54.8 (C5), 35.4 (SCH_2). Найдено, %: C, 68.12; H, 5.65; N, 6.79. $C_{23}H_{22}N_2OS_2$. Вычислено, %: C, 67.95; H, 5.45; N, 6.89

4-Гидрокси-6-(4-метилфенил)-4-фенил-5-(фенилтио)гексагидропиримидин-2-тион (9f).

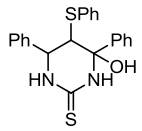


Соединение **9f** (2.112 г, 66%) в виде (4*R**,5*R**,6*R**)-изомера получают из NaH (0.199 г, 8.32 ммоль), фенилтиоацетофенона (1.899 г, 8.32 ммоль) и сульфона **4e** (2.643 г, 7.90 ммоль) в сухом ТГФ (17 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **9a**.

Т.пл. 181-183°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.63 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 8.46 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 6.98 (1H, д, ^4J = 1.3 Гц, OH), 6.88-7.64 (12H, м, ArH), 5.94-6.00 (2H, м, ArH), 4.63 (1H, д, ^3J = 11.6 Гц, 6-H), 3.11 (1H, дд, ^3J = 11.6, ^4J = 1.3 Гц, 5-H), 2.25 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 176.8

(C2), 142.0 (C), 137.0 (C), 135.9 (C), 131.5, 128.7, 128.5, 128.3, 127.9, 127.8, 127.4, 127.3, 126.7 (2CH и C в Ar), 82.7 (C4), 62.5 (C6), 59.1 (C5), 20.7 (CH_3). ИК спектр: 3386, 3334, 3270, 3187 (NH, OH), 3060, 3030 ($CH_{аром}$), 1553, 1491 (тиоамид-II), 1597 ($CC_{аром}$), 812, 736, 699 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 67.55; H, 5.40; N, 6.80. $C_{23}H_{22}N_2OS_2$. Вычислено, %: C, 67.95; H, 5.45; N, 6.89.

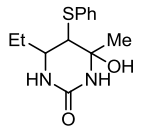
4-Гидрокси-4,6-дифенил-5-фенилтиогексагидропиримидин-2-тион (9g).



Соединение **9g** (1.296 г, 85%) в виде (4*R**,5*R**,6*R**)-изомера было получено из NaH (0.104 г, 4.32 ммоль), фенилтиоацетофенона (0.986 г, 4.32 ммоль) и сульфона **4d** (1.245 г, 3.89 ммоль) в сухом ТГФ (9 мл) (20°C, 8.5 ч) согласно методике, описанной для **9a**.

Т.пл. 185.5-186°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.74 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 8.55 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 6.98 (1H, д, ^4J = 1.5 Гц, OH), 7.19-7.46 (10H, м, ArH), 6.87-6.95 (1H, м, ArH), 6.70-6.78 (2H, м, ArH), 5.88-5.94 (2H, м, ArH), 4.67 (1H, д, ^3J = 11.6 Гц, 6-H), 3.11 (1H, дд, ^3J = 11.6, ^4J = 1.5 Гц, 5-H). Спектр ^{13}C ЯМР: 176.8 (C2), 142.0 (C), 139.0 (C), 134.5 (C), 131.6, 129.0, 128.02, 127.96, 127.9, 127.8, 127.43, 127.38, 127.0 (2CH и C в Ph), 82.8 (C4), 62.4 (C6), 59.5 (C5). ИК спектр (KBr): 3383, 3358, 3163 (NH, OH), 3068, 3058, 3045 ($CH_{аром}$), 1561, 1490 (тиоамид-II), 1199 (NH), 1102, 1065 (C-O), 744, 702 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.95; H, 5.14; N, 7.20; S, 15.90. $C_{22}H_{20}N_2OS_2$. Вычислено, %: C, 67.32; H, 5.14; N, 7.14; S, 16.34.

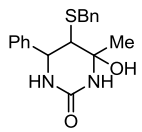
4-Гидрокси-4-метил-5-фенилтио-6-этилгексагидропиримидин-2-он (9h).



Соединение **9h** (0.988 г, 69%) в виде смеси (4*R**,5*R**,6*R**)- и (4*R**,5*S**,6*R**)-изомеров (42:58) было получено из NaH (0.129 г, 5.36 ммоль), фенилтиоацетона (0.890 г, 5.35 ммоль) и сульфона **4h** (1.379 г, 5.38 ммоль) в сухом MeCN (10 мл) (20°C, 9 ч 15 мин) согласно методике, описанной для соединения **9a**.

Т.пл. 158-178°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*R**)-**9h** (58%) (600.13 МГц): 7.18-7.49 (5H, м, ArH), 6.92 (1H, м, ^4J = 1.3, ^4J ~ 1.1 Гц, $N_{(1)}H$), 6.38 (1H, м, ^4J = 1.3, ^4J ~ 1.1 Гц, $N_{(3)}H$), 5.68 (1H, с, OH), 3.92 (1H, м, ^3J = 2.6 Гц, 6-H), 3.24 (1H, м, ^3J_H = 2.6, ^4J = ^4J = 1.3 Гц, 5-H), 1.51-1.76 (2H, м, CH_2 в Et), 1.45 (3H, с, 4-CH_3), 0.72 (3H, т, ^3J = 7.5 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*R**,6*R**)-**9h** (42%) (600.13 МГц): 7.04 (1H, д, ^4J = 1.6 Гц, $N_{(1)}H$), 6.39 (1H, д, ^4J = 1.6 Гц, $N_{(3)}H$), 5.71 (1H, д, ^4J = 0.9 Гц, OH), 3.49 (1H, м, ^3J = 11.5 Гц, 6-H), 2.96 (1H, дд, ^3J = 11.5, ^4J = 0.9 Гц, 5-H), 1.58 (3H, с, 4-CH_3), 0.58 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР обоих изомеров: 154.9, 154.8 (C2), 136.8, 136.5 (C), 130.0, 129.8, 129.2, 129.1 (2CH), 126.4, 126.2 (C), 81.7, 80.0 (C4), 56.2, 55.0 (C5), 53.2, 51.4 (C6), 27.6, 27.0 (4-CH_3), 24.7, 24.0 (CH_2 в Et), 9.8, 7.8 (CH_3 в Et). Найдено, %: C, 58.44; H, 7.08; N, 10.82. $C_{13}H_{18}N_2O_2S$. Вычислено, %: C, 58.62; H, 6.81; N, 10.52.

5-Бензилтио-4-гидрокси-4-метил-6-фенилгексагидропиримидин-2-он (9i).

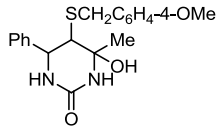


Соединение **9i** (2.967 г, 89%) в виде смеси (4*R**,5*R**,6*R**)- и (4*R**,5*S**,6*R**)-изомеров (75:25) было получено из NaH (0.317 г, 13.21 ммоль), бензилтиоацетона (2.374 г, 13.17 ммоль) и сульфона **4j** (3.807 г, 10.14 ммоль) в сухом MeCN (25 мл) (20°C, 8 ч)

согласно методике, описанной для **9a**.

Т.пл. 195-197°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H *Я*МР (4*R**,5*R**,6*R**)-**9i** (75%): 6.75-7.52 (12H, м, ArH, $N_{(1)}$H, $N_{(3)}$H), 5.69 (1H, с, OH), 2.90 (1H, д, ^2J = 12.7 Гц, H_A в SCH_2), 2.39 (1H, д, ^3J = 11.3 Гц, 5-H), 2.39 (1H, д, ^2J = 12.7 Гц, H_B в SCH_2), 1.14 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H *Я*МР (4*R**,5*S**,6*R**)-**9i** (25%): 5.85 (1H, с, OH), 5.24 (1H, д, ^3J = 2.7 Гц, 6-H), 2.91 (1H, д, ^2J = 13.2 Гц, H_B в SCH_2), 2.57 (1H, м, 5-H), 2.46 (1H, д, ^2J = 13.2 Гц, H_A в SCH_2), 1.31 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C *Я*МР главного изомера: 154.7 (C2), 141.0 (C), 138.0 (C), 128.9 (2CH), 128.7 (2CH), 128.2 (2CH), 128.0 (2CH), 127.9 (C), 126.8 (C), 80.0 (C4), 58.18 (C6), 54.98 (C5), 35.4 (SCH_2), 27.1 (CH_3). ИК спектр (KBr): 3329, 3291, 3205 (NH, OH), 3085, 3061, 3029 ($CH_{аром}$), 1650 (амид-I), 1603 ($CC_{аром}$), 1516 (амид-II), 1241 (NH), 1091, 1071 (C-O), 760, 702 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 65.45; H, 6.12; N, 8.30; ,S 9.75. $C_{18}H_{20}N_2O_2S$. Вычислено, %: C, 65.83; H, 6.14; N, 8.53; S, 9.76.

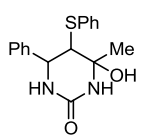
4-Гидрокси-4-метил-5-[(4-метоксибензил)тио]-4-фенилгексагидропиримидин-2-он (9j).



Соединение **9j** (0.231 г, 66%) в виде смеси (4*R**,5*R**,6*R**)- и (4*R**,5*S**,6*R**)-изомеров (76:24) было получено из NaH (0.231 г, 9.63 ммоль), 4-метокси-бензилтиоацетона (2.041 г, 9.71 ммоль) и сульфона **4j** (2.867 г, 9.42 ммоль) в сухом MeCN (22 мл) (20°C, 7 ч 45 мин) согласно методике, описанной для **9a**.

Т.пл. 126-129°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H *Я*МР (4*R**,5*R**,6*R**)-**9j** (76%): 7.36-7.48 (5H, м, ArH), 7.01 (1H, д, ^4J = 2.3 Гц, $N_{(3)}$H), 6.83 (2H, м, ArH), 6.78 (2H, м, ArH), 6.74 (1H, д, ^4J = 2.3 Гц, $N_{(1)}$H), 5.66 (1H, д, ^4J = 0.9 Гц, OH), 4.47 (1H, д, ^3J = 11.2 Гц, 6-H), 3.69 (3H, с, OCH_3), 2.83 (1H, д, ^2J = 12.7 Гц, H_A в SCH_2), 2.38 (1H, дд, ^3J = 11.2, ^4J = 0.9 Гц, 5-H), 2.36 (1H, д, ^2J = 12.7 Гц, H_B в SCH_2), 1.17 (3H, с, 4-CH_3). Спектр ^{1}H *Я*МР (4*R**,5*S**,6*R**)-**9j** (24%): 5.82 (1H, с, OH), 5.24 (1H, д, ^3J = 2.9 Гц, 6-H), 2.85 (1H, д, ^2J = 12.9 Гц, H_A в SCH_2), 2.56 (1H, м, ^3J = 2.9, $^4J \sim {}^4J \sim$ 1.5 Гц, 5-H), 2.45 (1H, д, ^2J = 12.9 Гц, H_B в SCH_2), 1.34 (3H, с, 4-CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного диастереомера. Спектр ^{13}C *Я*МР (4*R**,5*R**,6*R**)-**9j**: 158.05 (C), 154.59 (C2), 141.05 (C), 129.99 (2CH), 129.69 (C), 128.7, 128.0 (2CH), 127.8 (C), 113.5 (2CH), 80.1 (C4), 58.2 (C5), 55.0 (OMe), 54.8 (C6), 34.8 (SCH_2), 27.1 (4-Me). ИК спектр: 3331, 3290, 3201 (NH, OH), 3134, 3060, 3032 ($CH_{аром}$), 1651 (амид-I), 1609 ($CC_{аром}$), 1512 (амид-II), 1242 (NH), 824, 763, 699 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.61; H, 6.31; N, 7.73. $C_{19}H_{22}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 63.66; H, 6.19; N, 7.82.

4-Гидрокси-4-метил-6-фенил-5-(фенилтио)гексагидропиримидин-2-он (9o).

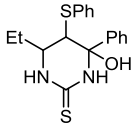


Соединение **9o** (2.319 г, 82%) в виде смеси (4*R**,5*R**,6*R**)- и (4*R**,5*S**,6*R**)-изомеров (82:18) было получено из NaH (0.216 г, 8.99 ммоль), фенилтиоацетона (1.487 г, 8.95 ммоль) и сульфона **4j** (2.725 г, 8.95 ммоль) в сухом MeCN (17 мл) (20°C, 10 ч) согласно методике, описанной для **9a**.

Т.пл. 179-182°C (разл., MeCN) Спектр ^{1}H *Я*МР (4*R**,5*R**,6*R**)-**9o** (82%): 6.71-7.41 (12H, м, ArH, $N_{(1)}$H, $N_{(3)}$H), 5.91 (1H, д, ^4J = 0.9 Гц, OH), 4.50 (1H, д, ^3J = 11.3 Гц, 6-H), 3.09 (1H, дд, ^3J = 11.3, ^4J =

0.9 Гц, 5-H), 1.58 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*R**)-**9o** (18%): 7.15 (1H, м, $N_{(3)}H$), 6.86 (1H, м, $N_{(1)}H$), 5.94 (1H, с, OH), 5.35 (1H, д, ^3J = 2.8 Гц, 6-H), 3.20 (1H, м, 5-H), 1.55 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР обоих изомеров: 155.7, 154.5 (C2), 140.6, 139.6, 136.4, 135.9 (C), 130.6 (2CH), 130.4 (2CH), 128.7 (2CH), 128.6 (2CH), 128.4 (2CH), 127.7 (2CH), 127.6 (2CH), 127.5 (C), 127.1 (C), 126.34 (C), 126.29 (C), 81.8, 80.3 (C4), 61.0, 60.5 (C6), 57.9, 53.8 (C5), 27.4, 26.8 (CH_3). ИК спектр: 3326, 3291, 3203 (NH, OH), 3059, 3007 ($CH_{аром}$), 1655 (амид-I), 1583 ($CC_{аром}$), 1507 (амид-II), 1240 (NH), 1070, 1092 (C-O), 700, 740 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.74; H, 5.33; N, 8.53. $C_{17}H_{18}N_2O_2S$. Вычислено, %: C, 64.94; H, 5.77; N, 8.91.

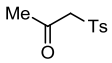
4-Гидрокси-4-фенил-5-фенилтио-6-этилгексагидропиримидин-2-тион (9p).



Соединение **9p** (0.794 г, 73%) в виде смеси (4*R**,5*R**,6*R**)- и (4*R**,5*S**,6*R**)-изомеров (61:39) было получено из NaH (0.076 г, 3.17ммоль), фенилтиоацетофенона (0.773 г, 3.17 ммоль) и сульфона **4b** (0.864 г, 3.17 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) (20°C, 8 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **9a**.

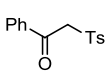
Т.пл. 138.5-139°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*R**,6*R**)-**9p** (61%): 8.34-8.45 (2H, м, $N_{(1)}H$ и $N_{(3)}H$), 6.98-7.62 (8H, м, ArH), 6.78 (1H, д, ^4J = 1.2 Гц, OH), 6.64-6.77 (2H, м, ArH), 3.71 (1H, дт, ^3J = 11.6, ^3J = 4.3 Гц, 6-H), 2.99 (1H, дд, ^3J = 11.8, ^4J = 0.9 Гц, 5-H), 1.68-1.96 (2H, м, CH_2 в Et), 0.51 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*R**)-**9p** (39%): 6.09 (1H, с, OH), 4.10 (1H, м, 6-H), 3.28 (1H, м, 5-H), 0.75 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР обоих изомеров: 176.9 (C2), 130.7, 130.5, 128.8, 128.5, 127.9, 127.5, 127.14, 127.06, 126.9, 126.7 (2CH и C в Ph), 82.5 (C4), 57.4, 56.0 (C6), 54.7, 53.5 (C5), 23.6, 22.6 (CH_2), 9.7, 7.4 (CH_3). ИК спектр (KBr): 3390, 3270, 3220 (NH, OH), 3073, 3056 ($CH_{аром}$), 1558, 1499 (тиоамид-II), 1197 (NH), 702, 694 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.11; H, 5.97; N, 8.15. $C_{18}H_{20}N_2OS_2$. Вычислено, %: C, 62.76; H, 5.85; N, 8.13.

Тозилацетон (10a).



Смесь *n*-толуолсульфината натрия (15.28 г, 85.75 ммоль) и хлорацетона (10.41 г, 112.44 ммоль) в EtOH (23 мл) нагревают на водяной бане (температура бани 50°C) при перемешивании на магнитной мешалке в течение 4.5 ч. Образовавшуюся реакционную массу выливают в ледяную H_2O (75 мл), охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, гексаном, высушивают, кристаллизуют из EtOH (15 мл) и получают **10a** (10.888 г, 60%).

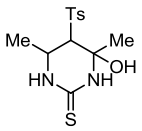
Тозилацетофенон (10b).



Суспензию *n*-толуолсульфината натрия (27.24 г, 15.28 ммоль) и бромацетофенона (25.35 г, 12.73 ммоль) в EtOH (45 мл) выдерживают при комнатной температуре в течение 24 ч, периодически встряхивая, выливают в 150 мл холодной H_2O, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, гексаном, высушивают, кристаллизуют из EtOH и получают **10b**

(29.60 г, 85%).

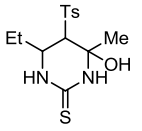
4-Гидрокси-4,6-диметил-5-тозилгексагидропиримидин-2-тион (12a).



Соединение **12a** (2.428 г, 92%) в виде (4*R**,5*R**,6*R**)-изомера было получено из NaH (0.202 г, 8.43 ммоль), тозилацетона (1.779 г, 8.38 ммоль) и сульфона **4a** (2.209 г, 8.55 ммоль) в сухом MeCN (23 мл) (20°C, 13 ч) согласно методике, описанной для **11d**.

Т.пл. 148-148.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.51 (1H, д, ^4J = 1.6 Гц, $N_{(1)}H$), 8.22 (1H, д, ^4J = 1.6 Гц, $N_{(3)}H$), 7.75-7.81 (2H, м, ArH), 7.38-7.44 (2H, м, ArH), 6.38 (1H, д, ^4J = 0.8 Гц, OH), 3.61 (1H, дт, ^3J = 10.8, ^3J = 5.5 Гц, 6-H), 3.59 (1H, дд, ^3J = 10.80, ^4J = 0.8 Гц, 5-H), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.70 (3H, с, 4-CH_3), 1.18 (3H, д, ^3J = 5.5 Гц, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 174.4 (C2), 144.2 (C), 137.8 (C), 129.4 (2CH), 128.7 (2CH), 78.6 (C4), 70.1 (C5), 45.5 (C6), 27.0 (4-CH_3), 21.0 (CH_3 в Ts), 20.0 (6-CH_3). ИК спектр (KBr): 3314, 3184, 3115 (NH, OH), 3035, 3011 ($CH_{аром}$), 1574, 1538 (тиоамид-II), 1494 (ССаром), 1305, 1148 (SO_2), 818 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 50.31; H, 5.76; N, 8.89; S, 20.11. $C_{13}H_{18}N_2O_3S_2$. Вычислено, %: C, 49.66; H, 5.77; N, 8.91; S, 20.40.

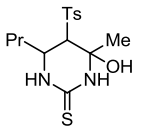
4-Гидрокси-4-метил-5-тозил-6-этилгексагидропиримидин-2-тион (12b).



Соединение **12b** (1.596 г, 93%) в виде (4*R**,5*R**,6*R**)-изомера было получено из NaH (0.134 г, 5.56 ммоль), тозилацетона (1.173 г, 5.52 ммоль) и сульфона **4b** (1.556 г, 5.71 ммоль) в сухом MeCN (10 мл) (20°C, 18.5 ч) согласно методике, описанной для **11d**.

Т.пл. 144-145°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.42 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 8.13 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 7.76-7.81 (2H, м, ArH), 7.39-7.44 (2H, м, ArH), 6.34 (1H, д, ^4J = 1.0 Гц, OH), 3.67 (1H, дт, ^3J = 10.6, ^3J = 3.7 Гц, 6-H), 3.57 (1H, дд, ^3J = 10.6, ^4J = 1.0 Гц, 5-H), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.73 (3H, с, CH_3), 1.65-1.75 (2H, м, CH_2 в Et), 0.55 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 175.7 (C2), 144.3 (C), 137.3 (C), 129.4 (2CH), 128.9 (2CH), 78.6 (C4), 65.9 (C5), 49.8 (C6), 27.1 (CH_2 в Et), 23.8 (6-CH_3), 21.0 (CH_3 в Ts), 6.7 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3456, 3381, 3199 (NH, OH), 3081 ($CH_{аром}$), 1564, 1508 (тиоамид-II), 1289, 1144 (SO_2), 817 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 51.46; H, 6.35; N, 8.57. $C_{14}H_{20}N_2S_2O_3$. Вычислено, %: C, 57.42; H, 5.34; N, 8.53.

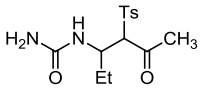
4-Гидрокси-4-метил-5-тозил-6-пропилгексагидропиримидин-2-тион (12c).



Соединение **12c** (2.184 г, 98%) в виде (4*R**,5*R**,6*R**)-изомера было получено из NaH (0.163 г, 6.80 ммоль), тозилацетона (1.443 г, 6.79 ммоль) и сульфона **4c** (1.950 г, 6.81 ммоль) в сухом MeCN (20 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **11d**.

Т.пл. 141.5-144°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.38 (1H, д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(3)}H$), 8.12 (1H, ^4J ~ 1.0, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(1)}H$), 7.70-7.81 (2H, м, ArH), 7.39-7.53 (2H, м, ArH), 6.31 (1H, д, ^4J = 1.0 Гц, OH), 3.70 (1H, м, ^3J = 10.5, ^4J ~ 1, ^3J = 3.8 Гц, 6-H), 3.59 (1H, дд, ^3J = 10.5, ^4J = 1.0 Гц, 5-H), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.73 (3H, с, 4-CH_3), 0.77-1.32 (4H, м, CH_2CH_2 в Pr), 0.61 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в Pr). Спектр ^{13}C ЯМР: 175.5 (C2), 144.2 (C), 137.6 (C), 129.3 (2CH), 128.7 (2CH), 78.7 (C4), 66.4 (C5), 49.3 (C6), 33.2 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 27.2 (4-CH_3), 21.0 (CH_3 в Ts), 15.5 ($CH_3\underline{C}H_2CH_2$), 13.5 (CH_3 в Pr). Найдено, %: C, 52.93; H, 6.75; N, 7.75. $C_{15}H_{22}N_2S_2O_3$. Вычислено, %: C, 52.61; H, 6.47; N, 8.18.

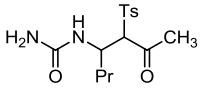
***N*-[(5-Оксо-4-тозил)гекс-3-ил]мочевина (11d).**



К смеси NaH (0.096 г, 3.99 ммоль) и тозилацетона (0.845 г, 3.98 ммоль) добавляют сухой MeCN (16 мл) и перемешивают на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 30 мин. К полученному раствору добавляют сульфон **4h** (1.022 г, 3.99 ммоль) и сухой MeCN (2.2 мл) и перемешивают при 20°C в течение 10 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, маслянистый остаток растирают с гексаном, гексан декантируют, добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2 мл) и образовавшуюся суспензию выдерживают в водяной бане при температуре 40°C (температура бани) в течение 5 ч и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, гептаном, холодным сухим эфиром, высушивают и получают **11d** (0.919 г, 74%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 62:38.

Т.пл. 127-129.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.68-7.76 (2H, м, ArH), 7.40-7.47 (2H, м, ArH), 5.98 (1H, д, ^3J = 9.5 Гц, NH), 5.55 (2H, с, NH_2), 4.62 (1H, д, ^3J = 8.4 Гц, $CHSO_2$), 4.24 (1H, м, ^3J = 9.6, ^3J = 9.5, ^3J = 8.4, ^3J = 3.7 Гц, CHEt), 2.42 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.17 (3H, с, CH_3), 1.32-1.79 (2H, м, CH_2 в Et), 0.77 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 5.94 (1H, д, ^3J = 8.8 Гц, NH), 5.44 (2H, с, NH_2), 4.83 (1H, д, ^3J = 7.5 Гц, $CHSO_2$), 3.99 (1H, м, ^3J = 9.3, ^3J = 8.8, ^3J = 7.5, $^3J'$ = 3.4 Гц, CHEt), 2.41 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.23 (3H, с, CH_3), 0.77 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР обоих изомеров: 200.0 (Me<u>C</u>O), 157.82, 157.77 (NH_2CONH), 145.0, 144.6 (C), 136.2, 135.6 (C), 129. 8, 129.6, 128.5 (2CH с частичным перекрыванием), 77.3, 76.2 (CHTs), 50.1, 49.3 (NHCH), 32.4, 30.8 (<u>C</u>H_3CO), 26.8, 25.0 (CH_2 в Et), 21.1 (CH_3 в Ts), 10.2, 9.6 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3461, 3417, 3366, 3199 (NH), 3069 ($CH_{аром}$), 1712 (C=O), 1654 (амид-II), 1550 (амид-II), 1297, 1139 (SO_2), 814 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 53.57; H, 6.45; N, 8.83. $C_{14}H_{20}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 53.83; H, 6.45; N, 8.97.

***N*-[(2-Оксо-3-тозил)гепт-4-ил]мочевина (11e).**

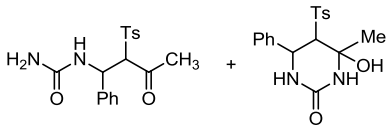


Мочевина **11e** (2.310 г, 91%) в виде смеси двух изомеров (61:39) была получена из NaH (0.187 г, 7.80 ммоль), тозилацетона (1.651 г, 7.78 ммоль) и сульфона **4i** (2.159 г, 7.99 ммоль) в сухом MeCN (20 мл) (20°C, 9 ч) согласно методике, описанной для **11d**.

Т.пл. 122-122.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.37-7.45 (2H, м, ArH), 7.66-7.74 (2H, м, ArH), 5.97 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, NH), 5.54 (2H, с, NH_2), 4.61 (1H, д, ^3J = 8.2 Гц, CHTs), 4.31 (1H, м, ^3J = 10.4 Гц, ^3J = 9.3, ^3J = 8.2, ^3J = 3.4, CHPr), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.17 (3H, с, CH_3), 1.04-1.67 (4H, м, CH_2CH_2 в Pr), 0.77 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Pr). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 5.96 (1H, д, ^3J = 7.8 Гц, NH), 5.43 (2H, с, NH_2), 4.84 (1H, д, ^3J = 7.1 Гц, CHTs), 4.31 (1H, м, ^3J = 7.8, ^3J = 7.1, ^3J = 1.5, ^3J = 13.4 Гц, CHPr), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.22 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР обоих изомеров: 200.1 (COMe), 157.8, 157.7 (NH_2CO), 145.0, 144.6 (C), 136.3, 135.7 (C), 129.8, 129.6 (2CH), 128.53, 128.47 (2CH), 77.6, 76.3 ($CHSO_2$), 48.4, 47.7 (NHCH), 36.0, 33.9 (CH_3CH_2<u>C</u>H_2), 32.5, 30.8 (<u>C</u>H_3CO), 21.1 (CH_3 в Ts), 18.6, 18.0 (CH_3<u>C</u>H_2), 13.53, 13.47 (CH_3 в Pr). ИК спектр: 3427, 3378, 3213 (NH), 3087, 3061 ($CH_{аром}$), 1714 (C=O), 1656, 1551 (амид-II), 1304, 1143 (SO_2), 815

($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 55.04; H, 6.83; N, 8.34. $C_{15}H_{22}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 55.20; H, 6.79; N, 8.58.

_N_-[(3-Оксо-2-тозил-1-фенил]бут-1-ил]мочевина (11f) и 4-гидрокси-4-метил-5-тозил-6-фенилгексагидропиримидин-2-он (12f).

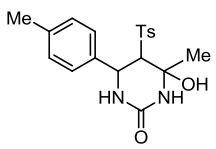


Метод А. Мочевина **11f** (1.030 г, 84%) в виде смеси двух изомеров (63:37) была получена из NaH (0.088 г, 3.65 ммоль), тозилацетона (0.775 г, 3.65 ммоль) и сульфона **4j** (1.008 г, 3.31 ммоль) в сухом MeCN (12 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **11d**.

Метод Б. К суспензии карбамата **51b** (0.402 г, 0.92 ммоль) в MeCN (7 мл) добавляют водный раствор аммиака (4 мл, 58.82 ммоль, w = 0.28, d = 0.895 г/мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч 45 мин. Реакционную массу упаривают, твердый остаток выдерживают в течение ночи в вакуумном эксикаторе над P_2O_5, растирают с сухим эфиром, полученную суспензию охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают сухим холодным эфиром, высушивают и получают смесь (0.268 г, 85%) (4*R**,5*R**,6*R**)-**12f** (14%) и мочевины **11f** (53% и 33%).

Т.пл. 153.5-154°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*R**,6*R**)-**12f**: 6.99-7.29 (10H, м, ArH и $N_{(3)}H$), 6.56 (1H, д, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(1)}H$), 6.17 (1H, д, ^4J = 0.9 Гц, OH), 4.86 (1H, д, ^3J = 10.2 Гц, 6-H), 4.05 (1H, дд, ^3J = 10.2, ^4J = 0.9 Гц, 5-H), 2.28 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.82 (3H, с, 4-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера **11f**: 7.14-7.71 (9H, м, ArH), 6.50 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, NH), 5.67 (2H, с, NH_2), 5.38 (1H, дд, ^3J = 9.9, ^3J = 8.6 Гц, CH), 5.16 (1H, д, ^3J = 8.6 Гц, CHTs), 2.36 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.22 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера **11f**: 6.40 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, NH), 5.52 (2H, с, NH_2), 5.26 (1H, д, ^3J = 11.0 Гц, CHTs), 5.15 (1H, дд, ^3J = 9.3, ^3J = 11.0 Гц, CHPh), 2.43 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.92 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного диастереомера. Спектр ^{13}C ЯМР обоих изомеров **11f**: 199.5, 199.3 (CO), 157.1, 156.9 (CONH), 144.7, 144.4 (C), 140.1, 139.4 (C), 135.5 (C), 129.42, 129.35, 129.0, 128.20, 128.16, 128.0, 127.5, 127.4, 127.27, 127.26 (2CH и C), 76.8, 76.6 (CHTs), 56.0, 52.3 (CHPh), 32.4, 31.7 (CH_3), 21.10, 21.01 (CH_3 в Ts). Найдено, %: C, 60.21; H, 5.47; N, 7.84. $C_{18}H_{20}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 59.98; H, 5.59; N, 7.77.

4-Гидрокси-4-метил-6-(4-метилфенил)-5-тозилгексагидропиримидин-2-он (12g).



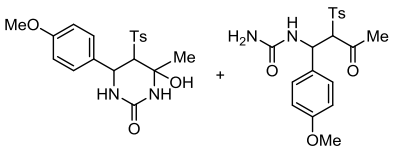
Метод А. Пиримидин (4*R**,5*R**,6*R**)-**12g** (2.002 г, 86%) был получен из NaH (0.149 г, 6.22 ммоль), тозилацетона (1.323 г, 6.23 ммоль) и сульфона **4k** (1.988 г, 6.24 ммоль) в сухом MeCN (25 мл) (20°C, 8 ч 20 мин) согласно методике, описанной для **11d**.

Метод Б. Пиримидин (4*R**,5*R**,6*R**)-**12g** (0.646 г, 84%) был получен из фенилкарбамата **51c** (0.928 г, 2.05 ммоль) и водного раствора NH_3 (8.4 мл, 123.54 ммоль, w = 0.28, d = 0.895 г/мл) в MeCN (15 мл) (20°C, 8 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **11f** в *Методе Б*.

Т.пл. 160.5-161°C (разл., ДМФА). Спектр ^{1}H ЯМР: 6.77-6.84 (3H, м, ArH, $N_{(3)}H$), 6.69-6.76 (2H, м, ArH), 6.44-6.64 (4H, м, ArH), 6.18 (1H, д, ^4J = 1.6 Гц, $N_{(1)}H$), 5.86 (1H, д, ^4J = 0.7 Гц, OH), 4.51 (1H,

д, ^3J = 10.5 Гц, 6-H), 3.72 (1H, дд, ^3J = 10.5, ^4J = 0.7 Гц, 5-H), 2.00 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.89 (3H, с, CH_3 в 4-MeC_6H_4), 1.52 (3H, с, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 161.9 (C=O), 153.5 (NHC=O), 142.4 (C), 138.9 (C), 137.1 (C), 135.7 (C), 128.8 (2CH), 128.6 (2CH), 128.2 (2CH), 127.0 (2CH), 80.2 (CHTs), 53.2 (NCH), 28.5 (CH_3), 21.0 (CH_3 в Ts), 20.7 (CH_3 в 4-MeC_6H_4). Найдено, %: C, 60.95; H, 5.96; N, 7.68. $C_{19}H_{22}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 60.94; H, 5.92; N, 7.48.

_N_-[1-(4-Метоксифенил)-3-оксо-2-тозилбут-1-ил]мочевина (11h) и 4-гидрокси-4-метил-6-(4-метоксифенил)-5-тозилгексагидропиримидин-2-он (12h).

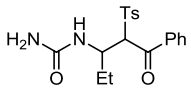


Метод А. Смесь (1.946 г, 92%) (4*R**,5*R**,6*R**)-**12h** (30%) и мочевины **11h** (два изомера, 43% и 27%) была получена из NaH (0.130 г, 5.40 ммоль), тозилацетона (1.148 г, 5.41 ммоль) и сульфона **4l** (1.808 г, 5.41 ммоль) в сухом MeCN (22 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **11d**.

Метод Б. Пиримидин (4*R**,5*R**,6*R**)-**12h** (0.631 г, 79%) был получен из фенилкарбамата **51d** (0.955 г, 2.04 ммоль) и водного раствора аммиака (8.4 мл, 123.54 ммоль, w = 0.28, d = 0.895 г/мл) в MeCN (11 мл) (20°C, 8 ч 40 мин) согласно методике, описанной для **11f** в *Методе Б*.

Т.пл. 177.5-178°C (разл., ДМФА). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера **11h**: 6.42-7.71 9H, м, ArH и NH), 5.64 (2H, с, NH_2), 5.30 (1H, м, $^3J \sim {}^3J \sim 9.6$ Гц, CHAr), 5.09 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, CHTs), 3.69 (3H, с, OMe), 2.35 (3H, с, Me в Ts), 2.26 (3H, с, MeCO). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера **11h**: 6.35 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, NH), 5.52 (2H, с, NH_2), 5.22 (1H, д, ^3J = 11.2 Гц, CHTs), 5.08 (1H, м, ^3J = 9.3, ^3J = 11.2 Гц, CHAr), 2.42 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.92 (3H, с, CH_3CO), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*R**,6*R**)-**12h**: 7.07-7.14 (3H, м, ArH и $N_{(3)}H$), 6.98-7.06 (2H, м, ArH), 6.88-6.96 (2H, м, ArH), 6.48-6.56 (2H, м, ArH), 6.42 (1H, с, $N_{(1)}H$), 6.15 (1H, с, OH), 4.80 (1H, д, ^3J = 10.4 Гц, 6-H), 4.03 (1H, д, ^3J = 10.5 Гц, 5-H), 3.67 (3H, с, OCH_3), 2.28 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.84 (3H, с, 4-CH_3). Найдено, %: C, 58.54; H, 5.88; N, 7.38. $C_{19}H_{22}N_2O_5S$. Вычислено, %: C, 58.45; H, 5.68; N, 7.17.

_N_-(1-Оксо-2-тозил-1-фенилпент-3-ил)мочевина (11i).



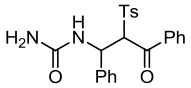
Метод А. Соединение **11i** (2.026 г, 85%) в виде смеси двух изомеров (51:49) получают из NaH (0.152 г, 6.35 ммоль), тозилацетофенона (1.742 г, 6.25 ммоль) и сульфона **4h** (1.632 г, 6.36 ммоль) в сухом MeCN (26 мл) (20°C, 8 ч 40 мин) согласно методике, описанной для **11d**.

Метод Б. Соединение **11i** (0.733 г, 88%) в виде в виде смеси двух изомеров (54:46) было получено из фенилкарбамата **51e** (1.001 г, 2.22 ммоль) и водного раствора аммиака (9 мл, 132.36 ммоль, w = 0.28, d = 0.895 г/мл) в MeCN (10 мл) (20°C, 9 ч 30 мин) согласно методике, описанной для **11f** в *Методе Б*.

Т.пл. 153-153.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.28-7.94 (9H, м, ArH), 6.00 (1H, д, ^3J = 9.0 Гц, NH), 5.81 (1H, д, ^3J = 6.7 Гц, CHTs), 5.51 (2H, с, NH_2), 4.20-4.31 (1H, м, ^3J = 9.0, ^3J = 6.7 Гц, CHEt), 2.34 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.35-1.83 (2H, м, CH_2 в Et), 0.78 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Et).

Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 5.97 (1H, д, ^3J = 6.5 Гц, NH), 5.88 (1H, д, ^3J = 7.7 Гц, CHTs), 5.49 (2H, с, NH_2), 4.01-4.13 (1H, м, ^3J = 6.5, ^3J = 7.7 Гц, CHEt), 2.36 (3H, с, CH_3 в Ts), 0.74 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР: 193.1, 192.5 (C=O), 158.0, 157.9 (HNC=O), 144.7, 144.6, 137.13, 137.05, 135.9, 135.5 (C), 134.1, 133.9 (CH), 129.5, 129.4, 129.0, 128.94, 128.87, 128.75, 128.6, 128.5 (2CH), 70.5 (CHTs), 51.3 (NCH), 26.6 (CH_2), 21.09, 21.05 (CH_3 в Ts), 10.4, 10.2 (CH_3 в Et). Найдено, %: C, 60.63; H, 6.22; N, 7.09. $C_{19}H_{22}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 60.94; H, 5.92; N, 7.48.

***N*-(3-Оксо-2-тозил-1,3-дифенилпроп-1-ил)мочевина (11j).**

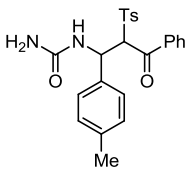


Метод А. Соединение **11j** (2.779 г, 85%) в виде смеси двух изомеров (65:35) было получено из NaH (0.187 г, 7.80 ммоль), тозилацетофенона (2.136 г, 7.79 ммоль) и сульфона **4j** (2.371 г, 7.79 ммоль) в сухом MeCN (26 мл) (20°C, 8 ч 15 мин) согласно методике, описанной для **11d**.

Метод Б. Соединение **11j** (0.231 г, 89%) в виде в виде смеси двух изомеров (83:17) было получено из фенилкарбамата **51f** (0.306 г, 0.61 ммоль) и водного раствора аммиака (2.5 мл, 36.76 ммоль, w = 0.28, d = 0.895 г/мл) в MeCN (3 мл) (20°C, 5 ч 50 мин) согласно методике, описанной для **11f** в *Методе Б*.

Т.пл. 191.5-192°C (ДМФА). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 6.97-7.99 (14H, м, ArH), 6.69 (1H, д, ^3J = 9.4 Гц, CHTs), 6.20 (1H, д, ^3J = 6.3 Гц, NH), 5.80 (2H, с, NH_2), 5.59 (1H, дд, ^3J = 9.4, ^3J = 6.3 Гц, CHPh), 2.35 (3H, с, CH_3 в Ts). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 6.49 (1H, д, ^3J = 9.4 Гц, CHTs), 6.21 (1H, д, ^3J = 9.8 Гц, NH), 5.69 (2H, с, NH_2), 5.30 (1H, дд, ^3J = 9.4, ^3J = 9.8 Гц, CHPh), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР (смеси): 192.7, 191.7 (C=O), 157.3, 156.9 (HNC=O), 144.8, 144.6, 140.3, 140.0, 136.9, 136.7 (C), 135.4, 135.1, 134.0, 133.8 (CH), 129.4, 129.3, 128.8, 128.6, 128.4, 128.0, 127.8, 127.2, 127.1, 126.9 (2CH, C), 71.4, 70.4 (CHTs), 53.5, 52.2 (NCH), 21.13, 21.06 (CH_3 в Ts). Найдено, %: C, 65.11; H, 5.42; N, 6.72. $C_{23}H_{22}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 65.39; H, 5.25; N, 6.63.

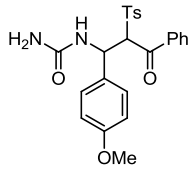
***N*-[1-(4-Метилфенил)-3-оксо-2-тозил-3-фенилпроп-1-ил]мочевина (11l).**



Соединение **11l** (0.738 г, 93%) в виде в виде смеси двух изомеров (70:30) получают из фенилкарбамата **51g** (0.930 г, 1.81 ммоль) и водного раствора аммиака (7.5 мл, 110.29 ммоль, w = 0.28, d = 0.895 г/мл) в MeCN (15 мл) (20°C, 9 ч) согласно методике, описанной для **11f** в *Методе Б*.

Т.пл. 164-165°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 6.84-7.93 (13H, м, ArH), 6.62 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, CHTs), 6.16 (1H, д, ^3J = 6.9 Гц, NH), 6.73 (2H, с, NH_2), 5.52 (1H, дд, ^3J = 9.9, ^3J = 6.9 Гц, CHAr), 2.36 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.16 (3H, с, CH_3 в 4-MeC_6H_4). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 6.41 (1H, д, ^3J = 9.7 Гц, CHTs), 6.19 (1H, д, ^3J = 9.7 Гц, NH), 5.64 (2H, с, NH_2), 5.26 (1H, дд, ^3J = ^3J = 9.7 Гц, CHAr), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.08 (3H, с, CH_3 в 4-MeC_6H_4), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Найдено, %: C, 65.93; H, 5.87; N, 6.68. $C_{24}H_{24}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 66.04; H, 5.54; N, 6.42.

_N_-[1-(4-Метоксифенил)-3-оксо-2-тозил-3-фенилпроп-1-ил]мочевина (11k).

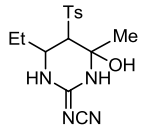


Метод А. Соединение **11k** (2.627 г, 92%) в виде смеси двух изомеров (57:43) было получено из NaH (0.151 г, 6.31 ммоль), тозилацетофенона (1.731 г, 6.31 ммоль) и сульфона **4l** (2.109 г, 6.31 ммоль) в сухом MeCN (24 мл) (20°C, 8 ч 15 мин) согласно методике, описанной для **11d**.

Метод Б. Соединение **11l** (0.843 г, 91%) в виде в виде смеси двух изомеров (42:58) было получено из фенилкарбамата **51h** (1.088 г, 2.05 ммоль) и водного раствора аммиака (8.5 мл, 125.00 ммоль, w = 0.28, d = 0.895 г/мл) в MeCN (10 мл) (20°C, 9 ч) согласно методике, описанной для **11f** в *Методе Б*.

Т.пл. 142.5-143°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 6.61-6.79 (13H, м, ArH), 6.42 (1H, д, ^3J = 9.5 Гц, CHTs), 6.18 (1H, д, ^3J = 11.0 Гц, NH), 5.66 (2H, с, NH_2), 5.24 (1H, дд, ^3J = 11.0, ^3J = 9.5 Гц, CHAr), 3.57 (1H, с, OCH_3), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 6.60 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, CHTs), 6.16 (1H, д, ^3J = 6.6 Гц, NH), 5.51 (1H, дд, ^3J = 9.3, ^3J = 6.6 Гц, CHAr), 3.65 (3H, с, OCH_3), 2.35 (3H, с, CH_3 в Ts), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР: 192.6, 191.7 (C=O), 158.3, 158.1 (C), 157.2, 156.9 (NHC=O), 144.7, 144.4 (C), 137.0, 136.7 (C), 135.5, 135.2 (C), 134.0, 133.7 (C), 132.4, 131.8 (CH), 129.6, 129.5, 129.2, 129.04, 128.99, 128.86, 128.72, 128.69, 128.60, 128.58, 128.4, 128.3, 128.0 (2CH), 113.3 (2CH), 71.4, 70.6 (CHTs), 55.0, 54.9 (OMe), 52.8, 51.9 (NCH), 21.12, 21.05 (CH_3 в Ts). Найдено, %: C, 63.39; H, 5.62; N, 6.26. $C_{24}H_{24}N_2O_5S$. Вычислено, %: C, 63.70; H, 5.35; N, 6.19.

4-Гидрокси-4-метил-5-тозил-2-цианимино-6-этилгексагидропиримидин (13a).

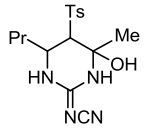


К смеси тозилацетона (0.805 г, 3.79 ммоль) и NaH (0.092 г, 3.83 ммоль) добавляют сухой ТГФ (5 мл) и перемешивают на магнитной мешалке при охлаждении на ледяной бане в течение 10 мин. К полученному раствору добавляют сульфон **4m** (1.065 г, 3.80 ммоль) и сухой ТГФ (2.6 мл) и полученную суспензии перемешивают при 20°C в течение 2.6 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. К сухому остатку добавляют гексан (5 мл) и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2 мл) и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию выдерживают на водяной бане (температура бани 32°C) в течение 3.5 ч и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, гексаном, высушивают и промывают холодным (0°C) эфиром (2 × 5 мл) и высушивают. Получают 1.058 г продукта в виде смеси (93:7, соответственно) гидроксипиримидина **13a** (три диастереомера в соотношении 96:3:1) и тетрагидропиримидина **14a**. Выход, рассчитанный для индивидуального **13a** составляет 83%. Аналитически чистый образец **13a** (два изомера, 98:2) был получен быстрой кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 150-151°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера (600.13 МГц): 8.08 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}$H), 7.76e7.79 (2H, м, ArH), 7.72 (1H, дд, ^3J = 4.4, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}$H), 7.44-7.47 (2H, м, ArH), 6.08 (1H, с, OH), 3.67 (1H, д, ^3J = 0.7 Гц, 5-H), 3.62 (1H, дддд, ^3J = 8.8, ^3J = 6.4, ^3J = 4.4, ^3J = 0.7 Гц, 6-H), 2.42 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.86 (1H, д.д.кв, ^2J = 13.3, ^3J = 8.8, ^3J = 7.4 Гц, CH_A в 6-CH_2),

1.70 (1H, д.д.кв, ^2J = 13.3, ^3J = 6.4, ^3J = 7.4 Гц, CH_B в 6-CH_2), 1.68 (3H, с, 4-CH_3), 0.61 (3H, т, ^3J = ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.98 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 6.38 (1H, д, ^4J = 1.2 Гц, OH), 1.74 (3H, с, 4-CH_3), 0.75 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 155.8 (C2), 144.8 (C), 135.4 (C), 129.8 (2CH), 128.5 (2CH), 117.7 (C≡N), 78.1 (C4), 64.1 (C5), 51.3 (C6), 28.5 (CH_2 в Et), 28.1 (4-CH_3), 21.1 (CH_3 в Ts), 10.0 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3435 (ср), 3264 (пл), 3191 (с), 3130 (пл) (NH, OH), 2179 (с) (C≡N), 1653 (с) [NH-C(=N)-NH], 1596 (ср) ($CC_{аром}$), 1564 (с) [NH-C(=N)-NH], 1303 (с), 1142 (с) (SO_2), 814 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 53.53; H, 6.00; N,16.48. $C_{15}H_{20}N_4O_3S$. Вычислено, %: C, 53.56; H, 5.99; N, 16.65.

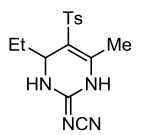
4-Гидрокси-4-метил-6-пропил-5-тозил-2-цианиминогексагидропиримидин (13b).



Смесь (1.384 г) (94:6, соответственно) пиримидина **13b** (два диастереомера в соотношении 79:21) и тетрагидропиримидина **14b** была получена из тозилацетона (1.069 г, 5.04 ммоль), NaH (0.122 г, 5.08 ммоль) и гуанидина **4n** (1.482 г, 5.03 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) (3.5 ч, 20°C), согласно методике, описанной для **13a**. Выход, рассчитанный для индивидуального **13b** составляет 79%. Аналитически чистый образец **13b** (два диастереомера, 98:2) был получен быстрой кристаллизацией смеси из MeCN.

Т.пл. 148.5-150°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера (600.13 МГц): 8.06 (1H, д, ^4J = 1.6 Гц, $N_{(3)}H$), 7.76-7.79 (2H, м, ArH), 7.74 (1H, дд, ^3J = 4.5, ^4J = 1.6 Гц, $N_{(1)}H$), 7.44-7.47 (2H, м, ArH), 6.08 (1H, с, OH), 3.74 (1H, ддд, ^3J = 8.4, ^3J = 6.3, ^3J = 4.5 Гц, 6-H), 3.66 (1H, с, 5-H), 2.42 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.80-1.87 и 1.63-1.69 (2 м по 1H в $C\underline{H}_2CH_2CH_3$), 1.67 (3H, с, 4-CH_3), 1.13-1.22 и 0.92-1.01 (2 м по 1H в $CH_2C\underline{H}_2CH_3$), 0.68 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Pr). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.94 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 6.36 (1H, д, ^4J = 1.0 Гц, OH), 2.41 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.73 (3H, с, 4-CH_3), 0.79 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Pr), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 155.8 (C2), 144.7 (C), 135.4 (C), 129.8 (2CH), 128.4 (2CH), 117.7 (C≡N), 78.1 (C4), 64.7 (C5), 49.2 (C6), 37.8 (CH_2 в Pr), 28.1 (4-CH_3), 21.1 (CH_3 в Ts), 18.2 (CH_2 в Pr), 13.2 (CH_3 в Pr). ИК спектр (KBr): 3434 (с), 3255 (с) (NH, OH), 2174 (с) (C≡N), 1631 (с) [NH-C(=N)-NH], 1597 (сл) ($CC_{аром}$), 1562 (с) [NH-C(=N)-NH], 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1303 (с), 1141 (с) (SO_2), 815 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 54.62; H, 6.60; N, 15.84. $C_{16}H_{22}N_4O_3S$. Вычислено, %: C, 54.84; H, 6.33; N, 15.99.

6-Метил-5-тозил-2-цианоимино-4-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (14a).

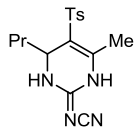


К раствору KOH (0.117 г, 2.09 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляют тозилацетон (0.423 г, 1.99 ммоль) и EtOH (1 мл) и перемешивают на магнитной мешалке в течение 5 мин. К образовавшемуся раствору добавляют гуанидина **4m** (0.588 г, 2.00 ммоль) и EtOH (2 мл), полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч и растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с гексаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1.5 мл) до кристаллизации и выдерживают при комнатной температуре в течение ночи. К полученной суспензии добавляют H_2O (1 мл), охлаждают до 0°C, осадок

отфильтровывают, промывают холодной H_2O, гексаном, высушивают на фильтре и промывают холодным сухим эфиром (2 × 3 мл), высушивают и получают **14a** (0.499 г, 78%).

Т.пл. 226-226.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.23 (1H, с, $N_{(1)}H$), 8.83 (1H, д, ^3J = 3.8 Гц, $N_{(3)}H$), 7.74 (2H, м, ArH), 7.44 (2H, м, ArH), 4.10 (1H, м, ^3J = 5.6, ^3J = 3.8 Гц, 4-H), 2.40 (3H, с, Me в Ts), 2.20 (3H, с, 6-Me), 1.54 (2H, м, ^3J = 7.4, ^3J = 5.6 Гц, CH_2 в Et), 0.80 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.7 (C2), 145.6 (C6), 143.9 (C), 139.5 (C), 130.1 (2CH), 126.4 (2CH), 116.2 (C≡N), 109.8 (C5), 51.3 (C4), 29.5 (CH_2 в Et), 21.0 (CH_3 в Ts), 16.2 (6-Me), 8.0 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3193 (с), 3057 (с) (NH), 2205 (с), 2179 (s) (C≡N), 1660 (пл), 1655 (с) [NH-C(=N)-NH], 1599 (сл) ($CC_{аром}$), 1523 (с) [NH-C(=N)-NH], 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1309 (с), 1155 (с) (SO_2), 810 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 56.41; H, 5.81; N, 17.61. $C_{15}H_{18}N_4O_2S$. Вычислено, %: C, 56.59; H, 5.70; N, 17.60.

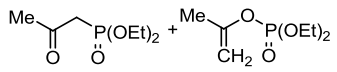
6-Метил-5-тозил-4-пропил-2-цианимино-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (14b).



Соединение **14b** (0.874 г, 82%) получают из КОН (0.188 г, 3.36 ммоль), тозилацетона (0.681 г, 3.21 ммоль) и сульфона **4n** (0.944 г, 3.21 ммоль) в EtOH (8 мл) (20°C, 47 ч) согласно методике, описанной для **14a**.

Т.пл. 225-226°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.24 (1H, с, $N_{(1)}H$), 8.86 (1H, д, ^3J = 3.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.72 (2H, м, ArH), 7.44 (2H, м, ArH), 4.12 (1H, м, ^3J = 3.8, ^3J = 7.5, ^3J = 3.9 Гц, 4-H), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.19 (3H, с, 6-CH_3), 1.12-1.56 (4H, м, CH_2CH_2 в Pr), 0.83 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Pr). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.6 (C2), 145.5 (C6), 143.9 (C), 139.5 (C), 130.1 (2CH), 126.4 (2CH), 116.3 (C≡N), 110.2 (C5), 49.9 (C4), 38.4 (CH_2 в Pr), 21.0 (CH_3 в Ts), 16.6 (CH_2 в Pr), 16.2 (6-CH_3), 13.5 (CH_3 в Pr). ИК спектр: 3193 (с), 3049 (с) (NH), 2204 (пл), 2192 (с) (C≡N), 1658 (пл), 1648 (с) [NH-C(=N)-NH], 1602 (сл) ($CC_{аром}$), 1520 (с) [NH-C(=N)-NH], 1495 (сл) ($CC_{аром}$), 1311 (с), 1156 (с) (SO_2), 808 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 57.77; H, 6.21; N, 16.82. $C_{16}H_{20}N_4O_2S$. Вычислено, %: C, 57.81; H, 6.06; N, 16.85.

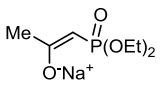
Диэтил-(2-оксопроп-1-ил)фосфонат (17a).



Метод А. К суспензии KI (44.867 г, 0.27 моль) в сухом ацетоне (75 мл) добавляют раствор свежеперегнанного хлорацетона (25.001 г, 0.27 моль) в сухом MeCN (35 мл) и затем раствор триэтилфосфита (45.149 г, 0.27 моль) в сухом MeCN (40 мл). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч 20 мин, при нагревании на водяной бане (температура бани 50°C) в течение 5 ч и выдерживают в течение ночи при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, промывают хлороформом, фильтрат упаривают, остаток перегоняют. Получают соединение **17a** (31.989 г, 61%) продукта (после двух перегонок). Т.кип. 138°C/18 mmHg.

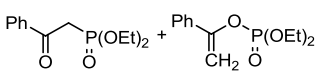
Метод Б. К нагретому до температуры 125°C триэтилфосфиту (131.17 г) прикапывают свежеперегнанный бромацетон (106.85 г) в течение 1.5 ч, при этом отгоняется этилбромид. Далее реакционную массу нагревают в течение 1 ч 40 мин при температуре 165-170°C, после чего перегоняют в вакууме водоструйного насоса. После третьей перегонки (Т.кип. 126-139°C/12 mmHg) получают смесь (49.62 г) фосфоната **17a** и фосфата **18a** в соотношении 85:15 с n_D^{20} 1.4320.

Натриевая соль диэтил-(2-оксопроп-1-ил)фосфоната.



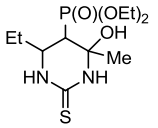
Смесь **17a** и **18a** (85:15) (1.150 г; 5.03 ммоль в расчете на чистый фосфонат) растворяют в сухом Et_2O (15 мл). Полученный раствор прикапывают при комнатной температуре в течение 18 мин с защитой от влаги воздуха при перемешивании на магнитной мешалке к суспензии NaH (0.105 г, 4.38 ммоль) в сухом Et_2O (15 мл). Полученную смесь интенсивно перемешивают в течение 11 мин, осадок отфильтровывают, быстро промывают сухим Et_2O, сухим петролейным эфиром, переносят в круглодонную колбу и высушивают в вакууме до постоянной массы. Получают чистую Na-соль диэтил-(2-оксопроп-1-ил)фосфоната (**17a**) **(**0.666 г, 70%), которую используют в синтезах непосредственно после приготовления. После подкисления водного раствора этой соли расчетным количеством AcOH с последующей экстракцией полученного продукта диэтиловым эфиром, сушкой и удалением растворителя был выделен чистый кетон **17a** (без примеси **18a)**.

Диэтил-(2-оксо-2-фенилэтил)фосфонат (17b).



Смешивают бромацетофенон (10.031 г, 50.38 ммоль) и триэтилфосфит (8.452 г, 50.86 ммоль) в сухом MeCN (13 мл) и сухом ацетоне (14.3 мл). Полученную суспензию перемешивают на магнитной мешалке в течение 5 ч 45 мин при комнатной температуре и 2 ч 15 мин при нагревании на водяной бане (температура бани 55°C), осадок отфильтровывают, промывают хлороформом, фильтрат упаривают, перегоняют. Получают фосфоната **17b** и фосфата **18b** в соотношении 75:15 (7.943 г, 62%). Т.кип. 200°C/18 mmHg. Полученную смесь далее используют в реакциях амидоалкилирования.

Диэтиловый эфир (4-гидрокси-4-метил-2-тиоксо-6-этилгексагидропиримидин-5-ил)фосфоновой кислоты (20a).

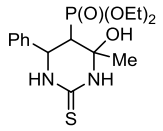


К свежеприготовленной натриевой соли кетона **17a** (0.795 г, 3.68 ммоль) добавляют сульфон **4b** (0.904 г, 3.32 ммоль) и сухой ТГФ (15 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с гептаном до кристаллизации и добавляют насыщенной водной раствор $NaHCO_3$ (4 мл). Полученную суспензию выдерживают в водяной бане при 40°C (температура бани) в течение 3 ч и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, гептаном, высушивают и получают **20a** (0.837 г, 81%) в виде (4*R**,5*R**,6*R**)-изомера.

Т.пл. 148.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.30 (1H, дд, $^4J_{H,P}$ = 4.1, ^4J = 1.6 Гц, $N_{(3)}H$), 7.97 (1H, дд, $^4J_{H,P}$ = 3.5, ^4J = 1.6 Гц, $N_{(1)}H$), 6.12 (1H, д, ^4J = 1.2 Гц, OH), 3.94-4.06 (4H, м, OCH_2), 3.69 (1H, м, ^3J = 11.7, $^3J_{H,P}$ = 7.0, ^3J = 3.6, ^3J = 3.6 Гц, 6-H), 1.98 (1H, ддд, ^2J = 17.3, ^3J = 11.7, ^4J = 1.2 Гц, 5-H), 1.85 (1H, м, ^2J = 14.5, ^3J = 7.3, ^3J = 3.6 Гц, CH_A в 6-CH_2), 1.68 (1H, м, ^2J = 14.5, ^3J = 7.3, ^3J = 3.6 Гц, CH_B в 6-CH_2), 1.69 (3H, с, 4-CH_3), 1.21 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 1.20 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.79 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в 6-Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 174.9 (C=S), 78.4 (C4), 61.5 ($J_{C,P}$ = 6.0 Гц, OCH_2), 60.6 ($J_{C,P}$ = 6.2 Гц, OCH_2), 49.5 (C6), 42.6 ($J_{C,P}$ = 143.1 Гц, C5), 27.5 (4-CH_3), 23.2 (CH_2 в 6-Et), 16.1 ($J_{C,P}$ = 6.0 Гц, CH_3 в OEt), 16.0 ($J_{C,P}$ = 6.6 Гц, CH_3 в OEt), 6.9 (CH_3 в 6-Et). Спектр ^{31}P

ЯМР: 26.61. ИК спектр: 3294, 3261, 3192, 3111 (NH, OH), 1577, 1534 (тиоамид-II), 1226 (P=O), 1211 (NH), 1047, 1020 (P-O-C). Найдено, %: C, 42.47; H, 7.69; N, 9.10. $C_{11}H_{23}N_2O_4PS$. Вычислено, %: C, 42.57; H, 7.47; N, 9.03.

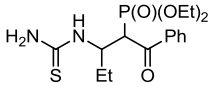
Диэтиловый эфир (4-гидрокси-4-метил-2-тиоксо-6-фенилгексагидропиримидин-5-ил)фосфоновой кислоты (20b).



Соединение **20b** (0.771 г, 79%) в виде (4*R**,5*R**,6*R**)-изомера было получено из свежеприготовленной натриевой соли кетона **17a** (0.653 г, 3.03 ммоль) и сульфона **4d** (0.870 г, 2.72 ммоль) в сухом ТГФ (6 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **20a**.

Т.пл. 142°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.49 (1H, дд, $^4J_{H,P}$ = 4.0, ^3J = 1.7 Гц, $N_{(3)}H$), 8.09 (1H, дд, $^4J_{H,P}$ = 3.6, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(1)}H$), 7.18-7.40 (5H, м, ArH), 6.27 (1H, д, ^4J = 1.3 Гц, OH), 3.81-3.91 (2H, м, OCH_2), 3.40-3.59 (2H, м, OCH_2), 4.65 (1H, дд, ^3J = 11.7, $^3J_{H,P}$ = 7.5 Гц, 6-H), 2.50 (1H, ддд, $^2J_{H,P}$ = 17.3, ^3J = 11.7, ^4J = 1.3 Гц, 5-H), 1.74 (3H, с, 4-CH_3), 1.11 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.72 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 174.3 (C=S), 139.8 (C), 128.6, 127.6 (2CH), 125.5 (C), 78.6 (C4), 61.4 ($J_{C,P}$ = 6.2 Гц, OCH_2), 59.8 ($J_{C,P}$ = 6.3 Гц, OCH_2), 54.5 (с, C6), 46.9 ($J_{C,P}$ = 143.5 Гц, C5), 27.44 (с, 4-CH_3), 15.9 ($J_{C,P}$ = 6.2 Гц, CH_3 в OEt), 15.4 ($J_{C,P}$ = 6.9 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{31}P ЯМР: 26.05. ИК спектр (KBr): 3292 (NH, OH), 3078, 3030 ($CH_{аром}$), 1553, 1512 (тиоамид-II), 1237 (P=O), 1211 (NH), 1043, 1022 (P-O-C), 705 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 50.39; H, 6.67; N, 7.54. $C_{15}H_{23}N_2O_4PS$. Вычислено, %: C, 50.27; H, 6.47; N, 7.82.

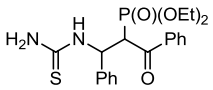
Диэтиловый эфир [(1-оксо-3-тиоуреидо-1-фенил)пент-2-ил]фосфоновой кислоты (19c).



Соединение **19c** (2.419 г, 70%) в виде смеси двух изомеров (75:25) было получено из NaH (0.234 г, 9.73 ммоль), смеси **17b**:**18b** (75:15) (3.118 г, 9.73 ммоль) и сульфона **4b** (2.525 г, 9.27 ммоль) в сухом ТГФ (22 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **20a**.

Т.пл. 139.5-140.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР обоих изомеров: 8.05 (0.75H, д, ^3J = 7.4 Гц, NH), 7.99 (0.25H, д, ^3J = 7.9 Гц, NH), 7.48-7.72 (7H, м, ArH и NH_2), 7.15-7.30 (1H, м, CHN), 5.20 (0.75H, дд, ушир.с, $^2J_{H,P}$ = 23.6, ^3J = 5.8 Гц, CHP), 4.88 (0.25H, дд, $^2J_{H,P}$ = 24.3, ^3J = 4.3 Гц, CHP), 3.86-4.10 (4H, м, OCH_2), 1.94-2.08 (0.5H, м, CH_2 в Et), 1.69-1.89 (1.5H, м, CH_2 в Et), 1.16 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 1.09 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.84 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Et). Из-за конформационных эффектов нам не удалось получить спектр ^{13}C ЯМР, поддающийся расшифровке (сигналы не накапливаются). Спектр ЯМР ^{31}P главного диастереомера: 23.37. Спектр ^{31}P ЯМР минорного диастереомера: 22.62. ИК спектр (KBr): 3393, 3303, 3247, 3195, 3086 (NH), 3027 ($CH_{аром}$), 1674 (C=O), 1618 (тиоамид-I), 1595 ($CC_{аром}$), 1568 (тиоамид-II), 1224 (P=O), 1052, 1017 (P-O-C), 695 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 51.38; H, 6.87; N, 7.24. $C_{16}H_{25}N_2O_4PS$. Вычислено, %: C, 51.60; H, 6.77; N, 7.52.

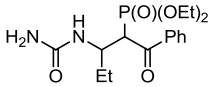
Диэтиловый эфир [(1-оксо-3-тиоуреидо-1,3-дифенил)проп-2-ил]фосфоновой кислоты (19d).



Соединение **19d** (0.941 г, 70%) в виде смеси двух изомеров (75:25) было получено из NaH (0.091 г, 3.76 ммоль), смеси **17b**:**18b** (75:15) (1.503 г, 3.78 ммоль) и сульфона **4d** (1.122 г, 3.32 ммоль) в сухом MeCN (16 мл) (20°C, 9 ч) согласно методике, описанной для **20a**.

Т.пл. 166-166.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.27 (1H, д, ^3J = 8.9 Гц, NH), 7.05-8.09 (12H, м, ArH и NH_2), 6.15 (1H, м, CHN), 5.25 (1H, дд, $^2J_{H,P}$ = 25.3, ^3J = 5.8 Гц, CHP), 3.79-4.01 (4H, м, OCH_2), 1.07 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 1.02 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.14 (1H, д, ^3J = 9.0 Гц, NH), 5.41 (1H, м, CHN), 5.08 (1H, дд, $^2J_{H,P}$ = 21.5, ^3J = 7.5 Гц, CHP), 3.59-3.79 (3H, м, OCH_2), 3.41-3.58 (1H, м, OCH_2), 0.92 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 0.88 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Из-за конформационных эффектов нам не удалось получить спектр ^{13}C ЯМР, поддающийся расшифровке. Спектр ЯМР ^{31}P главного диастереомера: 21.16. Спектр ^{31}P ЯМР минорного диастереомера: 20.43. ИК спектр (KBr): 3369, 3323, 3285, 3188 (NH), 3085, 3055, 3026 ($CH_{аром}$), 1668 (C=O), 1622 (тиоамид-I), 1596 ($CC_{аром}$), 1527 (тиоамид-II), 1495 ($CC_{аром}$), 1239 (P=O), 1061, 1028 (P-O-C), 752, 697 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 56.73; H, 6.02; N, 6.91. $C_{20}H_{25}N_2O_4PS$. Вычислено, %: C, 57.13; H, 5.99; N, 6.66.

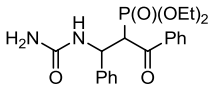
Диэтиловый эфир [(1-оксо-3-уреидо-1-фенил)пент-2-ил]фосфоновой кислоты (19e).



Соединение **19e** (1.409 г, 56%) в виде смеси двух изомеров (63:37) было получено из NaH (0.170 г, 7.09 ммоль), смеси **17b**:**18b** (75:15) (2.272 г, 7.09 ммоль) и сульфона **4h** (1.813 г, 7.07 ммоль) в сухом MeCN (15 мл) (20°C, 9 ч) согласно методике, описанной для **20a**.

Т.пл. 154-154.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.50-7.71 (5H, м, ArH), 6.05 (1H, д, ^3J = 8.9 Гц, NH), 5.47 (2H, с, NH_2), 4.70 (1H, дд, $^2J_{H,P}$ = 22.7, ^3J = 7.3 Гц, CHP), 4.00-4.17 (1H, м, CHN), 3.83-4.04 (4H, м, OCH_2), 1.49-1.77 (2H, м, CH_2), 1.09 (6H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 0.82 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 5.95 (1H, д, ^3J = 8.6 Гц, NH), 5.50 (2H, с, NH_2), 4.76 (1H, дд, $^2J_{H,P}$ = 21.9, ^3J = 7.4 Гц, CHP), 1.14 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 1.08 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 0.79 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 196.3 ($J_{C,P}$ = 5.0 Гц, Ph<u>C</u>=O), 158.1 ($CONH_2$), 137.62 (C), 133.4 (C), 128.64 (2CH), 128.58 (2CH), 61.8 ($J_{C,P}$ = 6.8 Гц, OCH_2), 50.9 (CHN), 16.0 ($J_{C,P}$ = 6.2 Гц, CH_3 в OEt), 10.5 (CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 195.6 ($J_{C,P}$ = 5.4 Гц, Ph<u>C</u>=O), 158.2 ($CONH_2$), 137.60 (C), 133.5 (C), 128.8 (2CH), 128.3 (2CH), 61.9 ($J_{C,P}$ = 6.8 Гц, OCH_2), 49.2 (CHN), 16.1 ($J_{C,P}$ = 5.9 Гц, CH_3 в OEt), 10.7 (CH_3 в Et). Для обоих изомеров сигналы CH2 в Et и CHP не накопились. Спектр ^{31}P ЯМР главного диастереомера: 22.21. Спектр ^{31}P ЯМР минорного диастереомера: 22.44. Найдено, %: C, 54.08; H, 7.36; N, 8.06. $C_{16}H_{25}N_2O_5P$. Вычислено, %: C, 53.93; H, 7.07; N, 7.86.

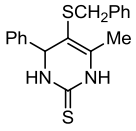
Диэтиловый эфир [(1-оксо-3-уреидо-1,3-дифенил)проп-2-ил]фосфоновой кислоты (19f).



Мочевина **19f** (1.703 г, 64%) в виде смеси двух изомеров (60:40) была получена из NaH (0.169 г, 7.05 ммоль), смеси **17b**:**18b** (75:15) (1.934 г, 7.54 ммоль) и сульфона **4j** (2.019 г, 6.63 ммоль) в сухом MeCN (15 мл) (20°C, 9 ч) согласно методике, описанной для **20a**.

Т.пл. 170-171°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.03-7.95 (10H, м, ArH), 6.53 (1H, д, ^3J = 9.6 Гц, NH), 5.66 (2H, с, NH_2), 5.38-5.48 (1H, м, CHN), 5.01 (0.6H, дд, $^2J_{H,P}$ = 20.7, ^3J = 10.9 Гц, CHP), 3.70-4.08 (4H, м, OCH_2), 1.10 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 1.03 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 6.82 (1H, д, ^3J = 9.5 Гц, NH), 5.78 (2H, с, NH_2), 5.12 (1H, дд, $^2J_{H,P}$ = 24.3, ^3J = 6.8 Гц, CHP), 0.99 (6H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Найдено, %: C, 58.91; H, 6.35; N, 6.66. $C_{20}H_{25}N_2O_5P$. Вычислено, %: C, 59.40; H, 6.23; N, 6.93.

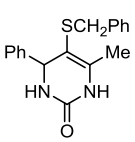
5-Бензилтио-6-метил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тион (21a).



К перемешиваемой на магнитной мешалке суспензии NaH (0.199 г, 8.28 ммоль) в сухом MeCN (5 мл) прикапывают раствор бензилтиоацетона (1.493 г, 8.28 ммоль) в сухом MeCN (6 мл) в течение 2 мин. Через 10 мин к образовавшемуся раствору добавляют сульфон **4d** (2.521 г, 7.87 ммоль) и MeCN (14 мл). Полученную суспензию перемешивают при 20°C в течение 10.5 ч, добавляют $TsOH \cdot H_2O$ (0.308 г, 1.62 ммоль) и кипятят в течение 1.5 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, маслянистый остаток растирают с гексаном, гексан декантируют и добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (3 мл). Полученную смесь выдерживают в течение 2 ч в водяной бане при 40°C (температура бани) и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, гексаном, высушивают и получают **21a** (1.982 г, 77%).

Т.пл. 175-177°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.86 (1H, с, $N_{(1)}H$), 9.13 (1H, с, $N_{(3)}H$), 7.09-7.45 (10H, м, ArH), 4.78 (1H, с, 4-H), 3.62 (1H, д, ^2J = 12.6 Гц, H_B в SCH_2), 3.52 (1H, д, ^2J= 12.6 Гц, H_A в SCH_2), 1.66 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 173.5 (C2), 143.6 (C6), 139.0, 138.2 (C), 128.9, 128.5, 128.2 (2CH), 127.8 (C), 127.1 (2CH), 126.8 (C), 101.1 (C5), 59.4 (C4), 37.5 (SCH_2), 15.8 (6-CH_3). ИК спектр: 3291, 3225, 3185 (NH), 3087, 3055, 3020 ($CH_{аром}$), 1657 (C=C), 1568, 1547 (тиоамид-II), 727, 700 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.02; H, 5.61, N, 8.44; S, 19.15. $C_{18}H_{18}N_2S_2$. Вычислено, %: C, 66.22; H, 5.56; N, 8.58; S, 19.64.

5-Бензилтио-6-метил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (21b).



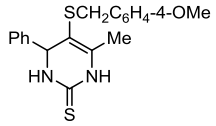
Метод А. Пиримидин **21b** (1.825 г, 64%) был получен из NaH (0.226 г, 9.41 ммоль), бензилтиоацетона (1.696 г, 9.41 ммоль) и сульфона **4j** (2.798 г, 9.92 ммоль) в сухом MeCN (20 мл) (20°C, 9 ч 45 мин), далее $TsOH \cdot H_2O$ (0.472 г, 2.48 ммоль) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для **21a**.

Метод В. Раствор гидроксипиримидина **9i** (0.750 г, 2.28 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.090 г,0.47 ммоль) в EtOH (10 мл) кипятят при перемешивании на магнитной мешалке в течение 1 ч 50 мин, далее

растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с гексаном, гексан декантируют, добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2 мл) и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°С, осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, гексаном, высушивают и получают **21b** (0.674 г, 95%).

Т.пл. 204-205°С (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.59 (1H, с, $N_{(1)}H$), 7.09-7.41 (11H, м, ArH и $N_{(3)}H$), 4.77 (1H, с, 4-H), 3.53 (1H, д, ^2J = 12.6 Гц, H_B в SCH_2), 3.42 (1H, ^2J = 12.6 Гц, H_A в SCH_2), 1.56 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 152.4 (C2), 144.9 (C6), 141.5 (C), 138.4 (C), 128.9 (2CH), 128.3 (2CH), 128.2 (2CH), 127.4 (C), 127.0 (2CH), 126.7 (C), 97.8 (C5), 59.7 (C4), 37.8 (SCH_2), 16.4 (6-CH_3). ИК спектр: 3201 (NH), 3079, 3065, 3026 ($CH_{аром}$), 1697, 1679 пл (амид-I), 1654 (C=C), 1602 ($CC_{аром}$), 698 ($C_{Наром}$). Найдено, %: C, 69.44; N, 8.50; H, 6.00; S, 9.70. $C_{18}H_{18}N_2OS$. Вычислено, %: C, 69.65; H, 5.84; N, 9.02; S, 10.33.

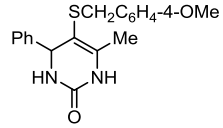
6-Метил-5-[(4-метоксибензил)тио]-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тион (21c).



Пиримидин **21c** (0.802 г, 62%) был получен из NaH (0.090 г, 3.83 ммоль), 4-метоксибензилтиоацетона (0.805 г, 3.83 ммоль) и сульфона **4d** (1.167 г, 3.64 ммоль) в сухом MeCN (11 мл) (20°С, 6 ч 50 мин), далее $TsOH·H_2O$ (0.140 г, 0.74 ммоль) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для соединения **21a**.

Т.пл. 175-176°С (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.86 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 9.11 (1H, дд, ^4J = 1.8, ^3J = 2.7 Гц, $N_{(3)}H$), 7.24-7.41 (5H, м, ArH), 7.04-7.10 (2H, м, ArH), 6.81-6.87 (2H, м, ArH), 4.76 (1H, дд, ^3J = 2.7, ^5J = 0.9 Гц, 4-H), 3.73 (3H, с, OCH_3), 3.55 (1H, д, ^2J = 12.6 Гц, H_B в SCH_2), 3.47 (1H, д, ^2J = 12.6 Гц, H_A в SCH_2), 1.70 (3H, д, ^5J = 0.9 Гц, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 173.4 (C2), 158.2 (C), 143.6 (C6), 138.8 (C), 130.0, 128.4, 127.1 (2CH и C), 127.8 (C), 113.6 (2CH), 101.3 (C5), 59.4 (C4), 55.0 (OCH_3), 37.0 (SCH_2), 15.9 (6-Me). ИК спектр: 3377, 3225, 3174 (NH), 1659 (C=C), 1606, 1557 (тиоамид-II), 843, 715, 703 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.96; H, 5.75; N, 7.78. $C_{19}H_{20}N_2OS_2$. Вычислено, %: C, 64.01; H, 5.65; N, 7.86.

6-Метил-5-[(4-метоксибензил)тио]-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (21d).



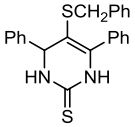
Метод А. Пиримидин **21d** (1.366 г, 71%) был получен из NaH (0.136 г, 5.66 ммоль), 4-метоксибензилтиоацетона (1.189 г, 5.66 ммоль)) и сульфона **4j** (1.640 г, 5.39 ммоль) в сухом MeCN (11 мл) (20°С, 7 ч 45 мин), далее $TsOH·H_2O$ (0.210 г, 1.10 ммоль) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для **21a**.

Метод В. Соединение **21d** (0.750 г, 79%) было получено из пиримидина **9j** (1.005 г, 2.80 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.159 г, 0.84 ммоль) в EtOH (10 мл) (кипячение, 1 ч) согласно методике, описанной для соединения **21b** в *Методе В*.

Т.пл. 168-171°С (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.56 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.23-7.39 (6H, м, ArH и $N_{(3)}H$), 7.02-7.08 (2H, м, ArH), 6.80-6.86 (2H, м, ArH), 4.75 (1H, дд, ^3J = 2.4, ^5J = 0.7 Гц, 4-H), 3.72 (3H, с, OCH_3), 3.47 (1H, ^2J = 12.4 Гц, H_B в SCH_2), 3.39 (1H, ^2J = 12.4 Гц, H_A в SCH_2), 1.62 (3H, д, ^5J = 0.7 Гц, 6-Me). Спектр ^{13}C ЯМР: 158.2 (C), 152.4 (C2), 144.9 (C6), 141.2 (C), 130.2 (C), 130.0, 128.3, 127.0, 113.6 (2CH), 127.4 (C), 98.0 (C5), 59.7 (C4), 55.0 (OCH_3), 37.3 (CH_2), 16.4 (6-Me). ИК

спектр: 3199, 3065 (NH), 1695 (амид-I), 1652 (C=C) 1508 (амид-II), 1580, 1540 ($CC_{аром}$), 823, 735, 705 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 67.25; H, 6.03; N, 8.17. $C_{19}H_{20}N_2O_2S$. Вычислено, %: C, 67.03; H, 5.88; N, 8.23.

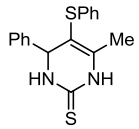
5-Бензилтио-4,6-дифенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тион (21i).



Суспензию соединения **9e** (0.215 г, 0.53 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.104 г, 0.55 ммоль) в EtOH (2 мл) кипятят при перемешивании на магнитной мешалке в течение 2 ч и охлаждают до -10°C. Осадок отфильтровывают, промывают холодным EtOH, высушивают и получают **21i** (0.087 г, 42%).

Т.пл. 214-215.5°C (разл., *н*-BuOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.05 (1H, д, ^4J = 1.2 Гц, $N_{(1)}H$), 9.26 (1H, дд, ^4J = 1.2, ^3J = 2.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.20-7.47 (11H, м, ArH), 6.99-7.12 (4H, м, ArH), 4.96 (1H, д, ^3J = 2.9 Гц, 4-H), 3.65 (1H, д, ^2J = 12.7 Гц, H_B в SCH_2), 3.54 (1H, д, ^2J = 12.7 Гц, H_A в SCH_2). Спектр ^{13}C ЯМР: 173.7 (C2), 143.1 (C6), 140.9, 137.4, 133.4 (C), 129.2, 128.7, 128.6, 128.2, 127.6, 127.1 (2CH), 128.6, 127.9, 126.8 (C), 103.7 (C5), 58.7 (C4), 37.0 (SCH_2). Найдено, %: C, 71.29; H, 5.45; N, 7.13. $C_{23}H_{20}N_2S_2$. Вычислено, %: C, 71.10; H, 5.19; N, 7.21.

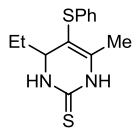
6-Метил-4-фенил-5-фенилтио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тион (21e).



Соединение **21e** (1.124 г, 71%) было получено из пиримидина **9c** (1.684 г, 5.09 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.259 г, 1.36 ммоль) в EtOH (16 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **21b** в *Методе B*.

Т.пл. 229.5-230.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.27 (1H, с, $N_{(1)}H$), 9.24 (1H, с, $N_{(3)}H$), 7.10-7.42 (10H, м, ArH), 4.62 (1H, ушир.с, 4-H), 2.05 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 174.1 (C2), 142.8 (C6), 140.3, 135.2 (C), 129.4, 128.5, 126.8, 126. 5 (2CH), 127.7, 125.8 (C), 99.7 (C5), 58.7 (C4), 16.2 (6-CH_3). Найдено, %: C, 65.47; H, 5.25; N, 8.77. $C_{17}H_{16}N_2S_2$. Вычислено, %: C, 65.35; H, 5.16; N, 8.97.

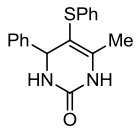
6-Метил-5-фенилтио-4-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тион (21f).



Соединение **21f** (0.391 г, 83%) было получено из пиримидина **9d** (0.505 г, 1.79 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.085 г, 0.44 ммоль) в EtOH (7 мл) (кипячение, 40 мин) согласно методике, описанной для **21b** в *Методе B*.

Т.пл. 169-171°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.96 (1H, д, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(1)}H$), 8.77 (1H, м, $N_{(3)}H$), 7.40-7.12 (5H, м, ArH), 3.67 (1H, м, 4-H), 2.00 (3H, с, 6-Me), 1.68-1.34 (2H, м, CH_2 в Et), 0.79 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 175.0 (C2), 140.9 (C6), 135.3 (C), 129.4, 126.5 (2CH), 125.8 (C), 98.5 (C5), 55.8 (C4), 27.9 ($CH_3\underline{C}H_2$), 16.2 (6-Me), 7.7 ($\underline{C}H_3CH_2$). ИК спектр (KBr): 3434 (ушир.с) (NH), 1659 (ср) (C=C), 1580 (оч.с) (тиоамид-II), 732 (с), 687 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.45; H, 6.58; N, 10.28. $C_{13}H_{16}N_2S_2$. Вычислено, %: C, 59.05; H, 6.10; N, 10.59.

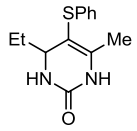
6-Метил-4-фенил-5-фенилтио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (21g).



Соединение **21g** (1.458 г, 91%) было получено из пиримидина **9o** (1.709 г, 5.44 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.314 г, 1.65 ммоль) в EtOH (17 мл) (кипячение, 1 ч 35 мин) согласно методике, описанной для **21b** в *Методе B*.

Т.пл. 183-184°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.00 (1H, с, $N_{(1)}H$), 7.46 (1H, с, $N_{(3)}H$), 7.04-7.41 (10H, м, ArH), 4.61 (1H, ушир.с, 4-H), 1.99 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 152.5 (C2), 144.0 (C6), 143.0, 136.5 (C), 129.2, 128.3, 126.7, 125.7 (2CH), 127.5, 125.3 (C), 96.1 (C5), 59.0 (C4), 16.7 (6-CH_3). ИК спектр (KBr): 3393 (ср), 3243 (ушир.с), 3092 (ушир.с) (NH), 3028 (сл), 3003 (сл) ($CH_{аром}$), 1717 (с), 1696 (с) (амид-I), 1658 (с) (C=C), 1581 (ср) (CCаром), 735 (с), 696 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.13; H, 5.66; N, 9.49. $C_{17}H_{16}N_2OS$. Вычислено, %: C, 68.89; H, 5.44; N, 9.45.

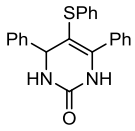
6-Метил-5-фенилтио-4-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (21h).



Соединение **21h** (0.621 г, 98%) было получено из пиримидина **9h** (0.682 г, 2.56 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.145 г, 0.76 ммоль) в EtOH (10 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **21b** в *Методе B*.

Т.пл. 193.5-196.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.63 (1H, д, ^4J = 1.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.10-7.37 (5H, м, ArH), 6.92 (1H, дд, ^3J = 2.2, ^4J = 1.0 Гц, $N_{(3)}H$), 3.64 (1H, м, ^3J = 1.0, ^3J = 3.9, ^3J = 2.2 Гц, 4-H), 1.96 (3H, с, 6-CH_3), 1.45-1.59 (2H, м, CH_2 в Et), 0.81 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 153.1 (C2), 143.3 (C6), 136.7 (C), 129.1, 125.7 (2CH), 125.2 (C), 95.2 (C5), 55.8 (C4), 28.2 (6-Me), 16.6 (CH_2 в Et), 7.9 (CH_3 в Et). Найдено, %: C, 62.84; H, 6.75; N, 11.07. $C_{13}H_{16}N_2OS$. Вычислено, %: C, 62.87; H, 6.49; N, 11.28.

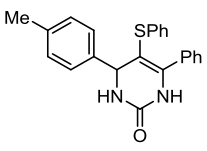
4,6-Дифенил-5-фенилтио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (21j).



Соединение **21j** (0.373 г, 74%) было получено из смеси **8l** и **9l** (0.533 г, 1.42 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.272 г, 1.43 ммоль) в MeCN (17 мл) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для **21b** в *Методе B*.

Т.пл. 230.5-232.5°C (BuOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.21 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.59 (1H, дд, ^4J = 1.8, ^3J = 2.8 Гц, $N_{(3)}H$), 7.27-7.43 (12H, м, ArH), 7.13-7.24 (3H, м, ArH), 4.68 (1H, д, ^3J = 2.8 Гц, 4-H). Спектр ^{13}C ЯМР: 152.6 (C2), 145.8 (C6), 143.8, 136.3, 134.0 (C), 129.3, 128.8, 128.6, 127.9, 126.7, 126.1 (2CH), 129.0, 127.7, 125.5 (C), 98.2 (C5), 58.5 (C4). ИК спектр: 3429, 3186 (NH), 1675 (амид-I), 1630 (C=C), 775, 741, 698 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 73.60; H, 5.51; N, 7.80. $C_{22}H_{18}N_2OS$. Вычислено, %: C, 73.72; H, 5.06; N, 7.82.

6-(4-Метилфенил)-4-фенил-5-фенилтио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (21k).

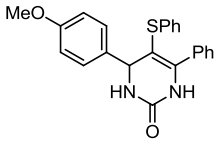


Соединение **21k** (0.318 г, 63%) было получено из смеси **8m** и **9m** (0.531 г, 1.36 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.289 г, 1.52 ммоль) в MeCN (9 мл) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для **21b** в *Методе B*.

Т.пл. 191-194°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.17 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.54 (1H, дд, ^4J = 1.8, ^3J = 2.8 Гц, $N_{(3)}H$), 7.28-7.41 (7H, м, ArH), 7.13-7.23 (7H, м, ArH), 4.63 (1H, д, ^3J = 2.8

Гц, 4-H), 2.30 (3H, с, CH_3 в C_6H_4Me). Спектр ^{13}C ЯМР: 152.7 (C2), 145.6 (C6), 140.9 136.9 136.4 (C), 134.1, 129.3, 129.1, 128.8, 127.9, 126.6, 126.1 (2CH), 129.0, 125.5 (C), 98.7 (C5), 58.2 (C4), 20.7 (CH_3 в C_6H_4Me). ИК спектр: 3384, 3183 (NH), 3076, 3062 ($CH_{аром}$), 1682 (амид-I), 1633 (C=C), 1599, 1493 ($CC_{аром}$), 825, 742, 694 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 74.01; H, 5.60; N, 7.59. $C_{23}H_{20}N_2OS$. Вычислено, %: C, 74.16; H, 5.41; N, 7.52.

6-(4-Метоксифенил)-4-фенил-5-фенилтио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (21l).

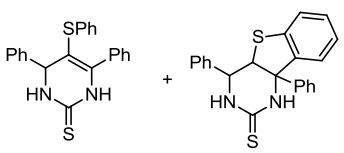


Соединение **21l** (0.211 г, 80%) было получено из смеси **8n** и **9n** (0.276 г, 0.68 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.069 г, 0.36 ммоль) в MeCN (4 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **21b** в *Методе B*.

Т.пл. 181-183.5°C (EtOH). Спектр ^1H ЯМР: 9.14 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.51 (1H, дд, ^4J = 1.9, ^3J = 2.8 Гц, $N_{(3)}H$), 7.36-7.41 (5H, м, ArH), 7.28-7.35 (2H, м, ArH), 7.13-7.26 (5H, м, ArH), 6.90-6.97 (2H, м, ArH), 4.64 (1H, д, ^3J = 2.8 Гц, 4-H), 3.75 (3H, с, OMe). Спектр ^{13}C ЯМР: 158.8 (C), 152.6 (C2), 145.4 (C6), 136.4, 135.9, 134.1 (C), 129.2, 125.4 (C), 128.8, 127.8, 126.0, 125.4 (2CH), 113.9 (2CH), 98.6 (C5), 57.9 (C4), 55.1 (OMe). ИК спектр: 3327, 3190 (NH), 3077, 3046 ($CH_{аром}$), 1690 (амид-I), 1631 (C=C), 1599, 1496 ($CC_{аром}$), 819, 734, 697 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 71.01; H, 5.23; N, 7.29. $C_{23}H_{20}N_2O_2S$. Вычислено, %: C, 71.11; H, 5.19; N, 7.21.

Дегидратация 4-гидрокси-4-фенил-5-(фенилтио)гексагидропиримидин-2-тионов:

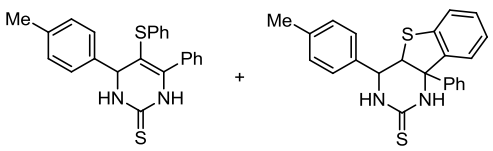
Дегидратация пиримидина (9g).



Смесь пиримидина **21m** и тиофена **22a** (52:48) (0.800 г, 83%) получают из гидроксипиримидина **9g** (0.764 г, 1.95 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.110 г, 0.58 ммоль) в EtOH (10 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **21b** в *Методе B*. После двукратной кристаллизации смеси из MeCN получают пиримидин **21m**.

Т.пл. соединения **21m** 163-164°C (MeCN). Спектр ^1H ЯМР **21m**: 10.50 (1H, д, ^4J = 1.4 Гц, $N_{(1)}H$), 9.38 (1H, дд, ^4J = 1.4, ^3J = 3.3 Гц, $N_{(3)}H$), 7.27-7.46 (13H, м, ArH), 7.17-7.25 (2H, м, ArH), 4.69 (1H, д, ^3J = 3.3 Гц, 4-H). Спектр ^{13}C ЯМР **21m**: 174.6 (C2), 142.8 (C6), 142.5, 134.8, 132.9 (C), 129.5, 129.2, 128.8, 128.0, 127.0, 126.8 (2CH), 129.3, 128.1, 126.2 (C), 101.9 (C5), 58.1 (C4). Спектр ^1H ЯМР **22a**: 9.87 (1H, м, ^3J = 2.7 Гц, $N_{(1)}H$), 9.12 (1H, м, ^3J = 2.7, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(3)}H$), 5.40 (1H, дт, ^3J = 5.0, ^4J = ^4J = 1.7 Гц, CHS), 5.12 (1H, дд, ^3J = 5.0, ^3J = 2.7 Гц, CHPh), сигналы ArH и дигидротиофенового фрагмента перекрываются с сигналами протонов пиримидина.

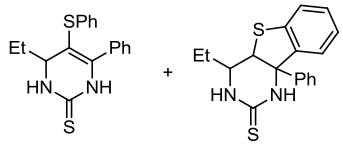
Дегидратация пиримидина (9f).



Смесь пиримидина **21n** и тиофена **22b** (70:30) (0.361 г, 79%) получают из гидроксипиримидина **9f** (0.478 г, 1.17 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.118 г, 0.62 ммоль) в EtOH (6 мл) (кипячение, 50 мин) согласно методике, описанной для **21b** в *Методе B*. После двукратной кристаллизации смеси из MeCN получают пиримидин **21n**.

Т.пл. соединения **21n** 183.5-185.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР **21n**: 10.45 (1H, д, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(1)}H$), 9.34 (1H, дд, ^4J = 1.5 Гц, ^3J = 3.3 Гц, $N_{(3)}H$), 7.13-7.43 (14H, м, ArH), 4.64 (1H, д, ^3J = 3.2 Гц, 4-H), 2.31 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР **21n**: 174.50 (C2), 142.62 (C6), 139.63, 137.38, 134.89, 132.98 (C), 129.49, 129.27, 129.20, 127.94, 126.99, 126.74 (2CH), 128.39 126.12 (C), 102.09 (C5), 57.80 (C4), 20.77 (CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР **22b**: 9.84 (1H, м, ^3J = 1.6 Гц, $N_{(1)}H$), 9.08 (1H, м, ^3J = 2.7, ^4J = 1.6 Гц, $N_{(3)}H$), 5.36 (1H, дт, ^3J = 4.9, ^4J = ^4J = 1.6 Гц, CHS), 5.07 (1H, дд, ^3J = 4.9, ^3J = 2.7 Гц, CHAr), 2.29 (3H, с, CH_3), сигналы ArH и дигидротиофенового фрагмента перекрываются с сигналами протонов ArH пиримидина.

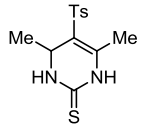
Дегидратация пиримидина (9p).



Смесь пиримидина **21o** и тиофена **22c** (70:30) (0.087 г, 18%, после кристаллизации из EtOH) получают из гидроксипиримидина **9p** (0.503 г, 1.46 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.304 г, 1.60 ммоль) в EtOH (8 мл) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для **21b** в *Методе B*.

Спектр ^{1}H ЯМР соединения **21o**: 10.14 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 8.88 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.12-7.54 (9H, м, ArH), 3.74 (1H, м, CHEt), 1.47-1.81 (2H, м, CH_2 в Et), 0.93 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР тиофена **22c**: 9.52 (1H, м, $N_{(1)}H$), 8.59 (1H, м, $N_{(3)}H$), 5.15 (1H, м, CHS), 4.04 (1H, м, CHEt), 0.88 (1H, т, ^3J = 7.7 Гц, CH_3 в Et), сигналы ArH и дигидротиофенового фрагмента перекрываются с сигналами протонов ArH пиримидина.

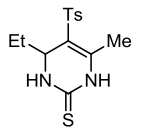
4,6-Диметил-5-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тион (23a).



Раствор пиримидина **12a** (0.439 г, 1.39 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.084 г, 0.44 ммоль) в EtOH (5 мл) кипятят при перемешивании на магнитной мешалке в течение 1 ч, далее растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2 мл) и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, гептаном, высушивают и получают **23a** (0.405 г, 98%).

Т.пл. 208-208.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.43 (1H, д, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(1)}H$), 9.34 (1H, дд, ^4J = 1.7, ^3J = 3.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.71-7.77 (2H, м, ArH), 7.40-7.45 (2H, м, ArH), 3.99-4.09 (1H, м, 4-H), 2.39 (3H, с, Me в Ts), 2.20 (3H, с, 6-Me), 1.14 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, 4-Me). Спектр ^{13}C ЯМР: 174.9 (C2), 143.9 (C), 143.6 (C6), 139.5 (C), 130.0 (2CH), 126.4 (2CH), 110.7 (C5), 47.0 (C4), 23.1 (4-Me), 21.0 (Me в Ts), 15.9 (6-Me). Найдено, %: C, 52.67; H, 5.61; N, 9.41. $C_{13}H_{16}N_2O_2S_2$. Вычислено, %: C, 52.68; H, 5.44; N, 9.45.

6-Метил-5-тозил-4-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тион (23b).

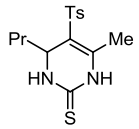


Соединение **23b** (0.134 г, 75%) было получено из пиримидина **12b** (0.189 г, 0.57 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.033 г, 0.17 ммоль) в EtOH (3 мл) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для **23a**.

Т.пл. 221°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.37 (1H, с, $N_{(1)}H$), 9.39 (1H, д, ^4J = 3.8 Гц,

$N_{(3)}H$),7.71-7.76 (2H, м, ArH), 7.40-7.45 (2H, м, ArH), 3.95-4.01 (1H, м, 4-H), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.19 (3H, с, 6-CH_3), 1.41-1.57 (2H, CH_2 в Et), 0.79 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 175.3 (C2), 144.3 (C6), 143.8 (C), 139.6 (C), 130.1, 126.4 (2CH), 109.1 (C5), 52.2 (C4), 29.8 (CH_2 в Et), 21.0 (Me в Ts), 16.0 (6-Me), 8.01 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3264, 3188 (NH), 3102, 3082, 3059 ($CH_{аром}$), 1643 (C=C), 1574 (тиоамид-II), 1308, 1149 (SO_2), 822 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 53.90; H, 5.77; N, 9.13. $C_{14}H_{18}N_2O_2S_2$. Вычислено, %: C, 54.17; H, 5.84; N, 9.02.

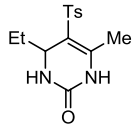
6-Метил-4-пропил-5-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тион (23c).



Соединение **23c** (0.502 г, 97%) было получено из пиримидина **12c** (0.549 г, 1.60 ммоль) и TsOH·H_2O (0.101 г, 0.53 ммоль) в EtOH (3 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **23a**.

Т.пл. 219-219.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.39 (1H, с, $N_{(1)}H$), 9.39 (1H, д, ^4J = 3.7 Гц, $N_{(3)}H$),7.68-7.77 (2H, м, ArH), 7.38-7.47 (2H, м, ArH), 3.97-4.05 (1H, м, 4-H), 2.39 (3H, с, Me в Ts), 2.19 (3H, с, 6-Me), 1.11-1.59 (4H, м, CH_2CH_2 в Pr), 0.81 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Pr). Спектр ^{13}C ЯМР: 175.1 (C2), 144.1 (C), 143.7 (C6), 139.6 (C), 127.0 (2CH), 126.4 (2CH), 109.4 (C5), 50.7 (C4), 38.7 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 21.0 (Me в Ts), 16.5 (6-Me), 15.9 ($CH_3\underline{C}H_2CH_2$), 13.5 (CH_3 в Pr). Найдено, %: C, 55.55; H, 6.45; N, 8.21. $C_{15}H_{20}N_2S_2O_2$. Вычислено, %: C, 55.53; H, 6.21; N, 8.63.

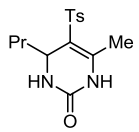
6-Метил-5-тозил-4-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (23d).



Соединение **23d** (0.401 г, 82%) было получено из мочевины **11d** (0.521 г, 1.67 ммоль) и TsOH·H_2O (0.095 г, 0.50 ммоль) в EtOH (5 мл) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для **23a**.

Т.пл. 184.5-185°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.22 (1H, д, ^4J = 1.3 Гц, $N_{(1)}H$), 7.69-7.73 (2H, м, ArH), 7.50 (1H, дд, ^4J = 1.3, ^3J = 3.5 Гц, $N_{(3)}H$), 7.39-7.43 (2H, м, ArH), 3.87-3.92 (1H, м, 4-H), 2.38 (3H, с, Me в Ts), 2.14 (3H, с, 6-Me), 1.46-1.57 (2H, CH_2 в Et), 0.80 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 152. 6 (C2), 147.5 (C6), 143.3 (C), 140.3 (C), 129. 9, 126.2 (2CH), 107.2 (C5), 51.9 (C4), 30.1 (CH_2 в Et), 21.0 (Me в Ts), 16.5 (6-Me), 8.4 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3284, 3226, 3125 (NH), 3095 ($CH_{аром}$), 1703 (амид-I), 1637 (C=C), 1560 (амид-II), 1303, 1152 (SO_2), 809 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 57.17; H, 6.15; N, 9.56. $C_{14}H_{18}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 57.12; H, 6.16; N, 9.52.

6-Метил-4-пропил-5-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (23e).

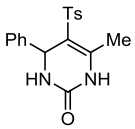


Соединение **23e** (0.426 г, 85%) было получено из мочевины **11e** (0.532 г, 1.63 ммоль) и TsOH·H_2O (0.095 г, 0.49 ммоль) в EtOH (6 мл) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для **23a**.

Т.пл. 159-160°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.23 (1H, д, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(1)}H$), 7.69-7.73 (2H, м, ArH), 7.53 (1H, дд, ^4J = 1.7, ^3J = 4.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.39-7.43 (2H, м, ArH), 3.91-3.96 (1H, м, 4-H), 2.38 (3H, с, Me в Ts), 2.14 (3H, с, 6-Me), 1.15-1.55 (4H, м, CH_2CH_2 в Pr), 0.81 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Pr). Спектр ^{13}C ЯМР: 152.5 (C2), 147.3 (C6), 143.4 (C), 140.3 (C), 129.9, 126.2 (2CH), 107.7 (C5), 50.5 (C4), 39.2 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 21.0 (CH_3 в Ts), 16.8 ($CH_3\underline{C}H_2CH_2$), 16.5 (6-Me), 13.6 (CH_3 в Pr). ИК

спектр: 3242, 3116, 3094 (NH), 3068 ($CH_{аром}$), 1708 (амид-I), 1647 (C=C), 1599 (амид-II), 1301, 1155 (SO_2), 810 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 58.27; H, 6.64; N, 9.14. $C_{15}H_{20}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 58.42; H, 6.54; N, 9.08.

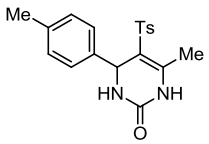
6-Метил-5-тозил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (23f).



Соединение **23f** (0.758 г, 81%) было получено из мочевины **11f** (0.991 г, 2.75 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.168 г, 0.88 ммоль) в EtOH (15 мл) (кипячение, 3 ч) согласно методике, описанной для **23a**.

Т.пл. 213-216°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.46 (1H, д, ^3J = 1.5 Гц, $N_{(1)}H$), 7.96 (1H, дд, ^4J = 1.5, ^3J = 3.5 Гц, $N_{(3)}H$), 7.20-7.48 (9H, м, ArH), 5.14 (1H, д, ^3J = 3.5 Гц, 4-H), 2.34 (3H, с, Me в Ts), 2.19 (3H, с, 6-Me). Спектр ^{13}C ЯМР: 151.8 (C2), 147.7 (C6), 143.3, 143.2, 140.0 (C), 129.6, 128.5, 126.7, 126.3 (2CH), 127.7 (C), 108.0 (C5), 54.5 (C4), 21.0 (Me в Ts), 16.6 (6-Me). Найдено, %: C, 62.92; H, 5.66; N, 8.16. $C_{18}H_{18}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 63.14; H, 5.30; N, 8.18.

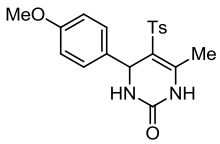
6-Метил-4-(4-метилфенил)-5-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (23g).



Соединение **23g** (0.180 г, 88%) было получено из пиримидина **12g** (0.215 г, 0.57 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.055 г, 0.29 ммоль) в EtOH (4 мл) (кипячение, 1 ч 35 мин) согласно методике, описанной для **23a**.

Т.пл. 250-250.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.40 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 7.89 (1H, ушир.д, ^3J = 3.2 Гц, $N_{(1)}H$), 7.43-7.49 (2H, м, ArH), 7.24-7.30 (2H, м, ArH), 7.07-7.15 (4H, м, ArH), 5.10 (1H, д, ^3J = 3.2 Гц, 4-H), 2.34 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.28 (3H, с, CH_3 в 4-MeC_6H_4), 2.18 (3H, с, 6-CH_3). Найдено, %: C, 64.12; H, 5.71; N, 7.97. $C_{19}H_{20}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 64.02; H, 5.66; N, 7.86.

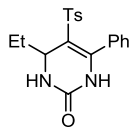
6-Метил-4-(4-метоксифенил)-5-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (23h).



Соединение **23h** (0.305 г, 62%) было получено из смеси **11h** и **12h** (0.511 г, 1.31 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.081 г, 0.42 ммоль) в EtOH (8 мл) (кипячение, 2 ч 10 мин) согласно методике, описанной для соединения **23a**.

Т.пл. 248-248.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.42 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 7.89 (1H, ушир.д, ^3J = 3.3 Гц, $N_{(1)}H$), 7.40-7.49 (2H, м, ArH), 7.22-7.30 (2H, м, ArH), 7.09-7.17 (2H, м, ArH), 6.80-6.89 (2H, м, ArH), 5.08 (1H, д, ^3J = 3.3 Гц, 4-H), 3.73 (3H, с, OCH_3), 2.34 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.18 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 158.8 (C), 151.8 (C2), 147.3 (C6), 143.2 (C), 140.1 (C), 135.5 (C), 129.6 (2CH), 127.9 (2CH), 126.3 (2CH), 113.8 (2CH), 108.3 (C5), 55.2 (OCH_3), 53.9 (C4), 21.0 (CH_3 в Ts), 16.6 (6-CH_3). Найдено, %: C, 61.17; H, 5.35; N, 7.47. $C_{19}H_{20}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 61.27; H, 5.41; N, 7.52.

5-Тозил-6-фенил-4-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (23i).

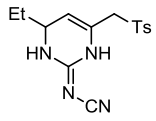


Соединение **23i** (0.097 г, 66%) было получено из мочевины **11i** (0.154 г, 0.41 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.236 г, 1.24 ммоль) в EtOH (3 мл) (кипячение, 10 ч) согласно методике, описанной для **23a**.

Т.пл. 240-240.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.35 (1H, д, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(1)}H$), 7.58 (1H, дд, ^4J =

1.7, ^3J = 3.6 Гц, $N_{(3)}H$), 7.37-7.46 (1H, м, ArH), 7.28-7.36 (2H, м, ArH), 7.19-7.28 (4H, м, ArH), 7.10-7.18 (2H, м, ArH), 4.08-4.17 (1H, м, 4-H), 2.33 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.58-1.81 (2H, м, CH_2), 0.96 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 152.2 (C2), 148.8 (C6), 142.9 (C), 139.5 (C), 132.1 (C), 129.5 (C), 129.4 (2CH), 129.3 (2CH), 127.4 (2CH), 126.9 (2CH), 109.3 (C5), 51.9 (C4), 30.2 (CH_2), 20.9 (CH_3 в Ts), 8.3 (CH_3). Найдено, %: C, 64.12; H, 5.93; N, 7.98. $C_{19}H_{20}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 64.02; H, 5.66; N, 7.86.

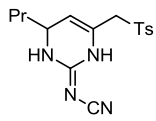
6-Тозилметил-2-цианоимино-4-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (24a).



К смеси гидроксипиримидина **13a** и тетрагидропиримидина **14a** (0.427 г) в соотношении 91:9, содержащей 0.390 г **13a** (1.16 ммоль), добавляют $TsOH \cdot H_2O$ (0.065 г, 0.34 ммоль) и EtOH (5 мл) и кипятят при перемешивании в течение 1 ч 20 мин. Далее растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (1 мл) и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, эфиром, высушивают и получают 0.327 г продукта в виде смеси **24a** и **14a** в соотношении 79:21. Общий расчетный выход **24a** и **14a** составляет 79%, соотношение **24a**:**14a** в расчете на количество исходного **13a** составляет 89:11. Индивидуальный **24a** был получен кристаллизацией смеси из EtOH.

Т.пл. 238-238.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.86 (1H, с, $N_{(1)}H$), 7.89 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.75 (2H, м, ArH), 7.46 (2H, м, ArH), 4.57 (1H, ушир.д, ^3J = 3.7 Гц, 5-H), 4.21 (1H, д, ^2J = 14.1 Гц, CH_ASO_2), 4.16 (1H, д, ^2J = 14.1 Гц, CH_BSO_2), 3.86 (1H, м, ^3J = 5.6, ^3J = 3.7, ^3J = 2.3 Гц, 4-H), 2.41 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.54 (2H, м, ^3J = 7.4, ^3J = 5.6 Гц, CH_2 в Et), 0.67 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.6 (C2), 144.6 (C), 135.2 (C), 129.7 (2CH), 128.1 (2CH), 124.8 (C6), 116.8 (C≡N), 105.8 (C5), 56.7 (CH_2S), 51.4 (C4), 29.8 (CH_2 в Et), 21.1 (CH_3 в Ts), 7.7 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3202 (с), 3080 (ср) (NH), 2185 (с) (C≡N), 1697 (ср) (C=C), 1643 (с), 1632 (с), 1622 (пл) [NH-C(=N)-NH], 1537 (с) [NH-C(=N)-NH], 1495 (сл) ($CC_{аром}$), 1323 (с), 1163 (с) (SO_2), 812 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 56.41; H, 5.71; N, 17.93. $C_{15}H_{18}N_4O_2S$. Вычислено, %: C, 56.59; H, 5.70; N, 17.60.

4-Пропил-6-тозилметил-2-цианоимино-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (24b).

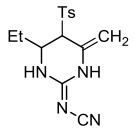


Соединение **24b** (0.224 г, 93%, чистота 94%) с примесью **14b** (6%) было получено из пиримидина **13b** (0.257 г, 0.73 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.042 г, 0.22 ммоль) в EtOH (3 мл) (кипячение, 2 мин) согласно методике, описанной для **24a**. Аналитически чистый образец **24b** был получен кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 236,5-237°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.83 (1H, дд, ^4J = 1.9, ^4J = 1.6 Гц, $N_{(1)}H$), 7.88 (1H, ддд, ^3J = 2.4, ^4J = 1.9, ^4J = 1.6 Гц, $N_{(3)}H$), 7.75 (2H, м, ArH), 7.46 (2H, м, ArH), 4.56 (1H, дт, ^3J = 4.1, ^4J = ^4J = 1.6 Гц, 5-H), 4.22 (1H, д, ^2J = 14.2 Гц, CH_ASO_2), 4.16 (1H, д, ^2J = 14.2 Гц, CH_BSO_2), 3.87 (1H, м, ^3J = 5.7, ^3J = 4.1, ^3J = 2.4 Гц, 4-H), 2.41 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.23-1.37 (2H, м, CH_2 в Pr), 0.95-1.17 (2H, м, CH_2 в Pr), 0.81 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Pr). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.6 (C2), 144.6 (C), 135.0 (C), 129.7 (2CH), 128.2 (2CH), 124.6 (C6), 116.8 (C≡N), 106.2 (C5), 56.7 (CH_2S), 50.3 (C4), 39.3 (CH_2 в Pr), 21.1 (CH_3 в Ts), 16.5 (CH_2 в Pr), 13.7 (CH_3 в Pr). ИК спектр (KBr): 3430 (с), 3207 (с),

3080 (с) (NH), 2183 (с) (C≡N), 1700 (ср) (C=C), 1637 (с), 1627 (с) [NH-C(=N)-NH], 1598 (сл) ($CC_{аром}$), 1539 (с) [NH-C(=N)-NH], 1497 (сл) ($CC_{аром}$), 1320 (с), 1162 (с) (SO_2), 811 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 58.05; H, 6.26; N, 16.75. $C_{16}H_{20}N_4O_2S$. Вычислено, %: C, 57.81; H, 6.06; N, 16.85.

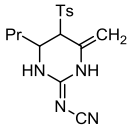
6-Метилен-5-тозил-2-цианоимино-4-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (26a).



В одной из попыток кристаллизации гидроксипиримидина **13a** из кипящего MeCN была получена смесь соединений **26a**, **24a** и **13a** в соотношении 86:11:3, соответственно.

Спектр ^{1}H ЯМР пиримидина **26a**: 9.90 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 8.38 (1H, дд, ^3J = 5.0, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.70-7.75 (2H, м, ArH), 7.41-7.47 (2H, м, ArH), 4.71 (1H, с, CH в H_2C=), 4.38 (1H, ушир.с, 5-H), 4.08 (1H, с, CH в H_2C=), 3.78-3.86 (1H, м, 6-H), 2.42 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.25-1.50 (2H, м, CH_2 в Et), 0.83 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР пиримидина **26a**: 154.0 (C2), 144.9 (C), 133.6 (C), 130.5 (C4), 129.6 (2CH), 129.0 (2CH), 117.1 (C≡N), 100.2 (=CH_2), 63.5 (C5), 48.5 (C6), 28.1 (CH_2 в Et), 21.2 (CH_3 в Ts), 9.6 (CH_3 в Et).

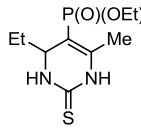
6-Метилен-4-пропил-5-тозил-2-цианоимино-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (26b).



В одной из попыток кристаллизации гидроксипиримидина **13b** из кипящего MeCN была получена смесь соединений **26b**, **24b**, **14b** и **13b** в соотношении 46:23:14:17, соответственно.

Спектр ^{1}H ЯМР пиримидина **26b**: 9.89 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 8.38 (1H, дд, ^3J = 5.0, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 4.72 (1H, с, CH в H_2C=), 4.35 (1H, ушир.с, 5-H), 4.08 (1H, с, CH в H_2C=), 3.88-3.96 (1H, м, 6-H), 2.42 (3H, с, CH_3 в Ts). Сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов родственных тетрагидропиримидинов.

Диэтиловый эфир (6-метил-2-тиоксо-4-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)фосфоновой кислоты (28a).



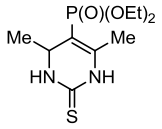
Метод А. Соединение **28a** (0.633 г, 73%) было получено из натриевой соли кетона **17a** (0.706 г, 3.27 ммоль) и сульфона **4b** (0.806 г, 2.96 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) (20°C, 7 ч), далее $TsOH·H_2O$ (0.314 г, 1.65 ммоль) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для **28b**.

Метод В. Раствор пиримидина **20a** (0.381 г, 1.23 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.072 г, 0.38 ммоль) в EtOH (6 мл) кипятят при перемешивании в течение 1.5 ч, далее растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с гептаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, гептаном, высушивают и получают **28a** (0.318 г, 90%).

Т.пл. 169-169.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.04 (1H, ушир.д, $^4J_{H,P}$ = 3.6 Гц, $N_{(1)}H$), 9.08 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 3.85-4.03 (4H, м, OCH_2), 3.80 (1H, м, $^3J_{H,P}$ = 8.3, ^3J = 5.4, ^3J = 3.6 Гц, 4-H), 2.05 (3H, д, ^4J = 2.5 Гц, 6-Me), 1.44 (2H, д.кв, ^3J = 7.4, ^3J = 5.4 Гц, CH_2 в 4-Et), 1.22 (6H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 0.80 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в 4-Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 175.3 (C=S), 145.3 ($J_{C,P}$ = 20.4 Гц, C6),

95.2 ($J_{C,P}$ = 202.4 Гц, C5), 60.9 ($J_{C,P}$ = 5.4 Гц, OCH_2), 60.8 ($J_{C,P}$ = 5.4 Гц, OCH_2), 52.5 ($J_{C,P}$ = 14.3 Гц, C4), 29.5 (CH_2 в 4-Et), 16.8 ($J_{C,P}$ = 3.4 Гц, 6-CH_3), 16.1 ($J_{C,P}$ = 6.2 Гц, CH_3 в OEt), 8.0 (CH_3 в 4-Et). Спектр ^{31}P ЯМР: 20.43. ИК спектр: 3176 (NH), 1644 (C=C), 1578 (тиоамид-II), 1227 (P=O), 1210 (NH), 1038 (пл), 1029 (P-O-C). Найдено, %: C, 45.35; H, 7.42; N, 9.44. $C_{11}H_{21}N_2O_3PS$. Вычислено, %: C, 45.20; H, 7.24; N, 9.58.

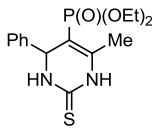
Диэтиловый эфир (4,6-диметил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)фосфоновой кислоты (28b).



Суспензию натриевой соли кетона **17a** (0.550 г, 2.54 ммоль) и сульфона **4a** (0.626 г, 2.42 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, добавляют $TsOH \cdot H_2O$ (0.201 г, 1.06 ммоль) и кипятят при перемешивании на магнитной мешалке в течение 1 ч 35 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с гептаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию выдерживают в водяной бане при температуре 40°C (температура бани) в течение 2 ч и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, гептаном, высушивают и получают **28b** (0.438 г, 65%).

Т.пл. 197-197.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.11 (1H, дд, $^4J_{H,P}$ = 4.7, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(1)}H$), 9.07 (1H, ддд, ^3J = 3.8, $^4J_{H,P}$ = 3.1, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(3)}H$), 3.89-3.99 (4H, м, OCH_2), 3.86 (1H, м, $^3J_{H,P}$ = 8.4, ^5J = 6.3, ^3J = 3.8 Гц, 4-H), 2.05 (3H, д, $^4J_{H,P}$ = 2.6 Гц, 6-CH_3), 1.22 (6H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 1.10 (3H, д, ^5J = 6.3 Гц, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 174.7 (C=S), 144.7 ($J_{C,P}$ = 20.7 Гц, C6), 97.0 ($J_{C,P}$ = 202.8 Гц, C5), 60.9 ($J_{C,P}$ = 5.3 Гц, OCH_2), 60.8 ($J_{C,P}$ = 5.3 Гц, OCH_2), 57.3 ($J_{C,P}$ = 14.1 Гц, C4), 22.9 (c, 4-Me), 16.8 ($J_{C,P}$ = 3.2 Гц, 6-Me), 16.1 ($J_{C,P}$ = 6.2 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{31}P ЯМР: 21.40. ИК спектр: 3163 (NH), 1643 (C=C), 1577 (тиоамид-II), 1231 (P=O), 1214 (NH), 1050, 1025 (P-O-C). Найдено, %: C, 42.94; H, 6.94; N, 9.85. $C_{10}H_{19}N_2O_3PS$. Вычислено, %: C, 43.16; H, 6.88; N, 10.07.

Диэтиловый эфир (6-метил-2-тиоксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)фосфоновой кислоты (28c).

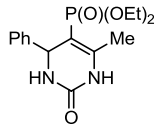


Соединение **28c** (0.564 г, 42%) было получено из натриевой соли кетона **17a** (0.930 г, 4.30 ммоль) и сульфона **4d** (1.267 г, 3.96 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) (20°C, 7.5 ч), далее $TsOH \cdot H_2O$ (0.391 г, 2.05 ммоль) (кипячение, 1 ч 40 мин) согласно методике, описанной для **28b**.

Т.пл. 116.5-118.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.32 (1H, дд, $^4J_{H,P}$ = 4.5, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(1)}H$), 9.52 (1H, ддд, ^3J = 3.8, $^4J_{H,P}$ = 3.7, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(3)}H$), 7.24-7.39 (5H, м, ArH), 4.88 (1H, дд, $^3J_{H,P}$ = 8.6, ^3J = 3.8 Гц, 4-H), 3.69-3.86 (3H, м, OCH_2), 3.51-3.64 (1H, м, OCH_2), 2.15 (3H, д, $^3J_{H,P}$ = 2.5 Гц, 6-CH_3), 1.12 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 0.97 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 174.4 (C=S), 145.1 ($J_{C,P}$ = 20.2 Гц, C6), 143.2 (C), 128.4 (2CH), 127.8 (C), 126.7 (2CH), 95.8 ($J_{C,P}$ = 203.7 Гц, C5), 60.8 ($J_{C,P}$ = 5.7 Гц, OCH_2), 60.7 ($J_{C,P}$ = 5.6 Гц, OCH_2), 54.9 (J = 14.6 Гц, C4), 16.9 ($J_{C,P}$ = 3.4 Гц, 6-CH_3), 16.0 ($J_{C,P}$ = 6.2 Гц, CH_3 в OEt), 15.7 ($J_{C,P}$ = 6.5 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{31}P ЯМР: 20.97. ИК спектр (KBr): 3424, 3338, 3176 (NH), 3024 ($CH_{аром}$), 1645 (C=C), 1570 (тиоамид-II), 1490 ($CC_{аром}$),

1233 (P=O), 1209 (NH), 1048, 1015 (P-O-C), 699 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 52.94; H, 6.42; N, 8.12. $C_{15}H_{21}N_2O_3PS$. Вычислено, %: C, 52.93; H, 6.22; N, 8.23.

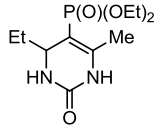
Диэтиловый эфир (6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)фосфоновой кислоты (28e).



Соединение **28e** (0.497 г, 50%) было получено из натриевой соли кетона **17a** (0.729 г, 3.37 ммоль) и сульфона **4j** (0.932 г, 3.06 ммоль) в сухом MeCN (11 мл) (20°C, 11 ч 20 мин), далее $TsOH \cdot H_2O$ (0.315 г, 1.66 ммоль) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для **28b**.

Т.пл. 170.5-171.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.11 (1H, дд, $^4J_{H,P}$ = 4.4, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(1)}H$), 7.62 (1H, ддд, $^4J_{H,P}$ = 3.7, ^3J = 3.4, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(3)}H$), 7.23-7.35 (5H, м, ArH), 4.84 (1H, дд, $^3J_{H,P}$ = 8.7, ^3J = 3.4 Гц, 4-H), 3.69-3.82 (3H, м, OCH_2), 3.48-3.58 (1H, м, OCH_2), 2.11 (3H, д, $^3J_{H,P}$ = 2.5 Гц, 6-CH_3), 1.12 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.96 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 152.4 (C=O), 148.1 ($J_{C,P}$ = 20.8 Гц, C6), 144.5 (C), 128.2 (2CH), 127.3 (C), 126.5 (2CH), 93.8 ($J_{C,P}$ = 204.9 Гц, C5), 60.5 ($J_{C,P}$ = 5.2 Гц, OCH_2), 60.4 ($J_{C,P}$ = 4.9 Гц, OCH_2), 55.0 ($J_{C,P}$ = 15.0 Гц, C4), 17.3 ($J_{C,P}$ = 3.4 Гц, 6-CH_3), 16.0 ($J_{C,P}$ = 6.3 Гц, CH_3 в OEt), 15.7 ($J_{C,P}$ = 6.8 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{31}P ЯМР: 22.13. ИК спектр: 3207, 3098 (NH), 3026 ($CH_{аром}$), 1699 (амид-I), 1647 (C=C), 1231 (P=O), 1020 (P-O-C), 775, 700 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 55.44; H, 6.70; N, 8.60. $C_{15}H_{21}N_2O_4P$. Вычислено, %: C, 55.55; H, 6.53; N, 8.64.

Диэтиловый эфир (6-метил-2-оксо-4-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)фосфоновой кислоты (28d).

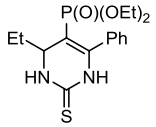


Суспензию натриевой соли кетона **17a** (0.956 г, 4.42 ммоль) и сульфона **4h** (1.128 г, 4.40 ммоль) в сухом MeCN (8 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 6.5 ч, затем добавляют $TsOH \cdot H_2O$ (0.414 г, 2.17 ммоль) и кипятят при перемешивании в течение 2.5 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2 мл) и выдерживают образовавшийся раствор при комнатной температуре в течение ночи. Далее экстрагируют $CHCl_3$ (2 × 10 мл + 3 × 5 мл), экстракт промывают H_2O, насыщенным водным раствором NaCl, высушивают над Na_2SO_4, растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с гексаном, гексан декантируют, добавляют диэтиловый эфир и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают холодным эфиром, высушивают и получают **28d** (0.481 г, 40%).

Т.пл. 169-171°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.86 (1H, дд, ^4J = 1.3, $^4J_{H,P}$ = 4.6 Гц, $N_{(1)}H$), 7.23 (1H, ^4J = 1.3, ^3J = 3.1, $^4J_{P,H}$ = 4.2 Гц, $N_{(3)}H$), 3.85-3.89 (4H, м, CH_2 в OEt), 3.74 (1H, м, ^3J = 3.1, $^3J_{H,P}$ = 8.6 Гц, 4-H), 2.00 (3H, д, $^4J_{P,H}$ = 2.5 Гц, 6-Me), 1.37-1.50 (2H, м, CH_2 в Et), 1.21 (6H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 0.81 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 153.2 ($J_{C,P}$ = 1.2 Гц, C2), 128.2 ($J_{C,P}$ = 20.7 Гц, C6), 93.3 ($J_{C,P}$ = 203.5 Гц, C5), 60.6 ($J_{C,P}$ = 5.8 Гц, CH_2 в OEt), 60.6 ($J_{C,P}$ = 5.7 Гц, CH_2 в OEt), 52.4 ($J_{C,P}$ = 15.0 Гц, C4), 39.7 (CH_2 в Et), 17.3 ($J_{C,P}$ = 3.5 Гц, 6-Me), 16.1 ($J_{C,P}$ = 6.3 Гц, CH_3 в OEt),

8.4 (CH_3 в Et). Найдено, %: C, 48.18; H, 7.91; N, 10.32. $C_{11}H_{21}N_2O_4P$. Вычислено, %: C, 47.82; H, 7.66; N, 10.14.

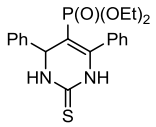
Диэтиловый эфир (2-тиоксо-6-фенил-4-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)фосфоновой кислоты (28f).



Соединение **28f** (0.852 г, 89%) было получено из тиомочевины **19c** (1.009 г, 2.71 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.523 г, 2.75 ммоль) в EtOH (15 мл) (кипячение, 6.5 ч) согласно методике, описанной для **28a** в *Memode B.*

Т.пл. 185-186°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.22 (1H, дд, $^4J_{H,P}$ = 4.4, ^4J = 1.6 Гц, $N_{(1)}H$), 9.22 (1H, м, $N_{(3)}H$), 7.35-7.46 (5H, м, ArH), 4.04 (1H, м, 4-H), 3.59-3.78 (4H, м, OCH_2), 1.50-1.65 (2H, м, CH_2 в 4-Et), 0.98 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.97 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.93 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в 4-Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 175.2 ($J_{C,P}$ = 1.1 Гц, C=S), 146.6 ($J_{C,P}$ = 18.3 Гц, C6), 133.5 ($J_{C,P}$ = 4.3 Гц, C), 129.5 (C), 129.1 (2CH), 127.5 (2CH), 97.2 ($J_{C,P}$ = 204.2 Гц, C5), 60.9 ($J_{C,P}$ = 6.0 Гц, OCH_2), 60.7 ($J_{C,P}$ = 5.6 Гц, OCH_2), 52.8 ($J_{C,P}$ = 14.0 Гц, C4), 29.5 (CH_2 в 4-Et), 15.8 ($J_{C,P}$ = 6.4 Гц, CH_3 в OEt), 15.7 ($J_{C,P}$ = 6.4 Гц, CH_3 в OEt), 8.0 (CH_3 в 4-Et). Спектр ^{31}P ЯМР: 20.16. ИК спектр: 3184 (пл), 3132 (NH), 3054 ($CH_{аром}$), 1632 (C=C), 1598 ($CC_{аром}$), 1576 (тиоамид-II), 1492 ($CC_{аром}$), 1229 (P=O), 1203 (NH), 1047, 1019 (P-O-C), 771, 697 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 54.04; H, 6.62; N, 8.01. $C_{16}H_{23}N_2O_3PS$. Вычислено, %: C, 54.22; H, 6.54; N, 7.90.

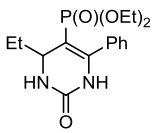
Диэтиловый эфир (2-тиоксо-4,6-дифенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)фосфоновой кислоты (28g).



Соединение **28g** (0.477 г, 76%) было получено из тиомочевины **19d** (0.659 г, 1.64 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.318 г, 1.67 ммоль) в EtOH (8 мл) (кипячение, 5 ч) согласно методике, описанной для **28a** в *Memode B*.

Т.пл. 176-177.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.51 (1H, дд, $^4J_{H,P}$ = 4.4, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(1)}H$), 9.70 (1H, ддд, ^3J = 4.2, $^4J_{H,P}$ = 3.0, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(3)}H$), 7.30-7.49 (10H, м, ArH), 5.16 (1H, дд, $^3J_{H,P}$ = 9.8, ^3J = 4.2 Гц, 4-H), 3.46-3.72 (4H, м, OCH_2), 0.91 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.85 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 174.6 (C=S), 146.6 ($J_{C,P}$ = 18.0 Гц, C6), 142.6 (C), 133.2 ($J_{C,P}$ = 3.8 Гц, C), 129.7, 129.3, 128.6, 127.9, 127.6, 126.5 (2CH), 98.5 ($J_{C,P}$ = 205.3 Гц, C5), 61.0 ($J_{C,P}$ = 6.1 Гц, OCH_2), 60.8 ($J_{C,P}$ = 5.5 Гц, OCH_2), 54.7 ($J_{C,P}$ = 14.5 Гц, C4), 15.7 ($J_{C,P}$ = 6.6 Гц, CH_3 в OEt), 15.5 ($J_{C,P}$ = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{31}P ЯМР: 19.64. ИК спектр (KBr): 3428, 3139 (NH), 3088, 3061, 3028 ($CH_{аром}$), 1627 (C=C), 1600 (CCаром), 1578 (тиоамид-II), 1493 ($CC_{аром}$), 1235 (P=O), 1208 (NH), 1020 (P-O-C), 769, 698 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.50; H, 6.03; N, 7.04. $C_{20}H_{23}N_2O_3PS$. Вычислено, %:C, 59.69; H, 5.76; N, 6.96.

Диэтиловый эфир (2-оксо-6-фенил-4-этил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)фосфоновой кислоты (28h).

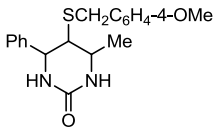


Соединение **28h** (0.416 г, 48%) было получено из мочевины **19e** (0.909 г, 2.55 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.498 г, 2.62 ммоль) в MeCN (11 мл) (кипячение, 6 ч) согласно

методике, описанной для **28a** в *Методе В*.

Спектр ^{1}H ЯМР: 9.02 (1H, м, $N_{(1)}H$), 7.36-7.43 (5H, м, ArH), 7.33 (1H, м, $N_{(3)}H$), 5.16 (1H, м, 4-H), 3.54-3.79 (4H, м, OCH_2), 1.50-1.64 (2H, м, CH_2), 0.97 (6H, два т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в обоих OEt), 0.93 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 152. 9 ($J_{C,P}$ = 1.2 Гц, C2), 149.5 ($J_{C,P}$ = 19.0 Гц, C6), 134.5 ($J_{C,P}$ = 4.5 Гц, C), 129.3 (C), 128.88 (CH), 128.87 (CH), 127.6 (2CH), 95.2 ($J_{C,P}$ = 205.9 Гц, C5), 60.7 ($J_{C,P}$ = 5.9 Гц, OCH_2), 60.5 ($J_{C,P}$ = 5.5 Гц, OCH_2), 52.8 ($J_{C,P}$ = 14.7 Гц, C4), 30.1 (CH_2 в 4-Et), 15.9 ($J_{C,P}$ = 4.0 Гц, CH_3 в OEt), 15.8 ($J_{C,P}$ = 4.2 Гц, CH_3 в OEt), 8.3 (CH_3 в 4-Et).

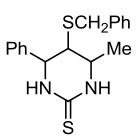
4-Метил-5-[(4-метоксибензил)тио]-6-фенилгексагидропиримидин-2-он (29a).



Соединение **29a** (0.842 г, 88%) в виде смеси трех изомеров (65:24:11) было получено из гидроксипиримидина **9j** (смесь изомеров 76:24, 1.001 г, 2.79 ммоль), тонкоизмельченного $NaBH_4$ (0.644 г, 17.02 ммоль) и CF_3COOH (15 мл) в сухом ТГФ (5 мл) (20°C, 4 ч 50 мин), согласно методике описанной для **29c**.

Т. пл. 201-204°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*R**,6*S**)-**29a** (65%): 7.30-7.43 (5H, м, ArH), 6.90 (2H, м, ArH), 6.79 (2H, м, ArH), 6.59 (1H, д, ^4J = 2.1, ^3J = 0 Гц, $N_{(1)}$ H), 6.49 (1H, д, ^4J = 2.1, ^3J = 0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.29 (1H, д, ^3J = 11.2, ^3J = 0 Гц, 6-H), 3.70 (3H, с, OCH_3), 3.26 (1H, д.кв, ^3J = 10.1, ^3J = 6.3, ^3J = 0 Гц, 4-H), 3.12 (1H, д, ^2J = 12.7 Гц, CH_A в SCH_2), 2.86 (1H, д, ^2J = 12.7 Гц, CH_B в SCH_2), 2.31 (1H, дд, ^3J = ^3J = 10.1 Гц, 5-H), 1.02 (3H, д, ^5J = 6.3 Гц, 4-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*S**)-**29a** (24%): 6.80 (2H, м, ArH), 6.75 (2H, м, ArH), 6.51 (1H, ушир.с, ^3J = 0 Гц, $N_{(1)}H$), 6.18 (1H, ушир.с, ^3J = 0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.94 (1H, д, ^3J = 2.8, ^3J = 0 Гц, 6-H), 3.85 (1H, д.кв, ^3J = 2.5, ^3J = 6.4, ^3J = 0 Гц, 4-H), 3.69 (3H, с, OMe), 2.83 (1H, д, ^2J = 12.8 Гц, SCH_A), 2.75 (1H, м, 5-H), 2.48 (1H, д, ^2J = 12.8 Гц, SCH_B), 0.99 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, 4-Me). Сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*R**)-**29a** (11%): 6.31 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 4.43 (1H, д, ^3J = 3.0, ^3J = 4.2 Гц, 6-H), 3.74 (3H, с, OCH_3), 2.70 (1H, т, ^3J = ^3J = 3.0 Гц, 5-H), 0.99 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, 4-CH_3). Сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР (4*R**,5*R**,6*S**)-**29a**: 158.2 (C), 155.5 (C2), 141.1 (C), 130.0 (2CH), 129.4 (C), 128.1 (2CH), 128.0 (2CH), 127.8 (C), 113.6 (2CH), 60.5 (C6), 55.0 (OCH_3), 51.3 (C5), 50.4 (C4), 34.4 (SCH_2), 20.2 (4-Me). ИК спектр (4*R**,5*R**,6*S**)-**29a** (KBr): 3393, 3324, 3215, 3083, 3069, 3033 (NH), 3006 ($CH_{аром}$), 1669 (амид-I), 1609, 1584 ($CC_{аром}$), 1512 (амид-II), 1236, 1031 (C-O-C), 805, 761, 698 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.45; H, 6.81; N, 8.15. $C_{19}H_{22}N_2O_2S$. Вычислено, %: C, 66.64; H, 6.48; N, 8.18.

5-Бензилтио-4-метил-6-фенилгексагидропиримидин-2-тион (29b).

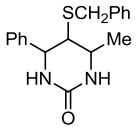


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии тонкоизмельченного $NaBH_4$ (0.903 г, 23.84 ммоль) и тетрагидропиримидина **21a** (0.973 г, 2.98 ммоль) в сухом ТГФ (8.5 мл) прикапывают CF_3COOH (17 мл) в течение 15 мин. Образовавшийся раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, жидкости отгоняют в вакууме, остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором K_2CO_3. Полученную суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение 12 ч и охлаждают до 0°C. Осадок

отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, гептаном, высушивают и получают **29b** (0.980 г, 100%) в виде смеси трех изомеров (64:32:4).

Т.пл. 211-220°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*R**,6*S**)-**29b** (64%) (600.13 МГц): 8.09 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 8.08 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 6.90-7.45 (10H, м, ArH), 4.37 (1H, д, ^3J = 9.4 Гц, 6-H), 3.34 (1H, м, ^3J = 9.3, ^3J = 6.5 Гц, 4-H), 3.33 (1H, д, ^2J = 12.8 Гц, SCH_A), 3.16 (1H, д, ^2J = 12.8 Гц, SCH_B), 2.54 (1H, м, ^3J = ^3J = 9.4 Гц, 5-H), 1.06 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*S**)-**29b** (32%): 7.98 (1H, м, ^4J ~ 1.5 Гц, $N_{(1)}H$), 7.80 (1H, м, ^4J ~ 1.5 Гц, $N_{(3)}H$), 5.02 (1H, д, ^3J = 3.2 Гц, 6-H), 3.89 (1H, д.кв, ^3J = 6.6, ^3J = 3.0 Гц, 4-H), 2.92 (1H, д, ^2J = 12.8 Гц, H_A в SCH_2), 2.90 (1H, м, ^3J = ^3J = 3.0, ^4J ~ ^4J ~ 1.5 Гц, 5-H), 2.63 (1H, д, ^2J = 12.8 Гц, H_B в SCH_2), 1.05 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*R**)-**29b** (4%): 8.46 (1H, м, ^4J ~ 3.8 Гц, $N_{(1)}H$), 8.09 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 4.44 (1H, дд, ^4J ~ 3.8, ^3J ~ 2.9 Гц, 6-H), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР смеси трех изомеров: 177.2, 175.3 (C2), 138.5, 137.7, 137.6 (C), 128.9, 128.8, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.6, 127.5 (2CH), 126.9, 126.8 (C), 60.5 59.6 (C6), 51.2, 50.7 (C4), 49.4, 48.9 (C5), 35.4, 34.9 (SCH_2), 19.0, 17.4 (CH_3). ИК спектр (KBr): 3413, 3192 (NH), 3060, 3027 ($CH_{аром}$), 1601 ($CC_{аром}$), 1553, 1494 (тиоамид-II), 1209 (NH), 701, 759 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 65.48; H, 6.41; N, 8.49. $C_{18}H_{20}N_2S_2$. Вычислено, %: C, 65.81; H, 6.13; N, 8.53.

5-Бензилтио-4-метил-6-фенилгексагидропиримидин-2-он (29c).

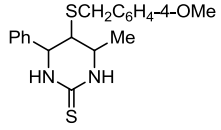


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии тонкоизмельченного $NaBH_4$ (0.592 г ,15.64 ммоль) и гидроксипиримидина **9i** (смеси изомеров, 72:28) (0.818 г, 2.49 ммоль) в сухом ТГФ (6 мл) в течение 16 мин прикапывают CF_3COOH (12.5 мл). Образовавшийся раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, жидкости отгоняют в вакууме, остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором K_2CO_3. полученный раствор экстрагируют $CHCl_3$ (6 × 10 мл), экстракт промывают H_2O, насыщенным водным раствором NaCl и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, твердый остаток растирают с гептаном, осадок отфильтровывают, промывают гептаном, высушивают и получают **29c** (0.724 г, 93%) в виде смеси трех изомеров (64:7:29).

Т.пл. 166.5-170°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*R**,6*S**)-**29c** (64%): 7.30-7.48 (5H, м, ArH), 7.12-7.28 (3H, м, ArH), 6.86-7.03 (2H, м, ArH), 6.41 (1H, м, ^4J ~ 2.0, ^3J ~ 0.3 Гц, $N_{(1)}H$), 6.34 (1H, д, ^4J ~ 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.31 (1H, м, ^3J = 10.1, ^3J ~ 0.3 Гц, 6-H), 3.29 (1H, д.кв, ^3J = 10.1, ^3J = 6.2 Гц, 4-H), 3.22 (1H, д, ^2J = 12.7 Гц, SCH_B), 3.02 (1H, д, ^2J = 12.7 Гц, SCH_A), 2.39 (1H, дд, ^3J = ^3J = 10.1 Гц, 5-H), 1.04 (3H, д, ^3J = 6.2 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*S**)-**29c** (29%): 6.54 (1H, м, $N_{(3)}H$), 6.20 (1H, м, $N_{(1)}H$), 4.95 (1H, ^3J = 2.8 Гц, 6-H), 3.85 (1H, д.кв, ^3J = 6.3, ^3J = 2.4 Гц, 4-H), 2.89 (1H, д, ^2J = 12.8 Гц, CH_AS), 2.76 (1H, м, ^4J = ^4J = 2.6, ^3J = 2.8, ^3J = 2.4 Гц, 5-H), 2.51 (1H, д, ^2J = 12.8 Гц, CH_BS), 0.97 (3H, д, ^3J = 6.3 Гц, 6-CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ЯМР ^{1}H (4*R**,5*S**,6*R**)-**29c** (7%): 6.76 (1H, м, $N_{(1)}H$), 6.27 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 4.42 (1H, м, ^3J ~ ^3J ~ 3.6 Гц, 6-H), сигналы остальных протонов

перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР смеси диастереомеров: 156.1, 155.4 (C2), 141.1, 139.7 (C), 138.0, 137.7 (C) ,128.8, 128.7 (2CH), 128.2, 128.0 (2CH), 128.1 (2CH), 127.7, 127.3 (C), 127.6, 127.4 (2CH), 126.8, 126.7 (C), 60.5, 58.8 (C6), 51.4, 51.1 (C4), 50.3, 49.8 (C5), 35.4, 34.9 (SCH_2), 20.1, 18.2 (6-CH_3). ИК спектр (KBr): 3412, 3317, 3221 (NH), 3062, 3028 ($CH_{аром}$), 1683 (амид-I), 1601 ($CC_{аром}$), 1494 (амид-II), 761, 699 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.37; H, 6.55; N, 8.93. $C_{18}H_{20}N_2OS$. Вычислено, %: C, 69.19; H, 6.45; N, 8.97.

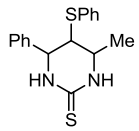
4-Метил-5-(4-метоксибензилтио)-6-фенилгексагидропиримидин-2-тион (29d).



Соединение **29d** (0.911 г, 97%) в виде смеси трех изомеров (58:37:6) было получено из гидроксипиримидина **9b** (смесь изомеров, 64:36) (0.982 г, 2.62 ммоль), тонкоизмельченного $NaBH_4$ (0.596 г, 15.75 ммоль) и CF_3COOH (12.5 мл) в сухом ТГФ (6 мл) (20°C, 4 ч), согласно методике описанной для **29b**.

Т.пл. 211-220°C (EtOH). Спектр ^{1}H *Я*МР (4*R**,5*R**,6*S**)-**29d** (58%): 8.24 (1H, м, $N_{(1)}H$), 8.20 (1H, м, $N_{(3)}H$), 7.29-7.44 (5H, м, ArH), 6.73-6.97 (4H, м, ArH), 4.35 (1H, д, ^3J = 9.6 Гц, 6-H), 3.71 (3H, с, OMe), 3.31 (1H, д.кв, ^3J = 6.4, ^3J = 9.6 Гц, 4-H), 3.24 (1H, ^2J = 13.0 Гц, SCH_A), 2.99 (1H, ^2J = 13.0 Гц, SCH_B), 2.44 (1H, м, ^3J = ^3J = 9.6 Гц, 5-H), 1.04 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H *Я*МР (4*R**,5*S**,6*S**)-**29d** (37%): 8.16 (1H, м, ^4J ~1.5 Гц, $N_{(1)}H$), 7.96 (1H, м, ^4J ~1.5 Гц, $N_{(3)}H$), 5.01 (1H, д, ^3J = 3.1 Гц, 6-H), 3.88 (1H, д.кв, ^3J = 2.5, ^3J = 6.5 Гц, 4-H), 3.69 (3H, с, OCH_3), 2.82 (1H, м, ^3J = 2.5, ^3J = 3.1, ^4J ~ ^4J ~1.5 Гц, 5-H), 2.82 (1H, ^2J = 12.5 Гц, SCH_A), 2.46 (1H, ^2J = 12.5 Гц, SCH_B), 1.03 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр *Я*МР ^{1}H (4*R**,5*S**,6*R**)-**29d** (6%): 8.46 (1H, м, $N_{(1)}H$), 8.10 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 4.43 (1H, м, ^3J ~ ^3J ~ 3.3 Гц, 6-H), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{13}C *Я*МР смеси: 175.9 (C2), 158.2 (C), 139.9, 138.5 (C), 130.0, 129.9 (2CH), 129.4, 129.3 (C), 128.1, 128.0 (2CH), 127.9, 127.5 (C), 127.6, 127.6 (2CH), 113.7, 113.6 (2CH), 60.6, 59.6 (C6), 55.0 (OMe), 51.2, 50.7 (C5), 49.3, 48.7 (C4), 34.8, 34.4 (SCH_2), 19.1, 17.5 (Me). Найдено, %: C, 65.48; H, 6.41; N, 8.49. $C_{18}H_{20}N_2S_2$. Вычислено, %: C, 65.81; H, 6.14; N, 8.53.

4-Метил-6-фенил-5-(фенилтио)гексагидропиримидин-2-тион (29e).

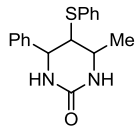


Соединение **29e** (0.162 г, 87%) в виде смеси трех диастереомеров в соотношении 69:11:20 получают из гидроксипиримидина **9c** (смесь изомеров, 80:20) (0.194 г, 0.59 ммоль), тонкоизмельченного $NaBH_4$ (0.136 г, 3.60 ммоль) и CF_3COOH (3.5 мл) в сухом ТГФ (2 мл) (20°C, 4.5 ч), согласно методике описанной для соединения **29b**.

Т.пл. 213-217°C (EtOH). Спектр ^{1}H *Я*МР (4*R**,5*R**, 6*S**)-**29e** (69%) (600.13 МГц): 8.33 (1H, м, ^3J = 1.7, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 8.30 (1H, м, ^4J = 1.8, ^3J = 1.4 Гц, $N_{(3)}H$), 6.73-6.59 (10H, м, ArH), 4.37 (1H, дд, ^3J = 1.7, ^3J = 8.1 Гц, 6-H), 3.42 (1H, м, ^3J = 8.0, ^3J = 6.6, ^3J = 1.4 Гц, 4-H), 3.36 (1H, т, ^3J = ^3J = 8.0 Гц, 5-H), 1.12 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3). ^{1}H *Я*МР (4*R**,5*S**,6*S**)-**29e** (20%) (600.13 МГц): 8.24 (1H, м, ^4J ~ 1.0, ^4J = 1.3 Гц, $N_{(1)}H$), 8.15 (1H, м, ^4J ~ 1.0, ^4J = 1.3 Гц, $N_{(3)}H$), 5.10 (1H, д, ^3J = 3.1 Гц, 6-H), 4.08 (1H, д.кв, ^3J = 6.5, ^3J = 2.6 Гц, 4-H), 3.56 (1H, м, ^3J = 3.1, ^3J = 2.6, ^4J ~ ^4J ~ 1.3 Гц, 5-H), 1.28 (3H, д,

^3J = 6.5 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*R**)-**29e** (11%) (600.13 МГц): 8.54 (1H, м, ^4J ~ 1.1, ^3J = 4.5, $N_{(1)}H$), 8.25 (1H, м, ^4J ~ 1.1 Гц, $N_{(3)}H$), 4.44 (1H, дд, ^3J = 4.5, ^3J = 2.8 Гц, 6-H), 3.71 (1H, м, ^3J = ^3J = 2.8, ^4J ~ ^4J ~ 1.1 Гц, 5-H), 3.39 (1H, д.кв, ^3J = 2.8, ^3J = 6.6 Гц, 4-H), 1.18 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР смеси: 177.4, 175.6 (C2), 139.9, 138.2, 133.4, 130.4 (C), 131.4, 129.0, 128.5, 128.1, 127.6, 127.5 (2CH), 127.7, 127.4, 127.3, 126.2 (C), 59.6, 58.9 (C6), 54.9, 52.3 (C4), 51. 6, 51.4 (C5), 19.8, 17.7 (CH_3). ИК спектр (KBr): 3407, 3203 (NH), 3062 ($CH_{аром}$), 1601 ($CC_{аром}$), 1558, 1508 (тиоамид-II), 1218 (NH), 741, 698 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 65.19; H, 6.27; N, 8.45. $C_{17}H_{18}N_2S_2$. Вычислено, %: C, 64.93; H, 5.77; N, 8.91.

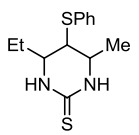
4-Метил-6-фенил-5-(фенилтио)гексагидропиримидин-2-он (29f).



Соединение **29f** (0.188 г, 91%) в виде смеси трех изомеров (69:21:10) было получено из гидроксипиримидина **9o** (смесь изомеров, 80:20) (0.219 г, 0.69 ммоль), тонкоизмельченного $NaBH_4$ (0.152 г, 4.02 ммоль) и CF_3COOH (3.5 мл) в сухом ТГФ (3 мл) (20°C, 6 ч), согласно методике описанной для соединения **29b**.

Т.пл. 140.5-149°C (разл., MeCN). Спектр ЯМР ^{1}H (4*R**,5*R**,6*S**)-**29f** (69%): 7.14-7.34 (7H, м, ArH), 7.00-7.09 (2H, м, ArH), 6.73-6.80 (1H, м, ArH), 6.69 (1H, м, $N_{(3)}H$), 6.62 (1H, дд, ^3J ~ 0.9, ^4J ~ 1.3 Гц, $N_{(1)}H$), 4.32 (1H, дд, ^3J = 9.5, ^3J ~ 0.9 Гц, 6-H), 3.42 (1H, м, ^3J = 6.3 Гц, ^3J = 9.2, ^3J ~ 0.9 Гц, 4-H), 3.09 (1H, м, ^3J = 9.2, ^3J = 9.5 Гц, 5-H), 1.17 (3H, д, ^3J = 6.3 Гц, CH_3). Спектр ЯМР ^{1}H (4*R**, 5*S**,6*S**)-**29f** (21%): 6.69 (1H, м, $N_{(3)}H$), 6.47 (1H, м, ^4J = 1.3 Гц, $N_{(1)}H$), 5.03 (1H, д, ^3J = 2.7 Гц, 6-H), 4.05 (1H, д.кв, ^3J = 2.4, ^3J = 6.3 Гц, 4-H), 3.47 (1H, м, ^3J = 2.7, ^3J = 2.4, ^4J = ^4J = 1.3 Гц, 5-H), 1.22 (3H, д, ^3J = 6.3 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*R**)-**29f** (10%): 6.83 (1H, м, ^3J = 4.4 Гц, $N_{(1)}H$), 6.52 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 4.45 (1H, дд, ^3J = 4.4, ^3J = 3.0 Гц, 6-H), 3.57 (5H, м, ^3J = 3.0, ^4J ~ ^4J ~ 1.1, ^3J ~ 1.8 Гц, 5-H), 1.12 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР смеси: 156.2, 155.2 (C2), 141.2, 139.5 (C), 136.6, 134.1 (C), 131.4, 130.4 (2CH), 128.9, 128.5 (2CH), 128.0, 127.9 (2CH), 127.6, 127.2 (2CH), 127.5, 127.4 (2CH), 127.1, 126.1 (C), 59.3, 58.8 (C4), 57.2, 55.4 (C5), 51.1, 50.6 (C6), 20.5, 18.5 (Me). ИК спектр (KBr): 3406, 3232 (NH), 3070 ($CH_{аром}$), 1668 (амид-I), 1484 (амид-II), 744, 701 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 68.57; H, 6.17; N, 9.31. $C_{17}H_{18}N_2OS$. Вычислено, %: C, 68.42; H, 6.08; N, 9.39.

4-Метил-5-фенилтио-6-этилгексагидропиримидин-2-тион (29g).

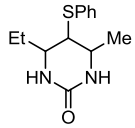


Соединение **29g** (0.819 г, 83%) в виде смеси трех изомеров (22:21:57) было получено из гидроксипиримидина **9d** (смесь изомеров, 43:57) (1.014 г, 3.59 ммоль), тонкоизмельченного $NaBH_4$ (0.889 г, 23.51 ммоль) и CF_3COOH (20 мл) в сухом ТГФ (10 мл) (20°C, 6 ч), согласно методике описанной для **29b**.

Т.пл. 243-252°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*S**,6*S**)-**29g** (57%) (600.13 МГц): 7.92 (1H, м,

$N_{(1)}H$), 7.82 (1H, м, $N_{(3)}H$), 7.19-7.49 (5H, м, ArH), 3.85 (1H, д.кв, ^3J = 2.6, ^3J = 6.4 Гц, 4-H), 3.62 (1H, м, ^3J = 2.5, ^3J = 2.6, ^4J = ^4J = 1.3 Гц, 5-H), 3.59 (1H, дт, ^3J = 2.5, ^3J = 7.3, 6-H), 1.22 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, 4-CH_3), 0.66 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H *ЯМР* (4*R**,5*R**,6*S**)-**29g** (21%) (600.13 МГц): 8.10 (1H, д, ^4J = 1.2 Гц, $N_{(1)}H$), 7.95 (1H, д, ^4J = 1.2 Гц, $N_{(3)}H$), 3.25 (1H, м, ^3J = 9.6, $^3J_3$ =6.4 Гц, 4-H), 3.20 (1H, дт, ^3J = 9.6, ^3J = 4.6 Гц, 6-H), 2.86 (1H, т, ^3J = ^3J = 9.6 Гц, 5-H), 1.79-1.84 (2H, м, ^3J = 7.3, ^3J = 4.6 Гц, CH_2 в Et), 0.73 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H *ЯМР* (4*R**,5*S**,6*R**)-**29g** (22%) (600.13 МГц): 8.22 (1H, м, ^3J = 2.9 Гц, $N_{(1)}H$), 8.04 (1H, м, $N_{(3)}H$), 3.72 (1H, д.кв, ^3J = 3.2, ^3J = 6.5 Гц, 4-H), 3.57-3.60 (1H, м, 5-H), 3.14 (1H, м, ^3J = 3.7, ^3J = 2.9, ^3J = 6.7 Гц, 6-H), 1.47-1.53 (2H, м, CH_2 в Et), 1.23 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, 4-CH_3), 0.79 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C *ЯМР*: 175.9 (C2), 136.4, 132.7, 132.0 (C), 130.4, 130.0, 129.3, 129.2, 129.1 (2CH), 127.7, 126.6, 126.2 (C), 58.2, 57.0, 56.0 (C4), 52.0, 51.0, 46.7 (C5), 49.2, 48.0, 45.8 (C6), 28.4, 24.1, 23.5 (CH_2 в Et), 19.3, 17.8, 17.6 (4-CH_3), 9.6, 7.5 (CH_3 в Et). ИК спектр (KBr): 3432 (ушир.ср), 3243 (оч.с) (NH), 3075 (сл), 3056 (сл) ($CH_{аром}$), 1558 (с), 1512 (с) (тиоамид-II), 1479 (сл) ($CC_{аром}$), 740 (с), 701 (с), 691 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 58.79; H, 6.90; N, 10.48. $C_{13}H_{18}N_2S_2$. Вычислено, %: C, 58.61; H, 6.81; N, 10.51.

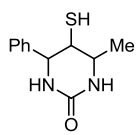
4-Метил-5-фенилтио-6-этилгексагидропиримидин-2-он (29h).



Соединение **29h** (0.141 г, 77 %) в виде смеси трех изомеров (57:25:17) было получено из гидроксипиримидина **9h** (смесь изомеров, 43:57) (0.194 г, 0.73 ммоль), тонкоизмельченного $NaBH_4$ (0.164 г, 4.34 ммоль) и CF_3COOH (3.5 мл) в сухом ТГФ (3.5 мл) (20°C, 4 ч), согласно методике описанной для **29b**.

Т.пл. 181.5-185.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H *ЯМР* (4*R**,5*S**,6*S**)-**29h** (57%): 7.15-7.49 (5H, м, ArH), 6.25 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 6.21 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 3.79 (1H, д.кв, ^3J = 2.4, ^3J = 6.4 Гц, 4-H), 3.52 (1H, м, ^3J ~ 2.4 Гц, 6-H), 3.50 (1H, ушир.с, 5-H), 1.25-1.85 (2H, м, CH_2 в Et), 1.16 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, 4-CH_3), 0.69 (3H, т, ^3J = 7.5 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H *ЯМР* (4*R**, 5*S**,6*R**)-**29h** (26%): 6.54 (1H, м, $N_{(1)}H$), 6.34 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 3.71 (1H, м, ^3J = 6.4, ^3J = 1.0, ^3J = 3.0 Гц, 4-H), 3.47 (1H, м, ^3J = ^3J = 3.0, ^4J ~ ^4J ~ 1.2 Гц, 5-H), 3.08-3.19 (1H, м, 6-H от двух минорных изомеров), 1.19 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, 4-CH_3), 0.79 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{1}H ЯМР (4*R**,5*R**,6*S**)-**29h** (17%): 6.44 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 6.33 (1H, ушир. с, $N_{(3)}H$), 3.24 (1H, д.кв, ^3J = 9.9, ^3J = 6.3 Гц, 4-H), 2.75 (1H, м, ^3J = ^3J = 9.9 Гц, 5-H), 1.26 (3H, д, ^3J = 6.3 Гц, 4-CH_3), 0.76 (3H, т, ^3J = 7.5 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР смеси: 155.4, 155.0 (C2), 137.0, 135.1 (C), 130.3, 129.9, 129.1, 129.0 (2CH), 126.4, 126.0 (C), 57.3, 56.0 (C5), 51.8, 49.2 (C6), 50.8, 45.0 (C4), 28.9, 25.1 (CH_2 в Et), 18.6, 18.3 (4-CH_3), 9.7, 9.7 (CH_3 в Et). Найдено, %: C, 60.91; H, 8.33; N, 11.07 (после четвертой кристаллизации). $C_{13}H_{18}N_2OS \cdot 0.33H_2O$. Вычислено, %: C, 60.92; H, 7.34; N, 10.93.

(4*R,5*R**,6*S**)-5-Меркапто-4-метил-6-фенилгексагидропиримидин-2-он (30).**

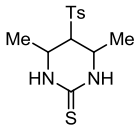


Раствор пиримидина (4*R**,5*R**,6*S**)-**29a** (0.357 г, 1.04 ммоль) в CF_3COOH (10 мл) кипятят при перемешивании в течение 6 ч 20 мин, растворитель отгоняют в вакууме.

Остаток растворяют в $CHCl_3$ (15 мл), раствор нейтрализуют насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, промывают водой, насыщенным водным раствором NaCl и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме. Остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (10 г), элюируя $CHCl_3$. Основную фракцию концентрируют, остаток растирают с эфиром до кристаллизации, полученную суспензию охлаждают до -10°C, осадок отфильтровывают, промывают холодным эфиром и получают (4*R**,5*R**,6*S**)-**30** (0.147 г, 63%).

Т.пл. 168.5-174°C. Спектр ^{1}H ЯМР: 7.26-7.38 (5H, м, ArH), 6.58 (2H, ушир.с, $N_{(3)}H$ и $N_{(3)}H$), 4.17 (1H, д, ^3J = 10.1, ^3J = 0 Гц, 6-H), 3.32 (1H, д.кв, ^3J = 9.8, ^3J = 6.2, ^3J = 0 Гц, 4-H), 2.64 (1H, ддд, ^3J = 10.1, ^3J = 9.8, ^3J = 7.9 Гц, 5-H), 2.25 (1H, д, ^3J = 7.9 Гц, S-H), 1.22 (3H, д, ^3J = 6.2 Гц, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.4 (C2), 141.1 (C), 128.11 (2CH), 128.05 (2CH), 127.8 (C), 62.4 (C6), 53.0 (C4), 46.5 (C5), 20.1 (4-Me). ИК спектр: 3406, 3320, 3188, 3062 (NH), 3032 ($CH_{аром}$), 2542 (SH), 1674 (амид-I), 1490 (амид-II), 764, 702 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.50; H, 6.85; N, 12.93. $C_{11}H_{14}N_2OS$. Вычислено, %: C, 59.43; H, 6.35; N, 12.60.

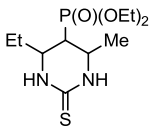
4,6-Диметил-5-тозилгексагидропиримидин-2-тион (31).



Соединение **31** (0.544 г, 78%) в виде одного изомера было получено из гидроксипиримидина **12a** (0.776 г, 2.47 ммоль), тонкоизмельченного $NaBH_4$ (0.757 г, 20.01 ммоль) и CF_3COOH (15 мл) в сухом ТГФ (5 мл) (20°C, 9 ч), согласно методике описанной для **29b**.

Т.пл. 287.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.29 (1H, дд, ^4J = 2.2, ^3J = 3.56 Гц, $N_{(1)}H$), 8.10 (1H, дд, ^4J = 2.2, ^3J = 3.6 Гц, $N_{(3)}H$), 7.79-7.86 (2H, м, ArH), 7.43-7.50 (2H, м, ArH), 3.79 (1H, дд, ^3J = 7.1, ^3J = 3.8 Гц, 5-H), 3.77 (1H, тдд, ^3J = 7.1, ^3J = 3.6, ^3J = 6.1 Гц, 4-H), 3.59 (1H, тдд, ^3J = 3.6, ^3J = 3.8, ^3J = 6.8 Гц, 6-H), 2.41 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.25 (3H, д, ^3J = 6.8 Гц, 6-Me), 1.11 (3H, д, ^3J = 6.1 Гц, 4-Me). Спектр ^{13}C ЯМР: 174.8 (C2), 144.7 (C) ,136.8 (C), 130.0 (2CH), 127.9 (2CH), 62.0 (C5), 45.0 (C4), 44.9 (C6), 21.1 (Me в Ts), 21.0 (6-Me), 17.4 (4-Me). ИК спектр (KBr): 3394, 3179 (NH), 3096 ($CH_{аром}$), 1594 ($CC_{аром}$), 1576, 1540 (тиоамид-II), 1315, 1146 (SO_2), 1241 (NH), 821 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 52.47; H, 6.27; N, 9.39. $C_{13}H_{18}N_2O_2S_2$. Вычислено, %: C, 52.32; H, 6.08; N, 9.39.

Диэтиловый эфир (4-метил-2-тиоксо-6-этилгексагидропиримидин-5-ил)фосфоновой кислоты (32).

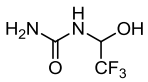


Соединение **32** (0.119 г, 64%) в виде одного изомера было получено из гидроксипиримидина **20a** (0.197 г, 0.63 ммоль), тонкоизмельченного $NaBH_4$ (0.146 г, 3.85 ммоль) и CF_3COOH (3.5 мл) в сухом ТГФ (4 мл) (20°C, 8 ч), согласно методике описанной для **29c**.

Т.пл. 166-168°C (EtOAc). Спектр ^{1}H ЯМР (600.13 МГц): 8.13 (1H, ушир.д, ^3J = 3.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.95 (1H, ушир.д, ^3J = 2.3 Гц, $N_{(1)}H$), 3.98-4.07 (4H, м, OCH_2), 3.59 (1H, м, $^3J_{H,P}$ = 19.3, ^3J = 6.7, ^3J = 4.3 Гц, 4-H), 3.53 (1H, м, $^3J_{H,P}$ = 8.9, ^3J = 7.0, ^3J = 5.3, ^3J = 5.3 Гц, 6-H), 2.22 (1H, ддд, $^2J_{H,P}$ = 19.9, ^3J = 7.0, ^3J = 4.3 Гц, 5-H), 1.67 (1H, м, ^2J = 14.1, ^3J = 7.3, ^3J = 5.3 Гц, 6-CH_A), 1.55 (1H, м, ^2J = 14.1, ^3J =

7.3, ^3J = 5.3 Гц, 6-CH_B), 1.24 (6H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 1.22 (3H, д, ^3J = 6.7 Гц, 4-CH_3), 0.83 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в 6-Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 175.2 (C=S), 61.4 ($J_{C,P}$ = 6.6 Гц, OCH_2), 61.2 ($J_{C,P}$ = 6.7 Гц, OCH_2), 50.0 (C6), 44.6 ($J_{C,P}$ = 1.6 Гц, C4), 35.2 ($J_{C,P}$ = 142.9 Гц, C5), 26.3 ($J_{C,P}$ = 6.5 Гц, CH_2 в 6-Et), 18.4 ($J_{C,P}$ = 1.9 Гц, 4-CH_3), 16.23 ($J_{C,P}$ = 5.9 Гц, CH_3 в OEt), 16.19 ($J_{C,P}$ = 5.9 Гц, CH_3 в OEt), 8.2 (CH_3 в 6-Et). Спектр ЯМР ^{31}P: 27.67. ИК спектр (KBr): 3434, 3183, 3107 (NH), 1579, 1564, 1544 (тиоамид-II), 1246 (P=O), 1210 (NH), 1046, 1020, 967 (P-O-C). Найдено, %: C, 44.81; H, 7.88; N, 9.37. $C_{11}H_{23}N_2O_3PS$. Вычислено, %: C, 44.89; H, 7.88; N, 9.52.

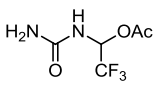
***N*-[(1-гидрокси-2,2,2-трифтор)этил]мочевина (33).**



К 75% водному раствору фторальгидрата (5.315 г, 34.35 моль) добавляют H_2O (3 мл) мочевину (8.250 г, 137.37 ммоль), полученный раствор оставляют при комнатной температуре на 68 ч и далее охлаждают при 5°C в течение 48 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, быстро промывают небольшими количествами ледяной H_2O, высушивают и получают **11** (4.078 г, 75%).

Т.пл. 143.5-145.5°C (H_2O) (Т.пл. литер. [20] 153-157°C). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.05 (1H, д, ^3J = 5.9 Гц, OH), 6.94 (1H, ушир.д, ^3J = 9.9 Гц, NH), 5.88 (2H, ушир.с, NH_2), 5.45 (1H, д.д.кв, ^3J = 9.9, ^3J = 6.0, ^3J = 5.9 Гц, CHN). Спектр ^{13}C ЯМР: 157.0 (C=O), 123.8 (кв, $^1J_{C,F}$= 282.6 Гц, CF_3), 71.1 (кв, $^2J_{C,F}$= 33.9 Гц, CHN). Спектр ^{19}F ЯМР: -83.2 (3F, д, $^3J_{CF3,CH}$ = 6.0 Гц, CF_3). ИК спектр: 3471 (с), 3358 (ушир.с), 3334 (с), 3230 (ушир.с) (OH, NH), 1654 (с) (амид-I), 1593 (с), 1565 (с) (амид-II), 1189 (с), 1148 (с) (CF), 1081 (с) (C-O). Найдено, %: C, 22.81; H, 2.95; N, 17.64. $C_3H_5F_3N_2O_2$. Вычислено, %: C, 22.79; H, 3.19; N, 17.72.

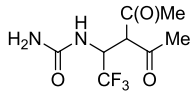
***N*-[(1-ацетокси-2,2,2-трифтор)этил]мочевина (34).**



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии мочевины **33** (1.353 г, 8.56 ммоль) в сухом пиридине (6 мл) прикапывают уксусный ангидрид (1.377 г, 13.49 ммоль). После окончания прикапывания ледяную баню удаляют и полученную реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Далее добавляют H_2O (4 мл) и растирают выпавшее масло до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, 3.6% водной HCl (10 мл), ледяной H_2O, высушивают и получают **34** (1.257 г, 73%).

Т.пл. 168.5-169°C (разл, MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.73 (1H, д, ^3J = 10.5 Гц, NH), 6.77 (1H, д.кв, ^3J = 10.5, ^3J = 5.9 Гц, CHN), 6.09 (2H, ушир.с, NH_2), 2.12 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 168.4 (C=O в OAc), 156.0 (NC=O), 122.4 (кв, $^1J_{C,F}$= 281.1 Гц, CF_3), 71.2 (кв, $^2J_{C,F}$= 35.6 Гц, CH), 20.3 (CH_3). Спектр ^{19}F ЯМР (282.41 МГц, DMSO-d_6): -81.4 (3F, д, $^3J_{CF3,CH}$ = 5.9 Гц, CF_3). ИК спектр: 3442 (с), 3321 (ср), 3265 (ушир.с), 3216 (пл), 3083 (ушир.ср) (NH), 1755 (с) (C=O в OAc), 1683 (с) (амид-I), 1620 (ср), 1562 (с) (амид-II), 1225 (с) (C-O), 1187 (с), 1163 (с) (CF), 1037 (с) (C-O). Найдено, %: C, 30.16; H, 3.47; N, 14.09. $C_5H_7F_3N_2O_3$. Вычислено, %: C, 30.01; H, 3.53; N, 14.00.

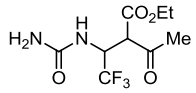
***N*-[(3-Ацетил-4-оксо-1,1,1-трифтор)пент-2-ил]мочевина (35a).**



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии NaH (0.057 г, 2.38 ммоль) в сухом MeCN (3 мл) прикапывают раствор ацетилацетона (0.238 г, 2.38 ммоль) в сухом MeCN (3 мл) и полученную массу перемешивают в течение 10 мин. Добавляют мочевину **34** (0.433 г, 2.16 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с H_2O (3 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, высушивают и получают **35a** (0.415 г, 80%).

Т.пл. 147.5-149°C (H_2O). Спектр ^{1}H ЯМР: 6.72 (1H, д, ^3J = 10.1 Гц, NH), 5.92 (2H, ушир.с, NH_2), 5.20 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.1, ^3J = 8.1, ^3J = 7.9 Гц, CHN), 4.41 (1H, д, ^3J = 7.9 Гц, CHC=O), 2.24 (3H, с, CH_3), 2.16 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 201.5 (C=O в Ac), 200.9 (C=O в Ac), 157.2 (NC=O), 125.1 (кв, $^1J_{C,F}$= 283.2 Гц, CF_3), 64.0 (CHC=O), 49.5 (кв, $^2J_{C,F}$= 30.4 Гц, CHN), 30.2 (CH_3 в Ac), 29.8 (CH_3 в Ac). Спектр ^{19}F ЯМР (282.41 МГц, ДМСО-d_6): -75.3 (3F, д, $^3J_{CF3,CH}$ = 8.1 Гц, CF_3). ИК спектр: 3469 (с), 3364 (ср), 3327 (с), 3213 (ср) (NH), 1731 (с), 1702 (ср) (C=O в Ac), 1677 (с) (амид-I), 1610 (ср), 1560 (с) (амид-II), 1184 (с), 1132 (с) (CF). Найдено, %: C, 40.17; H, 4.63; N, 11.59. $C_8H_{11}F_3N_2O_3$. Вычислено, %: C, 40.01; H, 4.62; N, 11.66.

***N*-[(4-Оксо-1,1,1-трифтор-3-этоксикарбонил)пент-2-ил]мочевина (35b).**

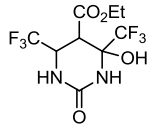


Соединение **35b** (0.542 г, 79%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 58:42 было получено из ацетоуксусного эфира (0.365 г, 2.81 ммоль), NaH (0.067 г, 2.78 моль) и мочевины **34** (0.507 г, 2.53 ммоль) в сухом MeCN (14 мл) (20°C, 7 ч), согласно методике, описанной для **35a**. Аналитически чистый образец в виде смеси (95:5, соответственно) мочевины **35b** (два изомера, 58:42) и гидроксипиримидина **36b** (один изомер) получают кристаллизацией из H_2O.

Т.пл. 102.5-105.5°C (H_2O). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера **35b**: 6.63 (1H, д, ^3J = 10.2 Гц, NH), 6.04 (2H, ушир.с, NH_2), 5.24 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.2, ^3J = 8.1, ^3J = 5.9 Гц, CHN), 4.15 (1H, д, ^3J = 5.9 Гц, CHC=O), 4.08-4.24 (2H, м, OCH_2 сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера), 2.25 (3H, с, CH_3), 1.20 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера **35b**: 6.76 (1H, д, ^3J = 10.0 Гц, NH), 5.91 (2H, ушир.с, NH_2), 5.10 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.0, ^3J = 8.6, ^3J = 7.7 Гц, CHN), 4.08 (1H, д, ^3J = 8.6 Гц, CHC=O), 4.08-4.24 (2H, м, OCH_2), 2.22 (3H, с, CH_3), 1.19 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера **35b**: 199.7 (C=O в Ac), 166.8 (C=O в COOEt), 157.12 (NC=O), 124.9 (кв, $^1J_{C,F}$= 283.3 Гц, CF_3), 61.4 (OCH_2), 57.25 (CHC=O), 49.0 (кв, $^2J_{C,F}$= 30.6 Гц, CHN), 28.6 (CH_3 в Ac), 13.8 (CH_3 в COOEt). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера **35b**: 199.8 (C=O в Ac), 166.0 (C=O в COOEt), 157.09 (NC=O), 125.0 (кв, $^1J_{C,F}$= 283.2 Гц, CF_3), 61.8 (OCH_2), 57.16 (CHC=O), 50.0 (кв, $^2J_{C,F}$= 30.4 Гц, CHN), 29.5 (CH_3 в Ac), 13.7 (CH_3 в COOEt). Спектр ^{19}F ЯМР главного изомера **35b** (282.41 МГц, ДМСО-d_6): -75.4 (3F, д, $^3J_{CF3,CH}$ = 8.1 Гц, CF_3). Спектр ^{19}F ЯМР минорного изомера **35b** (282.41 МГц, ДМСО-d_6): -75.6 (3F, д, $^3J_{CF3,CH}$ = 7.7 Гц, CF_3). Спектр ^{1}H ЯМР гидроксипиримидина **36b**: 7.37 (1H, ушир.д, ^4J = 1.7 Гц,

$N_{(3)}H$), 7.23 (1H, ушир.д.д, $N_{(1)}H$), 5.93 (1H, с, OH), 4.41 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.9, ^3J = 6.3, ^3J = 1.5 Гц, 6-H), 4.07-4.24 (2H, м, OCH_2), 2.73 (1H, д, ^3J = 10.9 Гц, 5-H), 1.41 (3H, с, 4-CH_3), 1.19 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt). ИК спектр: 3471 (с), 3370 (с), 3264 (ушир.с), 3232 (ср), 3207 (пл), 3091 (с) (NH), 1729 (с), 1712 (ср) (C=O в COOEt и Ac), 1669 (с) (амид-I), 1611 (ср), 1569 (с) (амид-II), 1307 (с), 1175 (с), 1130 (с), 1024 (ср) (CF, C-O). Найдено: C, 40.01; H, 4.69; N, 10.32. $C_9H_{13}F_3N_2O_4$. Вычислено, %: C, 40.01; H, 4.85; N, 10.37.

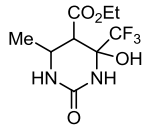
Этил 4-гидрокси-2-оксо-4,6-бис(трифторметил)гексагидропиримидин-5-карбоксилат (36c).



Пиримидин **36c** (0.500 г, 81%) в виде единственного изомера был получен из трифторацетоуксусного эфира (0.386 г, 2.09 ммоль), NaH (0.050 г, 2.09 ммоль) и мочевины **34** (0.382 г, 1.91 ммоль) в сухом MeCN (4 мл) (20°C, 7.5 ч) согласно методике, описанной для **35a**.

Т.пл. 143-147°C (H_2O). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.10 (1H, ушир.д, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(3)}H$), 7.81 (1H, ушир.дд, ^4J = 1.5, ^3J = 1.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.78 (1H, с, OH), 4.45 (1H, д.д.кв, ^3J = 11.2, ^3J = 6.0, ^3J = 1.0 Гц, 6-H), 4.05-4.20 (2H, м, OCH_2), 2.92 (1H, д, ^3J = 11.2 Гц, 5-H), 1.16 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 166.1 (C=O в COOEt), 153.0 (C2), 124.3 (кв, $^1J_{C,F}$= 282.2 Гц, 4-CF_3), 122.5 (кв, $^1J_{C,F}$= 288.1 Гц, 6-CF_3), 80.2 (кв, $^2J_{C,F}$= 31.2 Гц, C4), 61.5 (OCH_2), 52.0 (кв, $^2J_{C,F}$= 30.1 Гц, C6), 42.8 (C5), 13.5 (CH_3). Спектр ^{19}F ЯМР (282.41 МГц, ДМСО-d_6): -77.4 (3F, д, $^3J_{CF3,CH}$ = 6.0 Гц, 6-CF_3), -83.4 (3F, с, 4-CF_3). ИК спектр: 3450 (ушир.ср), 3365 (ушир.ср), 3315 (ушир.ср), 3231 (ушир.с), 3112 (ушир.с) (OH, NH), 1734 (с) (C=O в COOEt), 1700 (оч.с), 1678 (с) (амид-I), 1508 (с) (амид-II), 1265 (оч.с), 1208 (с), 1198 (с), 1181 (с), 1143 (с), 1130 (с) (CF, C-O). Найдено, %: C, 33.54; H, 2.87; N, 8.62. $C_9H_{10}F_6N_2O_4$. Вычислено, %: C, 33.35; H, 3.11; N, 8.64.

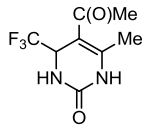
Этил 4-гидрокси-6-метил-2-оксо-4-(трифторметил)гексагидропиримидин-5-карбоксилат (36d).



Пиримидин **36d** (1.212 г, 76%) в виде единственного изомера был получен из трифторацетоуксусного эфира (1.198 г, 6.50 ммоль), NaH (0.156 г, 6.50 ммоль) и сульфона **4g** (1.434 г, 5.92 ммоль) в сухом MeCN (15 мл) (20°C, 6 ч), согласно методике, описанной для **15a**.

Т.пл. 165.5-167°C (разл., H_2O). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.44 (1H, ушир.д, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(3)}H$), 7.19 (1H, ушир.с, OH), 6.94 (1H, ушир.д, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(1)}H$), 4.03-4.17 (2H, м, OCH_2), 3.76 (1H, д.кв, ^3J = 11.3, ^3J = 6.3 Гц, 6-H), 2.53 (1H, д, ^3J = 11.3 Гц, 5-H), 1.16 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt), 1.05 (3H, д, ^3J = 6.3 Гц, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 169.0 (C=O в COOEt), 154.7 (C2), 124.2 (кв, $^1J_{C,F}$= 287.6 Гц, CF_3), 81.5 (кв, $^2J_{C,F}$= 30.6 Гц, C4), 61.7 (OCH_2), 51.2 (C6), 45.0 (C5), 19.6 (6-CH_3), 14.9 (CH_3 в COOEt). Спектр ^{19}F ЯМР (282.41 МГц, ДМСО-d_6): -83.9 (3F, с, CF_3). ИК-спектр: 3426 (ушир.с), 3348 (ушир.ср), 3218 (ушир.с), 3091 (ушир.с) (OH, NH), 1723 (с) (C=O в COOEt), 1692 (оч.с) (амид-I), 1502 (с) (амид-II), 1253 (с), 1199 (с), 1182 (с), 1159 (с), 1139 (с) (CF, C-O). Найдено, %: C, 40.42; H, 4.98; N, 10.59. $C_9H_{13}F_3N_2O_4$. Вычислено, %: C, 40.01; H, 4.85; N, 10.37.

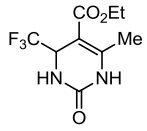
5-Ацетил-6-метил-4-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (37a).



Раствор соединения **35a** (0.360 г, 1.50 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.087 г, 0.46 ммоль) в MeCN (14 мл) кипятят при перемешивании в течение 1.5 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (5 мл) и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, высушивают и получают **37a** (0.258 г, 76%).

Т.пл. 227-232.5°C (*i*-PrOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.58 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 8.25 (1H, ушир.д, ^3J = 4.5 Гц, $N_{(3)}H$), 4.96 (1H, д.кв, ^3J = 7.5, ^3J = 4.5 Гц, 4-H), 2.28 (6H, с, 6-CH_3 и CH_3C=O). Спектр ^{13}C ЯМР: 193.4 (C=O в Ac), 152.0 (C6), 151.9 (C2), 125.4 (кв, $^1J_{C,F}$= 286.7 Гц, CF_3), 101.6 (C5), 51.4 (кв, $^2J_{C,F}$= 30.9 Гц, C4), 30.2 (CH_3 в Ac), 19.1 (6-CH_3). Спектр ^{19}F ЯМР (282.41 МГц, ДМСО-d_6): -80.6 (3F, д, $^3J_{CF3,CH}$ = 7.5 Гц, CF_3). ИК спектр: 3216 (ушир.с), 3125 (ушир.с) (NH), 1713 (оч.с) (амид-I и C=O в Ac), 1664 (C=C), 1597 (с) (амид-II), 1243 (оч.с), 1135 (с) (CF). Найдено, %: C, 43.39; H, 4.12; N, 12.23. $C_8H_9F_3N_2O_2$. Вычислено, %: C, 43.25; H, 4.08; N, 12.61.

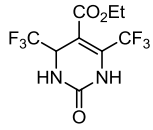
Этил 6-метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (37b).



Соединение **37b** (0.092 г, 80%) было получено из мочевины **35b** (0.109 г, 0.41 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.026 г, 0.14 ммоль) в MeCN (5 мл) (кипячение, 45 мин), согласно методике, описанной для **37a**.

Т.пл. 184-185°C (C_6H_6). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.63 (1H, ушир.д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 8.20 (1H, ушир.дд, ^3J = 4.6, ^3J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 4.77 (1H, д.кв, ^3J = 7.2, ^3J = 4.6 Гц, 4-H), 4.01-4.20 (2H, м, OCH_2), 2.26 (3H, с, 6-CH_3), 1.19 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 164.6 (C=O в COOEt), 153.2 (C6), 151.8 (C2), 125.2 (кв, $^1J_{C,F}$= 286.7 Гц, CF_3), 90.3 (C5), 59.7 (OCH_2), 51.8 (кв, $^2J_{C,F}$= 31.2 Гц, C4), 17.9 (6-CH_3), 14.1 (CH_3 в OEt). Спектр ^{19}F ЯМР (282.41 МГц, ДМСО-d_6): -81.0 (3F, д, $^3J_{CF3,CH}$ = 7.2 Гц, CF_3). ИК спектр: 3341 (ушир.с), 3226 (ушир.с), 3141 (ушир.с) (NH), 1727 (оч.с) (C=O в CO_2Et), 1692 (с) (амид-I), 1639 (C=C), 1234 (оч.с), 1177 (с) 1133 (оч.с), 1091 (с) (CF, C-O). Найдено, %: C, 42.70; H, 4.41; N, 11.03. $C_9H_{11}F_3N_2O_3$. Вычислено, %: C, 42.86; H, 4.40; N, 11.11.

Этил 2-оксо-4,6-бис(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (37c).

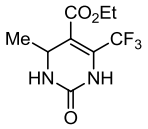


Соединение **37c** (0.699 г, 85%) было получено из пиримидина **36c** (0.267 г, 0.82 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.096 г, 0.51 ммоль) в *n*-ксилоле (4 мл) (кипячение с насадкой Дина-Старка, 8 ч), согласно методике, описанной для **37a**.

Т.пл. 165-165.5°C (MeOH-H_2O). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.34 (1H, ушир.с , $N_{(1)}H$), 8.56 (1H, ушир.д, ^3J = 4.4 Гц, $N_{(3)}H$), 4.97 (1H, д.кв.кв, ^3J = 7.1, ^3J = 4.4, ^5J = 1.0 Гц, 4-H), 4.11-4.27 (2H, м, OCH_2), 1.21 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 162.3 (кв, $^4J_{C,F}$= 0.8 Гц, C=O в COOEt), 150.9 (C2), 136.8 (кв, $^2J_{C,F}$= 36.2 Гц, C6), 124.4 (кв.кв, $^1J_{C,F}$= 286.4, $^5J_{C,F}$= 1.2 Гц, 4-CF_3), 119.0 (кв, $^1J_{C,F}$= 276.6 Гц, 6-CF_3), 98.1 (ушир.с, C5), 61.5 (OCH_2), 52.7 (кв, $^2J_{C,F}$= 32.1 Гц, C4), 13.6 (CH_3). Спектр ^{19}F ЯМР (282.41 МГц, ДМСО-d_6): -65.5 (3F, д, $^5J_{CF3,4\text{-}H}$ = 1.0 Гц, 6-CF_3), -80.4 (3F, д, $^3J_{CF3,CH}$ = 7.1 Гц, 4-CF_3). ИК спектр: 3236 (ушир.с), 3131 (ушир.с) (NH), 1724 (с) (C=O в COOEt), 1698 (оч.с) (амид-I и C=C), 1319 (с), 1272 (с), 1206 (с), 1197 (с), 1185 (с), 1153 (с) (CF, C-O). Найдено, %: C, 35.60; H,

2.43; N, 9.28. $C_9H_8F_6N_2O_3$. Вычислено, %: C, 35.31; H, 2.63; N, 9.15.

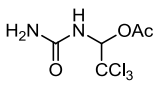
Этил 4-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (37d).



Соединение **37d** (0.406 г, 88%) было получено из пиримидина **36d** (0.493 г, 1.82 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.208 г, 1.09 ммоль) в *n*-ксилоле (3 мл) (кипячение с насадкой Дина-Старка, 10 ч), согласно методике, описанной для **37a**.

Т.пл. 129-130°C (H_2O). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.56 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 7.47 (1H, ушир.д, ^3J = 3.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.18 (1H, д.кв.кв, ^3J = 6.4, ^3J = 3.0, ^5J = 1.5 Гц, 4-H), 4.15 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 1.20 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 1.20 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 163.7 (кв, $^4J_{C,F}$= 0.9 Гц, C=O в COOEt), 151.8 (C2), 130.7 (кв, $^2J_{C,F}$= 35.3 Гц, C6), 119.5 (кв, $^1J_{C,F}$= 275.5 Гц, CF_3), 108.7 (кв, $^3J_{C,F}$= 2.6 Гц, C5), 61.0 (OCH_2), 47.3 (C4), 22.0 (4-CH_3), 13.7 (CH_3 в OEt). Спектр ^{19}F ЯМР (282.41 МГц, ДМСО-d_6): -66.0 (3F, д, $^5J_{CF3,4\text{-}H}$ = 1.5 Гц, CF_3). ИК-спектр: 3227 (ушир.с), 3110 (ушир.с) (NH), 1692 (ушир.оч.с) (C=O в COOEt, амид-I и C=C), 1311 (с), 1264 (с), 1201 (ушир.оч.с) (CF, C-O). Найдено, %: C, 42.75; H, 3.95; N, 11.06. $C_9H_{11}F_3N_2O_3$. Вычислено, %: C, 42.86; H, 4.40; N, 11.11.

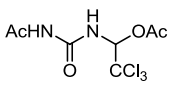
***N*-[(1-Ацетокси-2,2,2-трихлор)этил]мочевина (39).**



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой на магнитной мешалке суспензии мочевины **38** [21] (2.020 г, 9.74 ммоль) в сухом пиридине (4.5 мл) добавляют Ac_2O (1.511 г, 14.80 ммоль). Полученную реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч и отгоняют жидкости в вакууме. Остаток растирают с H_2O (20 мл) до кристаллизации, образовавшуюся суспензию охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, холодной HCl (3.6%, 15 мл), ледяной H_2O, высушивают и получают **39** (1.810 г, 75%). Аналитически чистый образец получают кристаллизацией из смеси EtOH-бензол (1:6 v/v).

Т.пл. 150.5-151.5°C (разл., EtOH-бензол). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.46 (1H, д, ^3J = 10.2 Гц, NH), 6.88 (1H, д, ^3J = 10.2 Гц, CH), 6.10 (2H, ушир.с, NH_2), 2.13 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 168.3 (C=O в Ac), 156.0 (C=O), 99.1 (CCl_3), 80.6 (NCH), 20.5 (CH_3). ИК спектр: 3473 (с), 3341 (с), 3211 (ср) (NH), 1734 (оч.с) (C=O в OAc), 1677 (оч.с) (амид-I), 1624 (с), 1525 (оч.с) (амид-II), 1249 (оч.с), 1201 (с), 1021 (с) (C-O). Найдено, %: C, 24.32; H, 2.37; N, 11.58. $C_5H_7Cl_3N_2O_3$. Вычислено, %: C, 24.07; H, 2.83; N, 11.23%.

***N*-[(1-Ацетокси-2,2,2-трихлор)этил]-*N'*-ацетилмочевина (40).**

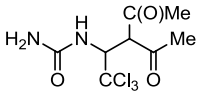


К перемешиваемой на магнитной мешалке смеси мочевины **38** (11.982 г, 57.8 ммоль) и Ac_2O (30.075 г, 294.6 ммоль) добавляют 3 капли конц. H_2SO_4, при этом происходит разогревание и растворение осадка. Образовавшийся раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **40** (13.248 г, 79%).

Т.пл. 165.5-166°C (разл., *i*-PrOH) [Т.пл. литер [371] 160°C (разл., EtOH-H_2O)]. Спектр ^{1}H ЯМР: 10.93 (1H, с, NH в NHAc), 9.67 (1H, д, ^3J = 10.0 Гц, NHC), 6.96 (1H, д, ^3J = 10.0 Гц, CH), 2.18 (3H,

с, CH_3 в OAc), 2.07 (3H, с, CH_3 в NAc). Спектр ^{13}C ЯМР: 173.7 (C=O в NHAc), 168.2 (C=O в OAc), 152.1 (NC=O), 97.9 (CCl_3), 79.0 (NCH), 23.7 (CH_3 в NHAc), 20.3 (CH_3 в OAc). ИК спектр: 3235 (с), 3137 (с) (NH), 1775 (оч.с), 1723 (пл), 1718 (с), 1693 (оч.с) [C=O в OAc, C=O в C(O)-NH-C(O)-NH], 1541 (с), 1510 (ср) (амид-II), 1258 (с), 1206 (с), 1026 (с) (C-O).

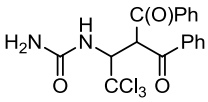
***N*-[(3-Ацетил-4-оксо-1,1,1-трихлор)пент-2-ил]мочевина (42a).**



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой на магнитной мешалке суспензии NaH (0.296 г, 12.33 ммоль) в сухом MeCN (13.5 мл) в течение 2 мин прикапывают раствор ацетилацетона (1.244 г, 12.43 ммоль) в сухом MeCN (9 мл). Через 15 мин к образовавшейся суспензии добавляют мочевину **39** (3.079 г, 12.34 ммоль). Полученную реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч 20 мин, растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию выдерживают в водяной бане при 35°C (температура бани) в течение 30 мин и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, холодным эфиром (3 × 10 мл), высушивают и получают **42a** (2.498 г, 70%).

Т.пл. >300°C (разл., AcOEt). Спектр ^1H ЯМР: 6.80 (1H, д, ^3J = 10.6 Гц, NH), 5.97 (2H, ушир.с, NH_2), 5.58 (1H, дд, ^3J = 10.6, ^3J = 7.5 Гц, CHN), 4.37 (1H, д, ^3J = 7.5 Гц, CHC=O), 2.24 (3H, с, CH_3), 2.13 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 200.7, 200.6 (C=O в Ac), 157.1 (NC=O), 102.7 (CCl_3), 68.0 (CH в $CHAc_2$), 61.9 (CHN), 30.2, 29.4 (CH_3). ИК спектр: 3476 (ср), 3372 (ср), 3214 (с), 3087 (с) (NH), 1720 (с) (C=O в Ac), 1685 (с) (амид-I), 1618 (с) (амид-II). Найдено, %: C, 33.25; H, 3.45; N, 9.33. $C_8H_{11}Cl_3N_2O_3$. Вычислено, %: C, 33.19; H, 3.83; N, 9.68.

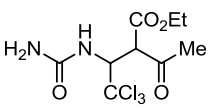
***N*-[(3-Бензоил-4-оксо-4-фенил-1,1,1-трихлорметил)бут-2-ил]мочевина (42b).**



Соединение **42b** (2.645 г, 89%) было получено из NaH (0.173 г, 7.21 ммоль), дибензоилметана (1.618 г, 7.21 ммоль) и мочевины **39** (1.792 г, 7.18 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) (20°C, 4 ч 20 мин) согласно методике, описанной для **42a**.

Т.пл. 122.5-125.5°C (разл., ацетон-H_2O, 1:1 v/v). Спектр ^1H ЯМР: 7.95-8.04 (4H, м, ArH), 7.62-7.71 (2H, м, ArH), 7.48-7.58 (4H, м, ArH), 6.74 (1H, д, ^3J = 10.5 Гц, NH), 6.10 (1H, д, ^3J = 6.4 Гц, CHC=O), 6.01 (1H, дд, ^3J = 10.5, ^3J = 6.4 Гц, CHN), 5.89 (2H, ушир.с, NH_2). Спектр ^{13}C ЯМР: 192.6, 192.0 (C=O в Bz), 156.9 (NC=O), 135.9, 135.1 (C), 134.2 (C), 134.10 (C), 129.3 (2CH), 129.2 (2CH), 128.8 (2CH), 128.4 (2CH), 103.1 (CCl_3), 62.5 (CHN), 56.4 (CH в $CHBz_2$). ИК спектр: 3466 (с), 3357 (с), 3199 (с) (NH), 1700 (оч.с) (C=O в Bz), 1675 (с) (амид-I), 1595 (ср) ($CC_{аром}$), 1555 (с), 1523 (с) (амид-II), 761 (с), 690 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 52.06; H, 3.52; N, 6.41. $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O_3$. Вычислено, %: C, 52.26; H, 3.66; N, 6.77.

***N*-[(4-Оксо-1,1,1-трихлор-3-этоксикарбонил)пент-2-ил]мочевина (42c).**

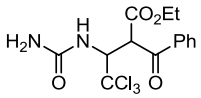


Соединение **42c** (2.827 г, 86%) в виде смеси двух изомеров (57:43) было получено из NaH (0.272 г, 11.33 ммоль), ацетоуксусного эфира (1.487 г, 11.43

ммоль) и мочевины **39** (2.572 г, 10.31 ммоль) в сухом MeCN (20 мл) (20°C, 4 ч) согласно методике, описанной для **42a**.

Т.пл. 169.5-170°C (разл., AcOEt) (скорость нагревания 1°C/4-11 с) и >250°C (разл. без плавления) (скорость нагревания 1°C/ >25 с). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 6.71 (1H, д, ^3J = 10.5 Гц, NH), 6.07 (2H, ушир.с, NH_2), 5.53 (1H, дд, ^3J = 10.5, ^3J = 5.1 Гц, CHN), 4.26 (1H, д, ^3J = 5.1 Гц, CHC=O), 4.06-4.23 (2H, м, OCH_2), 2.27 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.21 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 6.84 (1H, д, ^3J = 10.6 Гц, NH), 5.98 (2H, ушир.с, NH_2), 5.53 (1H, дд, ^3J = 10.6, ^3J = 8.2 Гц, CHN), 3.93 (1H, д, ^3J = 8.2 Гц, CHC=O), 2.17 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.19 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 199.1 (C=O в Ac), 166.6 (C=O в COOEt), 156.9 (NC=O), 102.7 (CCl_3), 61.6 (OCH_2), 61.4 (CHN), 60.0 (CH в CHAc), 28.9 (CH_3 в Ac), 13.75 (CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 199.3 (C=O в Ac), 167.1 (C=O в COOEt), 157.0 (NC=O), 102.4 (CCl_3), 62.3 (CHN), 62.0 (OCH_2), 61.1 (CH в CHAc), 28.7 (CH_3 в Ac), 13.73 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3465 (с), 3354 (с), 3281 (с), 3206 (с) (NH), 1711 (оч.с) (C=O в Ac и COOEt), 1663 (оч.с) (амид-I), 1622 (с), 1597 (с), 1546 (оч.с) (амид-II), 1231 (оч.с), 1162 (с), 1025 (с) (C-O). Найдено, %: C, 33.85; H, 3.71; N, 8.53. $C_9H_{13}Cl_3N_2O_4$. Вычислено, %: C, 33.83; H, 4.10; N, 8.77.

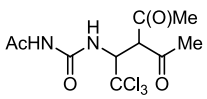
***N*-[(4-Оксо-4-фенил-1,1,1-трихлор-3-этоксикарбонил)бут-2-ил]мочевина (42d).**



Соединение **42d** (1.913 г, 95%) в виде смеси двух изомеров (72:28) было получено из NaH (0.139 г, 5.79 ммоль), бензоилуксусного эфира (1.122 г, 5.84 ммоль) и мочевины **39** (1.323 г, 5.30 ммоль) в сухом MeCN (10 мл) (20°C, 2 ч 40 мин) согласно методике, описанной для **42a**.

Т.пл. 82.5-85°C (EtOH-H_2O, 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.54-8.02 (5H, м, ArH), 6.83 (1H, д, ^3J = 10.7 Гц, NH), 6.03 (2H, ушир.с, NH_2), 5.87 (1H, дд, ^3J = 10.7, ^3J = 6.7 Гц, CHN), 4.97 (1H, д, ^3J = 6.7 Гц, CHC=O), 3.95-4.17 (2H, м, OCH_2), 1.10 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 6.81 (1H, д, ^3J = 10.2 Гц, NH), 5.94 (2H, ушир.с, NH_2), 5.65 (1H, дд, ^3J = 10.2, ^3J = 6.1 Гц, CHN), 1.05 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 190.5 (C=O в Bz), 165.9 (C=O в COOEt), 156.86 (NC=O), 135.0 (C), 134.4 (C), 129.4 (2CH), 128.3 (2CH), 102.7 (CCl_3), 61.87 (OCH_2), 61.1 (CHN), 56.3 (CHBz), 13.69 (CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 192.9 (C=O в Bz), 167.0 (C=O в COOEt), 156.92 (NC=O), 136.3 (C), 134.2 (C), 129.1 (2CH), 128.6 (2CH), 102.9 (CCl_3), 63.6 (CHN), 61.9 (OCH_2), 53.2 (CHBz), 13.67 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3442 (с), 3383 (с), 3196 (с) (NH), 1734 (с) (C=O в COOEt), 1670 (оч.с) (амид-I и C=O в Bz), 1596 (ср) ($CC_{аром}$), 1511 (с) (амид-II), 1223 (с), 1169 (с), 1023 (с) (C-O), 728 (с), 687 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 44.02; H, 3.75; N, 7.46. $C_{14}H_{15}Cl_3N_2O_4$. Вычислено, %: C, 44.06; H, 3.96; N, 7.34.

***N*-Ацетил-*N′*-[(3-ацетил-4-оксо-1,1,1-трихлор)пент-2-ил]мочевина (42e).**

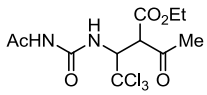


Соединение **42e** (1.913 г, 95%) было получено из NaH (0.161 г, 6.71 ммоль),

ацетилацетона (0.690 г, 6.89 ммоль) и мочевины **40** (1.956 г, 6.71 ммоль) в сухом MeCN (8 мл) (20°C, 4 ч 25 мин) согласно методике, описанной для **42a**.

Т.пл. 162.5-164°C (BuOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.72 (1H, с, NH в NHAc), 9.41 (1H, д, ^3J = 10.5 Гц, NHCH), 5.66 (1H, дд, ^3J = 10.5, ^3J = 6.2 Гц, CHN), 4.67 (1H, д, ^3J = 6.2 Гц, CHC=O), 2.26 (3H, с, CH_3 в $CHAc_2$), 2.25 (3H, с, CH_3 в $CHAc_2$), 2.04 (3H, с, CH_3 в NAc). Спектр ^{13}C ЯМР: 201.2, 199.9 (C=O в $CHAc_2$), 173.1 (C=O в NHAc), 152.2 (NC=O), 101.3 (CCl_3), 65.8 (CH в $CHAc_2$), 61.6 (CHN), 31.3, 29.9 (CH_3 в $CHAc_2$), 23.6 (CH_3 в NHAc). ИК спектр: 3240 (с), 3127 (с) (NH), 1734 (с), 1710 (с) (C=O в Ac), 1690 (оч.с) (амид-I), 1529 (оч.с), 1501 (с) (амид-II). Найдено, %: C, 36.35; H, 3.73; N, 8.34. $C_{10}H_{13}Cl_3N_2O_4$. Вычислено, %: C, 36.22; H, 3.95; N, 8.45.

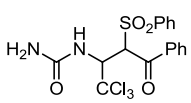
***N*-Ацетил-*N´*-[(4-оксо-1,1,1-трихлор-3-этоксикарбонил)пент-2-ил]мочевина (42f).**



Соединение **42f** (1.258 г, 69%) в виде смеси двух изомеров (75:25) было получено из NaH (0.134 г, 5.57 ммоль), ацетоуксусного эфира (0.738 г, 5.67 ммоль) и мочевины **40** (1.475 г, 5.06 ммоль) в сухом MeCN (16 мл) (20°C, 4 ч 15 мин) согласно методике, описанной для **42a**.

Т.пл. 123-129°C (EtOH-H_2O, 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 10.72 (1H, с, NHAc), 9.55 (1H, д, ^3J = 10.3 Гц, NHCH), 5.64 (1H, дд, ^3J = 10.3, ^3J = 4.5 Гц, CHN), 4.44 (1H, д, ^3J = 4.5 Гц, CHC=O), 4.06-4.24 (2H, м, OCH_2), 2.26 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.03 (3H, с, CH_3 в NAc), 1.21 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 10.74 (1H, с, NHAc), 9.50 (1H, д, ^3J = 10.3 Гц, NHCH), 5.57 (1H, дд, ^3J = 10.3, ^3J = 6.1 Гц, CHN), 4.38 (1H, д, ^3J = 6.1 Гц, CHC=O), 2.26 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.04 (3H, с, CH_3 в NAc), 1.19 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в OEt), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 198.6 (C=O в Ac), 172.98 (C=O в NHAc), 166.6 (C=O в COOEt), 152.9 (NC=O), 101.3 (CCl_3), 62.0 (OCH_2), 60.8 (CHN), 59.2 (CHAc), 28.8 (CH_3 в Ac), 23.58 (CH_3 в NHAc), 13.6 (CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 200.4 (C=O в Ac), 172.99 (C=O в NHAc), 166.7 (C=O в COOEt), 153.0 (NC=O), 101.1 (CCl_3), 62.6 (CHN), 62.1 (OCH_2), 58.1 (CHAc), 31.0 (CH_3 в Ac), 23.62 (CH_3 в NHAc), 13.8 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3258 (с), 3200 (ср) (NH), 1748 (с), 1727 (оч.с) (C=O в COOEt и Ac), 1673 (с) (амид-I), 1535 (с), 1501 (с) (амид-II), 1213 (с), 1147 (с), 1033 (с) (C-O). Найдено, %: C, 36.47; H, 3.91; N, 7.85. $C_{11}H_{15}Cl_3N_2O_5$. Вычислено, %: C, 36.54; H, 4.18; N, 7.75.

***N*-[(4-Оксо-4-фенил-3-фенилсульфонил-1,1,1-трихлор)бут-2-ил]мочевина (42g).**

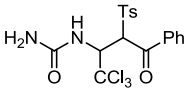


Соединение **42g** (3.602 г, 88%) в виде смеси (*R**,*S**)- и (*R**,*R**)-изомеров (95:5) было получено из NaH (0.218 г, 9.09 ммоль), фенилсульфонилацетофенона (2.361 г, 9.07 ммоль) и мочевины **39** (2.266 г, 9.08 ммоль) в сухом MeCN (21 мл) (20°C, 4 ч 15 мин) согласно методике, описанной для **42a**. При проведении реакции в сухом ТГФ (20°C, 4.5 ч) продукт **42g** был выделен в виде смеси (*R**,*S**)- и (*R**,*R**)-изомеров (88:12) с выходом 76%.

Т.пл. 172.5-173°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (*R**,*S**)-**42g**: 8.00-8.06 (2H, м, ArH), 7.86-7.92 (2H, м, ArH), 7.69-7.81 (2H, м, ArH), 7.55-7.66 (4H, м, ArH), 6.89 (1H, д, ^3J = 9.6 Гц, NH), 6.29 (2H, ушир.с, NH_2), 6.13 (1H, д, ^3J = 1.7 Гц, $CHSO_2$), 5.53 (1H, дд, ^3J = 9.6, ^3J = 1.7 Гц, $CHCCl_3$). Спектр

^{1}H ЯМР (*R**,*R**)-**42g**: 6.86 (1H, д, ^3J = 10.6 Гц, NH), 6.17 (2H, ушир.с, NH_2), 5.85 (1H, д, ^3J = 8.8 Гц, $CHSO_2$), 5.75 (1H, дд, ^3J = 10.6, ^3J = 8.8 Гц, $CHCCl_3$), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР (*R**,*S**)-**42g**: 191.8 (C=O в PhC=O), 157.2 (NC=O), 137.0 (C), 136.1 (C), 135.0 (C), 134.7 (C), 129.5 (2CH), 129.3 (2CH), 129.2 (2CH), 128.9 (2CH), 102.3 (CCl_3), 64.4 и 63.5 ($NCHCHSO_2$). ИК спектр: 3503 (с), 3470 (с), 3383 (ушир.с), 3337 (с), 3192 (ср) (NH), 1711 (с), 1679 (оч.с), 1662 (с) (амид-I и C=O в Bz), 1605 (с) ($CC_{аром}$), 1535 (с) (амид-II), 1496 (с) ($CC_{аром}$), 1338 (с), 1154 (с) (SO_2), 751 (оч.с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 45.31; H, 3.34; N, 6.21. $C_{17}H_{15}Cl_3N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 45.40; H, 3.36; N, 6.23.

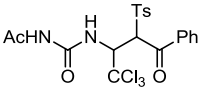
***N*-[(4-Оксо-3-тозил-4-фенил-1,1,1-трихлор)бут-2-ил]мочевина (42h).**



Соединение **42h** (2.696 г, 85%) в виде смеси (*R**,*S**)- и (*R**,*R**)-изомеров (91:9) было получено из NaH (0.164 г, 6.84 ммоль), тозилацетофенона (1.877 г, 6.84 ммоль) и мочевины **39** (1.714 г, 6.87 ммоль) в сухом MeCN (16 мл) (20°C, 4 ч 45 мин) согласно методике, описанной для **42a**.

Т.пл. 205-205.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (*R**,*S**)-**42h**: 7.99-8.05 (2H, м, ArH), 7.77 (2H, м, ArH), 7.70-7.77 (1H, м, ArH), 7.55-7.63 (2H, м, ArH), 7.43 (2H, м, ArH), 6.89 (1H, д, ^3J = 9.6 Гц, NH), 6.30 (2H, ушир.с, NH_2), 6.09 (1H, д, ^3J = 1.7 Гц, $CHSO_2$), 5.49 (1H, дд, ^3J = 9.6, ^3J = 1.7 Гц, $CHCCl_3$), 2.40 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР (*R**,*R**)-**42h**: 7.90-7.95 (2H, м, ArH), 7.26 (2H, м, ArH), 6.84 (1H, д, ^3J = 10.1 Гц, NH), 6.18 (2H, ушир.с, NH_2), 5.78 (1H, д, ^3J = 8.8 Гц, $CHSO_2$), 5.73 (1H, дд, ^3J = 10.1, ^3J = 8.8 Гц, $CHCCl_3$), 2.29 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР (*R**,*S**)-**42h**: 191.9 (C=O в PhC=O), 157.2 (NC=O), 145.8 (C), 137.1 (C), 134.6 (C), 133.3 (C), 129.8 (2CH), 129.5 (2CH), 129.2 (2CH), 128.9 (2CH), 102.4 (CCl_3), 64.4 и 63.5 ($NCHCHSO_2$), 21.2 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3437 (с), 3374 (ср), 3315 (ср), 3248 (сл), 3204 (ср) (NH), 1683 (оч.с) (амид-I и C=O в Bz), 1594 (ср) ($CC_{аром}$), 1494 (с) (амид-II), 1335 (ср), 1131 (ср) (SO_2), 803 (ср), 742 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 46.55; H, 4.04; N, 6.18. $C_{18}H_{17}Cl_3N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 46.62; H, 3.70; N, 6.04.

***N*-Ацетил-*N'*-[(4-оксо-3-тозил-4-фенил-1,1,1-трихлор)бут-2-ил]мочевина (42i).**

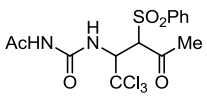


Соединение **42i** (3.745 г, 88%) в виде смеси (*R**,*S**)- и (*R**,*R**)-изомеров (97:3) было получено из NaH (0.202 г, 8.40 ммоль), тозилацетофенона (2.305 г, 8.40 ммоль) и мочевины **40** (2.453 г, 8.41 ммоль) в сухом MeCN (21 мл) (20°C, 7 ч 45 мин) согласно методике, описанной для **42a**.

Т.пл. 233-233.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (*R**,*S**)-**42i**: 10.64 (1H, ушир.с, NHAc), 9.90 (1H, ушир.д, ^3J = 9.5 Гц, NH), 8.02-8.07 (2H, м, C ArH), 7.70-7.76 (1H, м, ArH), 7.67 (2H, м, ArH), 7.54-7.61 (2H, м, ArH), 7.41 (2H, м, ArH), 6.17 (1H, д, ^3J = 1.8 Гц, $CHSO_2$), 5.59 (1H, дд, ^3J = 9.5, ^3J = 1.8 Гц, $CHCCl_3$), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.02 (3H, с, CH_3 в NHAc). Спектр ^{1}H ЯМР (*R**,*R**)-**42i**: 10.80 (1H, ушир.с, NHAc), 9.52 (1H, ушир.д, ^3J = 10.2 Гц, NH), 7.92-7.97 (2H, м, ArH), 7.24 (2H, м, ArH), 5.99 (1H, д, ^3J = 9.0 Гц, $CHSO_2$), 5.93 (1H, дд, ^3J = 10.2, ^3J = 9.0 Гц, $CHCCl_3$), 2.26 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.07 (3H, с, CH_3 в NHAc), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных

протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР (*R**,*S**)-**42i**: 191.3 (C=O в PhC=O), 171.9 (C=O в NHAc), 153.3 (NC=O), 146.1 (C), 136.9 (C), 134.7 (C), 132.9 (C), 129.8 (2CH), 129.3 (2CH), 129.1 (2CH), 129.0 (2CH), 100.7 (CCl_3), 63.6 и 63.5 ($NCHCHSO_2$), 21.2 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3437 (с), 3374 (ср), 3315 (ср), 3248 (сл), 3204 (ср) (NH), 1683 (оч.с) (амид-I и C=O в Bz), 1594 (ср) ($CC_{аром}$), 1494 (с) (амид-II), 1335 (ср), 1131 (ср) (SO_2), 803 (ср), 742 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 47.27; H, 3.84; N, 5.60. $C_{20}H_{19}Cl_3N_2O_5S$. Вычислено, %: C, 47.49; H, 3.79; N, 5.54.

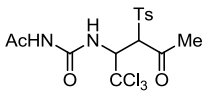
***N*-Ацетил-*N′*-[(4-оксо-3-фенилсульфонил-1,1,1-трихлор)пент-2-ил]мочевина (42j).**



Соединение **42j** (3.745 г, 85%) в виде смеси (*R**,*S**)- и (*R**,*R**)-изомеров (85:15) было получено из NaH (0.229 г, 9.56 ммоль), фенилсульфонилацетона (1.896 г, 9.56 ммоль) и мочевины **40** (2.789 г, 9.67 ммоль) в сухом MeCN (19 мл) (20°C, 3 ч 40 мин) согласно методике, описанной для **42a**.

Т.пл. 213.5-214°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (*R**,*S**)-**42j**: 10.58 (1H, ушир.с, NH), 9.73 (1H, ушир.д, ^3J = 9.5 Гц, NH), 7.61-7.91 (5H, м, ArH), 5.54 (1H, д, ^3J = 1.5 Гц, $CHSO_2$), 5.27 (1H, дд, ^3J = 9.5, ^3J = 1.5 Гц, $CHCCl_3$), 2.52 (3H, с, CH_3 в CHAc), 1.98 (3H, с, CH_3 в NHAc). Спектр ^{1}H ЯМР (*R**,*R**)-**42j**: 10.72 (1H, ушир.с, NH), 9.19 (1H, ушир.д, ^3J = 10.7 Гц, NH), 5.65 (1H, дд, ^3J = 10.7, ^3J = 8.8 Гц, $CHCCl_3$), 5.50 (1H, д, ^3J = 8.8 Гц, $CHSO_2$), 2.38 (3H, с, CH_3 в CHAc), 2.01 (3H, с, CH_3 в NHAc), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР (*R**,*S**)-**42j**: 199.9 (C=O в CHAc), 171.9 (C=O в NHAc), 153.4 (NC=O), 135.8 (C), 135.2 (C), 129.5 (2CH), 129.2 (2CH), 100.7 (CCl_3), 68.1 ($CHSO_2$), 63.3 (CHNH), 34.9 (CH_3 в CHAc), 23.5 (CH_3 в NHAc), 21.2 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3239 (ушир.с), 3139 (ушир.с), 3067 (ср) (NH), 1718 (с) (C=O в CH-Ac), 1694 (оч.с) (амид-I), 1583 (сл) ($CC_{аром}$), 1538 (оч.с) (амид-II), 1496 (ср) ($CC_{аром}$), 1316 (с), 1155 (оч.с) (SO_2), 743 (с), 682 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 39.44; H, 3.63; N, 6.59. $C_{14}H_{15}Cl_3N_2O_5S$. Вычислено, %: C, 39.13; H, 3.52; N, 6.52.

***N*-Ацетил-*N´*-[(4-оксо-3-тозил-1,1,1-трихлор)пент-2-ил]мочевина (42k).**

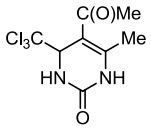


Соединение **42k** (2.250 г, 90%) в виде смеси (*R**,*S**)- и (*R**,*R**)-изомеров (86:14) было получено из NaH (0.136 г, 5.65 ммоль), тозилацетона (1.196 г, 5.63 ммоль) и мочевины **40** (1.746 г, 5.99 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) (20°C, 6.5 ч) согласно методике, описанной для **42a**. При проведении реакции в сухом MeCN (20°C, 4 ч 30 м) продукт **42k** был выделен в виде смеси (*R**,*S**)- и (*R**,*R**)-изомеров (85:15) с выходом 86%.

Т.пл. 224.5-225°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (*R**,*S**)-**42k**: 10.54 (1H, ушир.с, NH), 9.71 (1H, ушир.д, ^3J = 9.5 Гц, NH), 7.75 (2H, м, ArH), 7.48 (2H, м, ArH), 5.48 (1H, д, ^3J = 1.5 Гц, $CHSO_2$), 5.25 (1H, дд, ^3J = 9.5, ^3J = 1.5 Гц, $CHCCl_3$), 2.52 (3H, с, CH_3 в CHAc), 2.44 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.98 (3H, с, CH_3 в NAc). Спектр ^{1}H ЯМР (*R**,*R**)-**42k**: 10.70 (1H, ушир.с, NH), 9.21 (1H, ушир.д, ^3J = 10.8 Гц, NH), 7.69 (2H, м, ArH), 7.45 (2H, м, ArH), 5.63 (1H, дд, ^3J = 10.8, ^3J = 8.8 Гц, $CHCCl_3$), 5.41 (1H, д, ^3J = 8.8 Гц, $CHSO_2$), 2.41 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.37 (3H, с, CH_3 в CHAc), 2.02 (3H, с, CH_3 в NAc). Спектр ^{13}C ЯМР (*R**,*S**)-**42k**: 200.0 (C=O в CHAc), 171.8 (C=O в NHAc), 153.3 (NC=O), 146.0 (C), 133.0 (C), 129.8 (2CH), 129.2 (2CH), 100.7 (CCl_3), 68.1 ($CHSO_2$), 63.4 (CHNH), 34.8 (CH_3 в CHAc),

23.4 (CH_3 в NHAc), 21.2 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3229 (ушир.с), 3141 (ушир.с), 3064 (ср) (NH), 1719 (с) (C=O в CH-Ac), 1696 (с) (амид-I), 1602 (сл) ($CC_{аром}$), 1536 (с) (амид-II), 1496 (сл) ($CC_{аром}$), 1325 (с), 1155 (оч.с) (SO_2), 797 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 40.37; H, 3.95; N, 6.32. $C_{15}H_{17}Cl_3N_2O_5S$. Вычислено, %: C, 40.60; H, 3.86; N, 6.31.

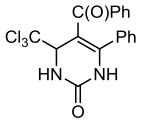
5-Ацетил-6-метил-4-(трихлорметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (44a).



Смесь соединения **42a** (2.377 г, 8.21 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.461 г, 2.42 ммоль) в MeCN (20 мл) кипятят при перемешивании на магнитной мешалке в течение 35 мин, далее растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **44a** (2.115 г, 95%).

Т.пл >300°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.66 (1H, д, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(1)}H$), 8.57 (1H, дд, ^3J = 4.7, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(3)}H$), 5.07 (1H, д, ^3J = 4.7 Гц, 4-H), 2.31 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.21 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 195.3 (C=O в Ac), 151.7 (C2), 149.3 (C6), 106.0 (CCl_3), 105.01 (C5), 66.0 (C4), 30.10 (CH_3 в Ac), 18.6 (6-CH_3). ИК спектр: 3206 (с), 3106 (с) (NH), 1710 (оч.с) (C=O в Ac), 1663 (с) (амид-I), 1601 (с) (C=C). Найдено, %: C, 35.51; H, 2.97; N, 10.51. $C_8H_9Cl_3N_2O_2$. Вычислено, %: C, 35.39; H, 3.34; N, 10.32.

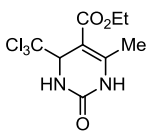
5-Бензоил-6-фенил-4-(трихлорметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (44b).



Соединение **44b** (2.291 г, 91%) было получено из мочевины **42b** (2.641 г, 6.38 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (1.213 г, 6.38 ммоль) в MeCN (18 мл) (кипячение, 2 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **44a**.

Т.пл. 222-223°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.77 (1H, с, $N_{(1)}H$), 8.68 (1H, д, ^3J = 4.5 Гц, $N_{(3)}H$), 7.41-7.46 (2H, м, ArH), 7.20-7.26 (2H, м, ArH), 7.03-7.15 (7H, м, ArH), 5.22 (1H, д, ^3J = 4.5 Гц, 4-H). Спектр ^{13}C ЯМР: 194.4 (C=O в Bz), 152.0 (C2), 149.1 (C6), 138.1 (C), 133.0 (C), 131.6 (C), 129.2 (C), 129.1 (2CH), 128.6 (2CH), 127.7 (2CH), 127.6 (2CH), 105.4 (CCl_3), 105.0 (C5), 67.7 (C4). ИК спектр: 3212 (с), 3134 (с) (NH), 1711 (оч.с), 1694 (пл) (амид-I и C=O в Bz), 1627 (с) (C=C), 1597 (ср), 1578 (ср), 1496 (ср) ($CC_{аром}$), 732 (с), 699 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 54.60; H, 3.12; N, 7.18. $C_{18}H_{13}Cl_3N_2O_2$. Вычислено, %: C, 54.64; H, 3.31; N, 7.08.

Этил 6-метил-2-оксо-4-(трихлорметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (44c).



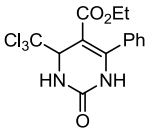
Метод A: Соединение **44c** (2.423 г, 93%) было получено из мочевины **42c** (2.749 г, 8.60 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.491 г, 2.58 ммоль) в MeCN (16 мл) (кипячение, 1 ч) согласно методике, описанной для **44a**.

Метод B: Соединение **44c** (0.335 г, 77%) было получено из ацетилмочевины **42f** (0.524 г, 1.45 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.557 г, 2.93 ммоль) в EtOH (5 мл) (кипячение, 3 ч) согласно методике, описанной для **44a**.

Т.пл. 257.5-258°C (разл., толуол) (скорость нагревания 1°C/12-32 с) и Т.пл. >258°C (разл. без

плавления) (скорость нагревания 1°C/ >58 с). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.74 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 8.54 (1H, дд, ^3J = 4.8, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 4.91 (1H, д, ^3J = 4.8 Гц, 4-H), 4.12 (1H, д.кв, ^2J = 10.8, ^3J = 7.1 Гц, OCH_A), 4.10 (1H, д.кв, ^2J = 10.8, ^3J = 7.1 Гц, OCH_B), 2.23 (3H, с, 6-CH_3), 1.20 (3H, т, ^3J = ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.6 (C=O в CO_2Et), 151.8 (C2), 151.4 (C6), 105.7 (CCl_3), 94.1 (C5), 66.0 (C4), 59.8 (OCH_2), 17.8 (6-CH_3), 14.2 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3225 (с), 3108 (с) (NH), 1726 (с) (C=O в CO_2Et), 1709 (с) (амид-I), 1644 (с) (C=C), 1229 (с), 1098 (с) (C-O). Найдено, %: C, 35.59; H, 2.95; N, 9.24. $C_9H_{11}Cl_3N_2O_3$. Вычислено, %: C, 35.85; H, 3.68; N, 9.29.

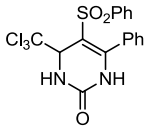
Этил 2-оксо-6-фенил-4-(трихлорметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (44d).



Соединение **44d** (0.918 г, 75%) было получено из мочевины **42d** (1.282 г, 3.36 ммоль) и TsOH·H_2O (1.920 г, 10.09 ммоль) в MeCN (10 мл) (кипячение, 14 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **44a**.

Т.пл. 201.5-210°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.89 (1H, ушир.д, ^4J = 1.2 Гц, $N_{(1)}H$), 8.65 (1H, дд, ^3J = 4.8, ^4J = 1.2 Гц, $N_{(3)}H$), 7.28-7.48 (5H, м, ArH), 5.03 (1H, д, ^3J = 4.8 Гц, 4-H), 3.81 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 0.81 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.1 (C=O в CO_2Et), 152.1 (C2), 151.5 (C6), 134.2 (C), 129.3 (C), 128.4 (2CH), 127.7 (2CH), 105.6 (CCl_3), 95.3 (C5), 66.1 (C4), 59.7 (OCH_2), 13.5 (CH_3). ИК спектр: 3272 (с), 3223 (с), 3112 (с) (NH), 1709 (с) (C=O в CO_2Et), 1674 (с) (амид-I), 1645 (с) (C=C), 1599 (ср) ($CC_{аром}$), 1254 (с), 1196 (с), 1106 (с) (C-O), 765 (с), 705 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 46.36; H, 3.55; N, 7.82. $C_{14}H_{13}Cl_3N_2O_3$. Вычислено, %: C, 46.24; H, 3.60; N, 7.70.

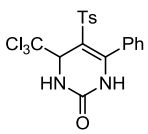
6-Фенил-5-фенилсульфонил-4-(трихлорметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (44e).



Раствор мочевины **42g** (3.038 г, 6.18 ммоль) и TsOH·H_2O (4.701 г, 24.72 ммоль) в BuOH (20 мл) кипятят при перемешивании в течение 31 ч и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и петролейным эфиром (20 мл), полученную смесь нейтрализуют $NaHCO_3$ до pH 8 и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, холодным эфиром (3 × 10 мл), высушивают и получают **44e** (1.832 г, 63%).

Т.пл. 278.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.36 (1H, с, $N_{(1)}H$), 9.05 (1H, д, ^3J = 5.2 Гц, $N_{(3)}H$), 7.39-7.47 (2H, м, ArH), 7.20-7.27 (2H, м, ArH), 7.04-7.09 (2H, м, ArH), 6.70-7.30 (4H, ушир.м, ArH), 5.28 (1H, д, ^3J = 5.2 Гц, 4-H). Спектр ^{13}C ЯМР: 154.1 (C2), 151.0 (C6), 142.5 (C), 132.3 (C), 131.2 (C), 130.6 (C), 130.2 (ушир., 2CH), 128.5 (2CH), 127.8 (ушир., 2CH), 126.3 (2CH), 104.8 (CCl_3), 104.6 (C5), 66.0 (C4). ИК спектр: 3288 (ср), 3234 (ср), 3129 (ср) (NH), 1711 (оч.с) (амид-I), 1612 (с) (C=C), 1294 (с), 1142 (с) (SO_2), 759 (с), 685 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 47.32; H, 3.30; N, 6.49. $C_{17}H_{13}Cl_3N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 47.30; H, 3.04; N, 6.49.

5-Тозил-6-фенил-4-(трихлорметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (44f).

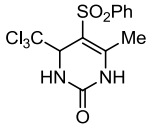


Метод А: Соединение **44f** (1.530 г, 75%) было получено из мочевины **42h** (2.328 г, 4.60 ммоль) и TsOH·H_2O (3.498 г, 18.39 ммоль) в BuOH (17 мл) (кипячение, 25 ч) согласно методике, описанной для **44e**.

Метод В: Соединение **44f** (3.183 г, 72%) было получено из ацетилмочевины **42i** (4.909 г, 9.70 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (7.386 г, 38.82 ммоль) в BuOH (30 мл) (кипячение, 18 ч) согласно методике, описанной для **44e**.

Т.пл. 234-234.5°C (разл., AcOEt). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.31 (1H, с, $N_{(1)}H$), 9.00 (1H, д, ^3J = 5.2 Гц, $N_{(3)}H$), 7.40-7.47 (1H, м, ArH), 7.18-7.31 (2H, ушир.м, ArH), 6.85-7.17 (2H, ушир.м, ArH), 7.03 (2H, м, ArH), 6.93 (2H, м, ArH), 5.27 (1H, д, ^3J = 5.2 Гц, 4-H), 2.28 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 153.9 (C2), 151.0 (C6), 142.5 (C), 139.8 (C), 131.1 (C), 130.7 (C), 130.1 (ушир., 2CH), 128.9 (2CH), 127.7 (ушир., 2CH), 126.3 (2CH), 104.9 (C5), 104.8 (CCl_3), 66.0 (C4), 20.9 (CH_3). ИК спектр: 3399 (с), 3293 (пл), 3239 (ушир.с), 3128 (с) (NH), 1712 (оч.с) (амид-I), 1612 (с) (C=C), 1597 (ср), 1494 (ср) ($CC_{аром}$), 1301 (с), 1145 (с) (SO_2), 821 (с), 763 (с), 695 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 48.47; H, 3.26; N, 6.26. $C_{18}H_{15}C_{13}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 48.50; H, 3.39; N, 6.29.

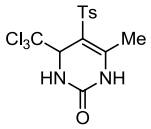
6-Метил-5-фенилсульфонил-4-(трихлорметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (44g).



Соединение **44g** (6.939 г, 93%) было получено из ацетилмочевины **42j** (8.558 г, 19.92 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (7.574 г, 39.82 ммоль) в BuOH (50 мл) (2 ч, кипячение) согласно методике, описанной для **44e**.

Т.пл. 251.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.21 (1H, с, $N_{(1)}H$), 8.93 (1H, д, ^3J = 5.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.58-7.71 (5H, м, ArH), 5.06 (1H, д, ^3J = 5.0 Гц, 4-H), 1.89 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 153.4 (C2), 151.2 (C6), 143.7 (C), 132.9 (C), 129.4 (2CH), 126.1 (2CH), 104.9 (CCl_3), 102.6 (C5), 66.3 (C4), 17.6 (6-CH_3). ИК спектр: 3284 (ушир.с), 3168 (ср) (NH), 3087 (сл), 3063 (сл) ($CH_{аром}$), 1718 (с), 1685 (с) (амид-I), 1618 (с) (C=C), 1289 (с), 1137 (с) (SO_2), 758 (с), 689 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 39.07; H, 2.94; N, 7.69. $C_{12}H_{11}Cl_3N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 38.99; H, 3.00; N 7.58.

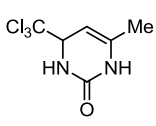
6-Метил-5-тозил-4-(трихлорметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (44h).



Соединение **44h** (2.346 г, 92%) было получено из ацетилмочевины **42k** (3.051 г, 6.79 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (2.619 г, 13.77 ммоль) в BuOH (26 мл) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для соединения **44e**.

Т.пл. 256-256.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.17 (1H, д, ^3J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 8.91 (1H, дд, ^3J = 5.0, ^3J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 7.66 (2H, м, ArH), 7.41 (2H, м, ArH), 5.04 (1H, д, ^3J = 5.0 Гц, 4-H), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.89 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 153.1 (C2), 151.3 (C6), 143.3 (C), 141.0 (C), 129.8 (2CH), 126.2 (2CH), 104.9 (CCl_3), 103.0 (C5), 66.3 (C4), 21.0 (CH_3 в Ts), 17.6 (6-CH_3). ИК спектр: 3222 (ушир.с), 3084 (ушир.с) (NH), 1726 (с) (амид-I), 1625 (с) (C=C), 1598 (сл), 1491 (сл) ($CC_{аром}$), 1293 (с), 1146 (с) (SO_2), 809 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 40.92; H, 3.51; N, 7.54. $C_{13}H_{13}Cl_3N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 40.70; H, 3.42; N, 7.30.

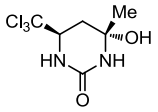
6-Метил-4-(трихлорметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (45).



Соединение **45** (0.200 г, 83%) было получено из пиримидина **46** (0.259 г, 1.05 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.033 г, 0.17 ммоль) в EtOH (8 мл) (кипячение, 1 ч) согласно методике, описанной для **44a**.

Т.пл. 201.5°C (разл., толуол). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.74 (1H, дд, ^4J = ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.68 (1H, ддд, ^3J = 3.8, ^4J = ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 4.71 (1H, дддд, ^3J = 4.6, ^4J = ^4J = 1.8, ^4J = 1.3 Гц, 5-H), 4.48 (1H, д.д.кв, ^3J = 4.6, ^3J = 3.8, ^5J = 1.0 Гц, 4-H), 1.78 (3H, дд, ^4J = 1.3, ^5J = 1.0 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 152.6 (C2), 139.0 (C6), 106.0 (CCl_3), 83.4 (C5), 67.2 (C4), 18.2 (CH_3). ИК спектр: 3218 (с), 3089 (с) (NH), 1714 (пл), 1696 (с), 1672 (пл) (амид-I и C=C). Найдено, %: C, 31.09; H, 2.79; N, 11.85. $C_6H_7Cl_3N_2O$. Вычислено, %: C, 31.40; H, 3.07; N, 12.21.

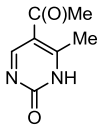
(4*R,6*S**)-4-Гидрокси-4-метил-6-(трихлорметил)гексагидропиримидин-2-он (46).**



К раствору KOH (0.072 г, 1.28 ммоль) в H_2O (3.5 мл) добавляют мочевину **42a** (0.231 г, 0.80 ммоль) и полученную суспензию перемешивают на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 2 ч. Суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **46** (0.144 г, 73%) в виде одного изомера.

Т.пл. 204.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.34 (1H, дд, ^4J = 1.6, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(3)}H$), 6.55 (1H, ддд, ^4J = 1.9, ^4J = 1.6, ^4J = 1.0 Гц, $N_{(1)}H$), 5.68 (1H, д, ^4J = 0.9 Гц, OH), 4.24 (1H, ддд, ^3J = 11.3, ^3J = 4.4, ^4J = 1.0 Гц, 6-H), 2.26 (1H, дддд, ^2J = 12.6, ^3J = 4.4, ^4J = 1.9, ^4J = 1.5 Гц, 5-He), 1.67 (1H, ддд, ^2J = 12.6, ^3J = 11.3, ^4J = 0.9 Гц, 5-Ha), 1.39 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 154.9 (C2), 102.1 (CCl_3), 77.2 (C4), 63.4 (C6), 37.3 (C5), 28.6 (CH_3). ИК спектр: 3274 (с), 3107 (с) (OH, NH), 1666 (оч.с) (амид-I), 1500 (с) (амид-II), 1131 (с) (C-O). Найдено, %: C, 29.25; H, 3.45; N, 10.96. $C_6H_9Cl_3N_2O_2$. Вычислено, %: C, 29.12; H, 3.67; N, 11.32.

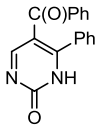
5-Ацетил-6-метил-1,2-дигидропиримидин-2-он (48a).



Суспензию NaH (0.147 г, 6.13 ммоль) и пиримидина **44a** (1.389 г, 5.12 ммоль) в сухом ТГФ (8.5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 9 ч, нейтрализуют конц. HCl (0.528 мл, 6.14 ммоль, w = 0.36), растворитель отгоняют в вакууме. Остаток высушивают в вакуумном эксикаторе над P_2O_5, экстрагируют кипящим EtOH (6 × 10 мл), растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с Et_2O до кристаллизации, полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают холодным Et_2O, высушивают и получают **48a** (0.561 г, 72%).

Т.пл. 215-217°C (разл., MeOH) (Т.пл. [342] 204-205°C). Спектр ^{1}H ЯМР: 12.36 (1H, ушир.с, NH), 8.83 (1H, с, 4-H), 2.50 (3H, с, 6-CH_3), 2.43 (3H, с, CH_3 в Ac). Спектр ^{13}C ЯМР: 194.5 (C=O в Ac), 169.1 (ушир., C6), 160.8 (ушир., C4), 154.5 (C2), 114.2 (C5), 28.4 (CH_3 в Ac), 22.2 (ушир., 4-CH_3).

5-Бензоил-6-фенил-1,2-дигидропиримидин-2-он (48b).

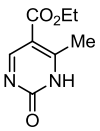


Суспензию NaH (0.038 г, 1.58 ммоль) и соединения **44b** (0.502 г , 1.27 ммоль) в сухом 1,2-диметоксиэтане (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, далее растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют H_2O (2 мл) и полученную суспензию нейтрализуют HCl (2%) до pH 7 (универсальный индикатор), охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, гексаном, высушивают и получают **48b**

(0.310 г, 88%).

Т.пл. 237.5-238°C (EtOH) [Т.пл. [345] 228°C (*i*-PrOH)]. Спектр ^{1}H ЯМР: 12.57 (1H, ушир.с, NH), 8.33 (1H, с, 4-H), 7.69-7.74 (2H, м, ArH), 7.49-7.56 (1H, м, ArH), 7.25-7.42 (7H, м, ArH). Спектр ^{13}C ЯМР: 192.4 (C=O в Bz), 171.19 (ушир., C6), 155.6 (C2), 152.1 (ушир., C4), 137.0 (C), 136.4 (ушир., C1 в 6-Ph), 133.2 (C), 130.5 (C), 129.6 (2CH), 128.6 (2CH), 128.5 (2CH), 128.2 (2CH), 115.7 (C5).

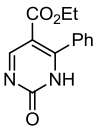
Этил 6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-карбоксилат (48c).



Соединение **48c** (0.720 г, 88%) было получено из NaH (0.129 г, 5.38 ммоль) и пиримидина **44c** (1.356 г, 4.50 ммоль) в ТГФ (8.5 мл) (20°C, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **48b**.

Т.пл. 250°C (разл., EtOH) [Т.пл. [341] 248-250°C (разл., H_2O)]. Спектр ^{1}H ЯМР: 12.46 (1H, ушир.с, NH), 8.74 (1H, с, 4-H), 4.22 (2H, кв, ^{3}J = 7.1 Гц, OCH_2), 2.53 (3H, с, 6-CH_3), 1.28 (3H, т, ^{3}J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 167.1 (ушир., C6), 163.5 (C=O в CO_2Et), 162.5 (ушир., C4), 155.7 (C2), 106.1 (C5), 60.5 (OCH_2), 20.7 (ушир., 6-CH_3), 14.1 (CH_3 в OEt).

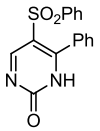
Этил 2-оксо-6-фенил-1,2-дигидропиримидин-5-карбоксилат (48d).



Суспензию NaH (0.071 г, 2.96 ммоль) и соединения **44d** (0.895 г, 2.46 ммоль) в сухом ТГФ (8.2 мл) перемешивают на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 2 ч, растворитель отгоняют в вакууме. Остаток высушивают в вакуумном эксикаторе над P_2O_5, экстрагируют кипящим EtOH (10 мл) и затем EtOH без кипячения (2 × 5 мл), далее растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растворяют в $CHCl_3$ (30 мл), добавляют крупный силикагель и кипятят в течение 5 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с петролейным эфиром до кристаллизации, осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром, высушивают и получают **48d** (0.419 г, 70%).

Т.пл. 124.5-125.5°C (EtOAc-гексан, 7:4 v/v) (Т.пл. [358] 130-132°C). Спектр ^{1}H ЯМР: 12.60 (1H, ушир.с, NH), 8.62 (1H, с, 4-H), 7.41-7.56 (5H, м, ArH), 4.03 (2H, кв, ^{3}J = 7.1 Гц, OCH_2), 1.00 (3H, т, ^{3}J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 170.7 (ушир., C6), 163.8 (C=O в COOEt), 155.3 (C2), 154.9 (ушир., C4), 136.5 (ушир., C1 в Ph), 130.1 (C), 128.3 (2CH), 127.8 (2CH), 107.4 (C5), 60.6 (OCH_2),

4-Фенил-5-фенилсульфонил-1,2-дигидропиримидин-2-он (48e).

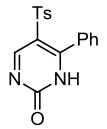


Соединение **48e** (0.406 г, 93%) было получено из NaH (0.037 г, 1.54 ммоль) и пиримидина **44e** (0.665 г, 1.40 ммоль) в MeCN (10 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **48b**.

Т.пл. 245.5-246.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 13.04 (1H, ушир.с, NH), 8.85 (1H, с, 6-H), 7.53-7.61 (1H, м, ArH), 7.40-7.47 (1H, м, ArH), 7.35-7.40 (4H, м, ArH), 7.25-7.31 (2H, м, ArH), 7.04-7.08 (2H, м, ArH). Спектр ^{13}C ЯМР: 170.7 (ушир., C4), 155.0 (C2), 154.5 (ушир., C6), 140.4 (C), 134.9 (ушир., C1 в 6-Ph), 133.4 (C), 129.9 (ушир., C4 в 4-Ph), 129.0 (2CH), 128.1 (ушир., C2 и C6 в 4-Ph), 127.5 (2CH), 127.1 (2CH), 117.2 (C5). ИК спектр: 3064 (ср), 2725 (ср), 2661 (ср), 2626 (ср) (NH), 1687 (оч.с) (амид-I), 1596 (оч.с) (C=C, C=N), 1517 (с) (амид-II), 1308 (с), 1147 (оч.с) (SO_2), 766 (с), 691

(с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.47; H, 3.85; N, 8.91. $C_{16}H_{12}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 61.53; H, 3.87; N, 8.97.

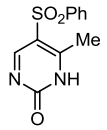
5-Тозил-4-фенил-1,2-дигидропиримидин-2-он (48f).



Соединение **48f** (0.353 г, 80%) было получено из NaH (0.037 г, 1.54 ммоль) и пиримидина **44f** (0.620 г, 1.36 ммоль) в MeCN (5 мл) (20°C, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **48b**.

Т.пл. 225.5-226°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 12.99 (1H, ушир.с, NH), 8.82 (1H, с, 6-H), 7.42-7.48 (1H, м, ArH), 7.27-7.33 (2H, м, ArH), 7.25 (2H, м, ArH), 7.19 (2H, м, ArH), 7.06-7.11 (2H, м, ArH), 2.32 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 170.2 (ушир., C4), 155.0 (C2), ~154.7 (ушир., C6), 144.0 (C), 137.6 (C), 134.8 (ушир., C1 в 6-Ph), 129.8 (ушир., C4 в 4-Ph), 129.4 (2CH), 128.1 (ушир., C2 и C6 в 4-Ph), 127.4 (ушир., C3 и C5 в 4-Ph), 127.2 (2CH), 117.6 (C5), 21.0 (CH_3). ИК спектр: 3157 (ушир.с), 3064 (ушир.с), 2730 (ушир.с), 2669 (ушир.с) (NH), 1700 (оч.с) (амид-I), 1657 (оч.с) (C=C), 1609 (оч.с) (C=N), 1514 (с) (амид-II), 1492 (ср) ($CC_{аром}$), 1315 (с), 1154 (оч.с) (SO_2), 816 (с), 768 (с), 698 (с) ($CH_{аром}$). ИК спектр (гексахлорбут-1,3-диен): 3158 (ушир.с), 3067 (оч.с), 3007 (ушир.с), 2951 (ушир.с), 2921 (с), 2866 (ушир.с), 2743 (ушир.с), 2673 (ушир.с) (NH). Найдено, %: C, 62.25; H, 4.44; N, 8.67. $C_{17}H_{14}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 62.56; H, 4.32; N, 8.58.

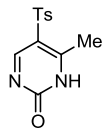
4-Метил-5-фенилсульфонил-1,2-дигидропиримидин-2-он (48g).



Соединение **48g** (0.618 г, 98%) было получено из NaH (0.074 г, 3.09 ммоль) и пиримидина **44g** (1.038 г, 2.81 ммоль) в MeCN (10 мл) (20°C, 3 ч 20 мин) согласно методике, описанной для **48b**.

Т.пл. 247°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 12.81 (1H, ушир.с, NH), 8.75 (1H, с, 6-H), 7.94-7.99 (2H, м, ArH), 7.70-7.76 (1H, м, ArH), 7.60-7.68 (2H, м, ArH), 2.33 (3H, с, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 167.4 (ушир., C4), 158.0 (ушир., C6), 155.1 (C2), 140.9 (C), 133.8 (C), 129.7 (2CH), 127.1 (2CH), 116.0 (C5), 21.0 (ушир., 4-CH_3). ИК спектр: 3164 (ср), 3083 (пл), 3064 (с), 2774 (ушир.с), 2687 (ушир.с), 2574 (ср) (NH), 1713 (оч.с) (амид-I), 1664 (с) (C=C, C=N), 1589 (с), 1578 (с) (амид-II), 1314 (с), 1165 (оч.с) (SO_2), 735 (с), 688 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 52.82; H, 4.12; N, 10.96. $C_{11}H_{10}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 52.79; H, 4.03; N, 11.19.

4-Метил-5-тозил-1,2-дигидропиримидин-2-он (48h).

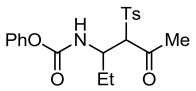


Соединение **48h** (0.901 г, 98%) было получено из NaH (0.092 г, 3.84 ммоль) и пиримидина **44h** (1.338 г, 3.49 ммоль) в MeCN (20 мл) (20°C, 1 ч 15 мин) согласно методике, описанной для **48b**.

Т.пл. 265-265.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 12.78 (1H, ушир.с, NH), 8.72 (1H, с, 6-H), 7.84 (2H, м, ArH), 7.44 (2H, м, ArH), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.32 (3H, с, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 167.3 (ушир., C4), 157.7 (ушир., C6), 155.3 (C2), 144.3 (C), 138.1 (C), 130.1 (2CH), 127.1 (2CH), 116.3 (C5), 21.0 (CH_3 в Ts), 21.0 (ушир., 4-CH_3). ИК спектр: 3090 (ср), 3064 (ср), 3022 (ср), 3006 (ср), 2746 (с), 2689 (с), 2646 (ср) (NH), 1708 (с), 1695 (оч.с) (амид-I), 1672 (с) (C=C), 1612 (с)

(C=N), 1545 (с) (амид-II), 1316 (с), 1156 (оч.с) (SO_2), 818 (с) ($CH_{аром}$). ИК спектр (гексахлорбут-1,3-диен): 3092 (ср), 3066 (ср), 3026 (ср), 3009 (сл), 2971 (ср), 2950 (ср), 2926 (ср), 2846 (ушир.оч.с), 2830 (с), 2755 (ушир.оч.с), 2693 (ушир.оч.с), 2649 (ср) (NH). Найдено, %: C, 54.44; H, 4.52; N, 10.39. $C_{12}H_{12}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 54.53; H, 4.58; N, 10.60.

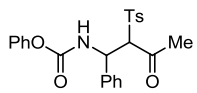
Фенил-*N*-[(5-оксо-4-тозил)гекс-3-ил]карбамат (51a).



Соединение **51a** (1.391 г, 90%) в виде смеси двух изомеров (54:46) было получено из NaH (0.097 г, 4.03 ммоль), тозилацетона (0.841 г, 3.96 ммоль) и фенилкарбамата **4o** (1.333 г, 3.99 ммоль) в сухом MeCN (10 мл) (20°C, 9 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **11d**.

Т.пл. 116.5-141.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.76-7.81 (3H, м, ArH и NH), 7.33-7.52 (4H, м, ArH), 7.16-7.25 (1H, м, ArH), 6.95-7.06 (2H, м, ArH), 4.83 (1H, д, ^3J = 9.7 Гц, CHTs), 3.95 (1H, м, ^3J = 10.4, ^3J = 9.7, ^3J = 8.7, ^3J = 3.3 Гц, CHEt), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.35 (3H, с, CH_3), 1.24-1.93 (2H, м, CH_2 в Et), 0.82 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 4.69 (1H, д, ^3J = 8.6 Гц, CHTs), 4.07 (1H, м, ^3J = 9.8, ^3J = 9.6 Гц, ^3J = 8.6, ^3J = 3.4, CHEt), 2.42 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.21 (3H, с, Me), 0.85 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР обоих изомеров: 199.8, 199.7 ($\underline{C}OCH_3$), 153.9, 153.5 (NHCO), 150.8, 150.7 (C), 145.4, 144.9 (C), 136.21, 135.16 (C), 130.0, 129.8 (2CH), 129.3, 129.2 (2CH), 128.8, 128.6 (C), 125.1, 125.0 (C), 121.6, 121.5 (2CH), 76.4, 76.0 (CHTs), 51.4, 51.3 (CHEt), 32.7, 31.7 ($\underline{C}H_3CO$), 26.0, 24.6 (CH_2 в Et), 21.14, 21.11 (CH_3 в Ts), 10.1, 9.8 (CH_3 в Et). ИК спектр (KBr): 3417, 3348 (NH), 3094, 6067, 3042 ($CH_{аром}$), 1735 (C=O), 1718 (амид-I), 1524 (амид-II), 1317, 1141 (SO_2), 819, 687 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.76; H, 6.00; N, 3.67. $C_{20}H_{23}NO_5S$. Вычислено, %: C, 61.68; H, 5.95; N, 3.59.

Фенил-*N*-[(3-оксо-2-тозил-1-фенил)бут-1-ил]карбамат (51b).

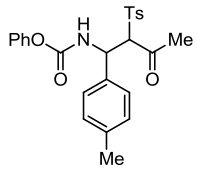


Соединение **51b** (3.849 г, 90%) в виде смеси двух изомеров (64:36) было получено из NaH (0.237 г, 9.86 ммоль), тозилацетона (2.085 г, 9.82 ммоль) и фенилкарбамата **4p** (3.749 г, 9.83 ммоль) в сухом MeCN (25 мл) (20°C, 7 ч) согласно методике, описанной для **11d**.

Т.пл. 188.5-191°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.31 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, NH), 7.80-7.85 (1H, м, ArH), 7.49-7.54 (1H, м, ArH), 7.14-7.41 (10H, м, ArH), 6.96-7.03 (2H, м, ArH), 5.28 (1H, д, ^3J = 11.3 Гц, $C\underline{H}SO_2$), 5.15 (1H, дд, ^3J = 11.3, ^3J = 9.3 Гц, $C\underline{H}Ph$), 2.43 (3H, с, Me в Ts), 1.98 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.42 (1H, д, ^3J = 9.1 Гц, NH), 5.24 (1H, дд, ^3J = 10.1, ^3J = 9.1 Гц, $C\underline{H}Ph$), 5.16 (1H, д, ^3J = 10.1 Гц, $C\underline{H}SO_2$), 2.42 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.34 (3H, с, Me), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР обоих изомеров: 198.9, 198.7 (CO), 153.1, 152.9 ($\underline{C}ONH$), 150.6 (C), 145.2, 144.6 (C), 138.6 (C), 135.8, 135.6 (C), 129.8, 129.51 129.3, 128.9, 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.92, 127.86 (2CH и C в Ar), 125.1 (C), 121.6, 121.5 (2CH), 76.2, 76.0 ($\underline{C}HSO_2$), 53.9 ($\underline{C}HPh$), 32.6 (Me), 21.2, 21.1 (CH_3 в Ts). ИК спектр (KBr): 3412, 3327 (NH), 3065, 3046, 3033 ($CH_{аром}$), 1717 (C=O), 1696 (амид-I), 1547 (амид-II), 1319, 1128 (SO_2), 816, 701 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 65.99; H, 5.32; N, 3.40.

$C_{24}H_{23}NO_5S$. Вычислено, %: C, 65.89; H, 5.29; N, 3.20.

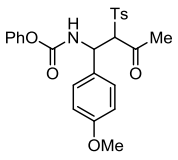
Фенил-*N*-{[1-(4-метилфенил)-3-оксо-2-тозил]бут-1-ил}карбамат (51c).



Соединение **51c** (4.246 г, 92%) в виде смеси двух изомеров (64:36) было получено из NaH (0.247 г, 10.29 ммоль), тозилацетона (2.181 г, 10.27 ммоль) и фенилкарбамата **4q** (4.103 г, 10.37 ммоль) в сухом MeCN (25 мл) (20°C, 7 ч 50 мин) согласно методике, описанной для **11d**.

Т.пл. 170.5-173.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.24 (1H, д, ^3J = 9.1 Гц, NH), 7.78-7.84 (1H, м, ArH), 7.48-7.54 (1H, м, ArH), 6.89-7.41 (11H, м, ArH), 5.25 (1H, д, ^3J = 11.3 Гц, $CHSO_2$), 5.11 (1H, дд, ^3J = 11.3, ^3J = 9.1 Гц, C<u>H</u>C_6H_4Me), 2.43 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.24 (3H, с, Me в 4-MeC_6H_4), 1.99 (3H, с, Me). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.37 (1H, д, ^3J = 8.7 Гц, NH), 5.19 (1H, дд, ^3J = 10.4, ^3J = 8.7 Гц, C<u>H</u>C_6H_4Me), 5.12 (1H, д, ^3J = 10.4 Гц, $CHSO_2$), 2.35 (3H, с, CH_3), 2.23 (3H, с, CH_3 в $C_6H_4CH_3$), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного диастереомера. Спектр ^{13}C ЯМР: 198.9, 198.6 (<u>C</u>OMe), 153.1. 152.8 (<u>C</u>ONH), 150.7, 150.6 (C), 145.1, 144.4 (C), 137.5 (C), 135.9, 135.7, 135.6, 134.4 (C), 129.8, 129.3, 129.2, 128.9, 128.7, 127.9, 127.8 (2CH), 125.2, 125.1 (C), 121.54, 121.46 (2CH), 76.3, 76.1 ($CHSO_2$), 53.7, 53.6 (CHN), 32.5, 32.2 (Me), 21.2, 21.1 (CH_3 в Ts), 20.7 (Me в 4-MeC_6H_4). ИК спектр (KBr): 3417, 3324 (NH), 3089, 3067, 3034 ($CH_{аром}$), 1718 (C=O), 1696 (амид-I), 1544 (амид-II), 1319, 1129 (SO_2), 819, 722 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.59; H, 5.82; N, 3.08. $C_{25}H_{25}NO_5S$. Вычислено, %: C, 66.50; H, 5.58; N, 3.10.

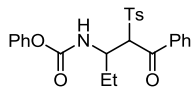
Фенил-*N*-{[1-(4-метоксифенил)-3-оксо-2-тозил]бут-1-ил}карбамат (51d).



Соединение **51d** (3.293 г, 94%) в виде смеси двух изомеров (63:37) было получено из NaH (0.181 г, 7.52 ммоль), тозилацетона (1.593 г, 7.51 ммоль) и фенилкарбамата **4r** (3.137 г, 7.62 ммоль) в сухом MeCN (20 мл) (20°C, 7 ч) согласно методике, описанной для **11d**.

Т.пл. 168-171°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.23 (1H, д, ^3J = 9.1 Гц, NH), 7.77-.7.83 (1H, м, ArH), 7.48-7.54 (1H, м, ArH), 7.15-7.41 (6H, м, ArH), 7.04-7.11 (1H, м, ArH), 6.94-7.03 (2H, м, ArH), 6.82-6.89 (1H, м, ArH), 6.62-6.70 (1H, м, ArH), 5.16 (1H, д, ^3J = 11.3 Гц, $CHSO_2$), 5.10 (1H, дд, ^3J = 11.3, ^3J = 9.1 Гц, CHN), 3.71 (3H, с, OMe), 2.43 (3H, с, Me в Ts), 1.98 (3H, с, Me). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.38 (1H, д, ^3J = 9.1 Гц, NH), 5.19 (1H, дд, ^3J = 10.7, ^3J = 9.1 Гц, CHN), 5.14 (1H, д, ^3J = 10.7 Гц, $CHSO_2$), 2.44 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.43 (3H, с, Me), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР: 198.9, 198.7 (<u>C</u>OCH_3), 159.1, 158.9 (C), 153.1, 152.8 (<u>C</u>ONH), 150.7, 150.6, 145.2, 144.3, 135.9, 135.8, 130.6 (C), 129.8, 129.4, 129.34, 129.26, 129.2, 128.9, 127.8 (2CH в Ar), 125.2, 125.1 (C), 121.6, 121.5 (2CH), 113.9, 113.6 (2CH), 76.5, 76.3 ($CHSO_2$), 55.11, 55.06 (CHN), 53.4, 53.3 (OMe в 4-MeOC_6H_4), 32.5, 32.2 (Me), 21.2, 21.1 (CH_3 в Ts). ИК спектр (KBr): 3452, 3367 (NH), 3087, 3068, 3055, 3036 ($CH_{аром}$), 1739 (C=O), 1721 (амид-I), 1534 (амид-II), 1357, 1126 (SO_2), 838, 816 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.05; H, 5.60; N, 3.04. $C_{25}H_{25}NO_6S$. Вычислено, %: C, 64.22; H, 5.39; N, 2.99.

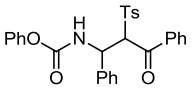
Фенил-*N*-[(1-оксо-2-тозил-1-фенил)пент-3-ил]карбамат (51e).



Соединение **51e** (2.069 г, 87%) в виде смеси двух изомеров (62:38) было получено из NaH (0.127 г, 5.29 ммоль), тозилацетофенона (1.446 г, 5.27 ммоль) и фенилкарбамата **4o** (1.772 г, 5.31 ммоль) в сухом MeCN (22 мл) (20°C, 8.5 ч) согласно методике, описанной для **11d**.

Т.пл. 171.5-173°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 6.79-7.99 (10H, м, ArH, NH), 5.76 (1H, д, ^3J = 8.1 Гц, CHTs), 4.04-4.24 (1H, м, CHEt), 2.33(3H, с, CH_3 в Ts), 1.21-2.12 (2H, м, CH_2 в Et), 0.89 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 5.89 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, CHTs), 2.37 (3H, с, CH_3 в Ts), 0.78 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного диастереомера. Спектр ^{13}C ЯМР обоих изомеров: 192.3, 192.0 (COPh), 153.64, 153.61 (CONH), 150.74, 150.72 (C), 145.2, 145.0 (C), 137.0, 136.7 (C), 135.9, 135.2 (C), 134.5, 134.1 (C), 129.8, 129.7, 129.30, 129.26, 129.2, 129.1, 129.0, 128.83, 128.75, 128.6 (2CH в Ar), 125.1, 125.0 (C), 121.6, 121.4 (2CH), 70.5, 69.9 ($CHSO_2$), 52.6, 52.5 (CHEt), 25.5, 24.7 (CH_2 в Et), 21.11, 21.07 (CH_3 в Ts), 10.2, 10.1 (CH_3 в Et). ИК спектр (KBr): 3419, 3367 (NH), 3092, 3066 ($CH_{аром}$), 1737 (амид-I), 1667 (C=O), 1516 (амид-II), 1321, 1156 (SO_2), 759 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.45; H, 5.79; N, 3.19. $C_{25}H_{25}NO_5S$. Вычислено, %: C, 66.50; H, 5.58; N, 3.10.

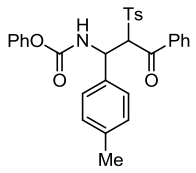
Фенил-*N*-[(3-оксо-2-тозил-1,3-дифенил)проп-1-ил]карбамат (51f).



Соединение **51f** (2.532 г, 95%) в виде смеси двух изомеров (72:28) было получено из NaH (0.135 г, 5.63 ммоль), тозилацетофенона (1.543 г, 5.62 ммоль) и фенилкарбамата **4p** (2.038 г, 5.34 ммоль) в сухом MeCN (16 мл) (20°C, 8 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **11d**.

Т.пл. 159.5-171°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного диастереомера: 8.31 (1H, д, J = 9.4 Гц, NH), 8.02-8.07 (1H, м, ArH), 7.54-7.82 (4H, м, ArH), 7.04-7.52 (13H, м, ArH), 6.85-6.92 (1H, м, ArH), 6.28 (1H, д, ^3J = 10.9 Гц, CHTs), 5.31 (1H, дд, ^3J = 10.9, ^3J = 9.4 Гц, CHPh), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts). Спектр ^{1}H ЯМР минорного диастереомера: 8.27 (1H, д, ^3J = 9.6 Гц, NH), 6.12 (1H, д, ^3J = 9.4 Гц, CHTs), 5.48 (1H, дд, ^3J = 9.4, ^3J = 9.6 Гц, CHPh), 2.32 (3H, с, CH_3 в Ts), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного диастереомера. Спектр ^{13}C ЯМР смеси: 191.6, 190.9 (PhC=O), 152.9 (CONH), 150.7, 150.6, 145.3, 144.7, 138.7, 137.6, 136.9, 136.6, 135.5, 135.3 (C), 134.2, 134.1, 129.8, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.93, 127.86, 125.2, 121.6, 121.4 (2CH и C в Ar), 70.7, 70.5 ($CHSO_2$), 54.8, 54.5 (CHPh), 21.1, 21.0 (CH_3 в Ts). ИК спектр (KBr): 3350 (NH), 3088, 3063, 3032 ($CH_{аром}$), 1741 (амид-I), 1675 (C=O), 1595 (амид-II), 1325, 1147 (SO_2), 815, 749, 702 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.74; H, 5.07; N, 2.90. $C_{29}H_{25}NO_5S$. Вычислено, %: C, 69.72; H, 5.04; N, 2.80.

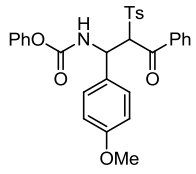
Фенил-*N*-{[1-(4-метилфенил)-3-оксо-2-тозил-3-фенил]проп-1-ил}карбамат (51g).



Соединение **51g** (1.691 г, 91%) в виде смеси двух изомеров (70:30) было получено из NaH (0.088 г, 3.65 ммоль), тозилацетофенона (0.998 г, 3.63 ммоль) и фенилкарбамата **4q** (1.437 г, 3.63 ммоль) в сухом MeCN (25 мл) (20°C, 9 ч) согласно методике, описанной для **11d**.

Т.пл. 161-176°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.24 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, NH), 6.84-8.11 (18H, м, ArH), 6.27 (1H, д, ^3J = 10.9 Гц, CHTs), 5.27 (1H, дд, ^3J = 10.9, ^3J = 9.3 Гц, NCH), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.10 (3H, с, CH_3 в $C_6H_4CH_3$). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.27 (1H, д, ^3J = 9.8 Гц, NH), 6.10 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, CHTs), 5.41 (1H, дд, ^3J = 9.9, ^3J = 9.8 Гц, NCH), 2.33 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.24 (3H, с, CH_3 в $C_6H_4CH_3$), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР смеси: 191.5, 190.9 (PhC=O), 152.88, 152.85 (CONH), 150.7, 150.6, 145.3, 144.6, 137.4, 137.2, 136.9, 136.6, 135.9, 135. 6, 135.3, 134.5 (C), 134.2, 134.1, 129. 8, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 125.2, 121.6, 121.4 (2CH и C в Ar), 70.5 ($CHSO_2$), 54.5, 54.3 (NCH), 21.2, 21.1 (CH_3 в Ts), 20.7, 20.5 (Me в 4-MeC_6H_4). ИК спектр (KBr): 3363, 3347 (NH), 3088, 3057, 3030 ($CH_{аром}$), 1744 (амид-I), 1673 (C=O), 1595 (амид-II), 1320, 1144 (SO_2), 815, 745 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 70.21; H, 5.47; N, 2.69. $C_{30}H_{27}NO_5S$. Вычислено, %: C, 70.16; H, 5.30; N, 2.73.

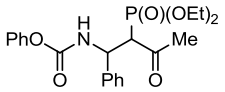
Фенил-*N*-{[1-(4-метоксифенил)-3-оксо-2-тозил-3-фенил]проп-1-ил}карбамат (51h).



Соединение **51h** (2.737 г, 89%) в виде смеси двух изомеров (70:30) было получено из NaH (0.140 г, 5.83 ммоль), тозилацетофенона (1.601 г, 5.83 ммоль) и фенилкарбамата **4r** (2.403 г, 5.83 ммоль) в сухом MeCN (15 мл) (20°C, 8.5 ч) согласно методике, описанной для **11d**.

Т.пл. 140-158°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.23 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, NH), 8.06-8.11 (1H, м, ArH), 7.69-7.81 (3H, м, ArH), 7.56-7.66 (1H, м, ArH), 7.12-7.52 (9H, м, ArH), 7.03-7.08 (1H, м, ArH), 6.84-6.89 (1H, м, ArH), 6.66-6.74 (2H, м, ArH), 6.24 (1H, д, ^3J = 10.9 Гц, CHTs), 5.25 (1H, дд, ^3J = 10.9, ^3J = 9.3 Гц, NCH), 3.56 (3H, с, OCH_3 в $C_6H_4OCH_3$), 2.32 (3H, с, CH_3 в Ts). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.26 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, NH), 6.08 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, C<u>H</u>Ts), 5.41 (1H, дд, ^3J = 9.9, ^3J = 9.3 Гц, NCH), 3.71 (3H, с, OCH_3 в $C_6H_4OCH_3$), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР смеси: 191.5, 191.0 (PhC=O), 159.0, 158.6 (C), 150.7, 150.6 (CONH), 152.8, 145.2, 144. 5, 137.0, 136.6, 135.7, 135.4, 134.2, 134.1, 130.8, 129.8, 129.5, 129.40, 129.35, 129.3, 129.2, 129.1, 128.92, 128.86, 128.3, 128.2, 125.2, 125.1, 121.6, 121.4 (2CH и C в Ar), 113. 7, 113.5 (2CH), 70.7 ($CHSO_2$), 55.1, 54.9 (NCH), 54.2, 54.1 (OMe), 21.1, 21.0 (CH_3 в Ts). ИК спектр (KBr): 3385, 3355, 3343 (NH), 3064, 3043 ($CH_{аром}$), 1746 (амид-I), 1674 (C=O), 1514 (амид-II), 1322, 1145 (SO_2), 816, 743 ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 67.87; H, 5.40; N, 2.63. $C_{30}H_{27}NO_6S$. Вычислено, %: C, 68.04; H, 5.14; N, 2.65.

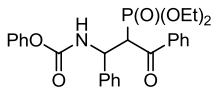
Фенил-{*N*-[2-(диэтоксифосфорил)-3-оксо-1-фенил]бут-1-ил}карбамат (52a).



Соединение **52a** (1.926 г, 76%) в виде смеси двух диастереомеров (55:45) получают из натриевой соли кетона **17a** (1.332 г, 6.16 ммоль) и фенилкарбамата **4p** (2.316 г, 6.07 ммоль) в сухом MeCN (25 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для соединения **20a**.

Т.пл. 184-186°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного диастереомера: 8.46 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, NH), 6.94-7.50 (10H, м, ArH), 5.27-5.08 (1H, м, CHN), 3.39-4.18 (5H, м, OCH_2 в OEt, CHP), 2.34 (3H, с, CH_3), 1.28 (6H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{1}H ЯМР минорного диастереомера: 8.33 (1H, д, ^3J = 9.5 Гц, NH), 1.95 (3H, с, CH_3), 1.01 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в Et), 0.97 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного диастереомера. Найдено, %: C, 60.17; H, 6.46; N, 3.48. $C_{21}H_{26}NO_6P$. Вычислено, %: C, 60.14; H, 6.25; N, 3.34.

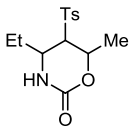
Фенил-{*N*-[1,3-дифенил-2-(диэтоксифосфорил)-3-оксо]проп-1-ил}карбамат (52b).



Соединение **52b** (2.773 г, 82%) в виде смеси двух изомеров (58:42) было получено из NaH (0.173 г, 7.19 ммоль), смеси **17b**:**18b** (75:15) (1.976 г, 7.71 ммоль) и фенилкарбамата **4p** (2.689 г, 7.05 ммоль) в сухом MeCN (17 мл) (20°C, 9.5 ч) согласно методике, описанной для **20a**.

Т.пл. 139-141°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.34 (1H, д, ^3J = 9.4 Гц, NH), 6.90-8.08 (15H, м, ArH), 5.39 (1H, ддд, ^3J = 11.3, $^4J_{H,P}$ = 10.3, ^3J = 9.4 Гц, CHN), 5.15 (1H, дд, $^2J_{H,P}$ = 20.6, ^3J = 11.3 Гц, CHP), 3.94-4.15 (4H, м, OCH_2), 1.16 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 1.12 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.35 (1H, д, ^3J = 9.4 Гц, NH), 5.39 (1H, м, CHN), 4.97 (1H, дд, $^2J_{H,P}$ = 21.6, ^3J = 10.2 Гц, CHP), 3.60-3.79 (3H, м, OCH_2), 3.44-3.57 (1H, м, OCH_2), 0.95 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 0.85 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 193.9 ($J_{C,P}$ = 5.8 Гц, C=O в PhC=O), 153.0 (NH-C=O), 151.0 (C), 140.7 ($J_{C,P}$ = 14.6 Гц, $C_{(1)}$ в α-Ph), 137.0 ($J_{C,P}$ = 1.7 Гц, $C_{(1)}$ в PhC=O), 133.4 (C), 129.3, 128.7, 128.0, 127.5 и 128.2 (2CH), 125.0 (C), 121.5 (2CH), 61.5 ($J_{C,P}$ = 6.0 Гц, OCH_2), 60.6 ($J_{C,P}$ = 6.2 Гц, OCH_2), 54.2 ($J_{C,P}$ = 5.5 Гц, CHN), 51.1 ($J_{C,P}$ = 126.1 Гц, CHP), 16.1 ($J_{C,P}$ = 6.1 Гц, CH_3 в OEt), 16.0 ($J_{C,P}$ = 6.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ЯМР ^{31}P главного диастереомера: 22.31. Спектр ЯМР ^{31}P минорного изомера: 20.83. Найдено, %: C, 64.88; H ,5.83; N, 3.12. $C_{26}H_{28}NO_6P$. Вычислено, %: C, 64.86; H, 5.86; N, 2.91.

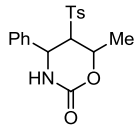
6-Метил-5-тозил-4-этилтетрагидро-1,3-оксазин-2-он (53a).



Соединение **53a** (0.144 г, 18%) в виде смеси трех изомеров в соотношении 69:23:8 (после кристаллизации) было получено из фенилкарбамата **51a** (1.041 г, 2.67 ммоль) и $NaBH_4$ (0.117 г, 3.08 ммоль) в EtOH (10 мл) (20°C, 5.5 ч) согласно методике описанной для **53b**.

Т.пл. 241.5-242.5°С (разл., EtOH). Спектр ^{1}Н ЯМР главного изомера (69%): 7.77-7.85 (2Н, м, ArH), 7.43-7.51 (2Н, м, ArH), 7.41 (1Н, дд, ^3J = 4.7, ^4J = 1.1 Гц, NH), 7.62-7.74 (1Н, д.кв, ^3J = 6.7, ^3J = 2.6 Гц, 6-Н), 4.02 (1Н, м, ^3J = 1.7, ^3J = 2.6, ^4J = 1.1 Гц, 5-Н), 3.42 (1Н, ддт, ^3J = 1.7, ^3J = 4.6, ^3J = 6.3 Гц, 4-Н), 2.41 (3Н, с, CH_3 в Ts), 1.32-1.99 (2Н, м, CH_2 в Et), 1.55 (3Н, д, ^3J = 6.7 Гц, 6-CH_3), 0.59 (3Н, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}Н ЯМР минорного изомера (23%): 7.38 (1Н, дд, ^3J = 1.1, ^4J = 1.2 Гц, NH), 7.62-7.74 (1Н, д.кв, ^3J = 7.1, ^3J = 2.5 Гц, 6-Н), 4.15 (1Н, м, ^3J = 4.1, ^3J = 2.5 Гц, ^4J = 1.2, 5-Н), 3.66 (1Н, ддт, ^3J = 4.1, ^3J = 1.1, ^3J = 7.4 Гц, 4-Н), 2.40 (3Н, с, CH_3 в Ts), 1.41 (3Н, д, ^3J = 7.1 Гц, 6-CH_3), 0.82 (3Н, т, ^3J = 7.5 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{1}Н ЯМР минорного изомера (8%): 7.59 (1Н, д, ^3J = 2.1 Гц, NH), 7.62-7.74 (1Н, д.кв, ^3J = 6.6, ^3J = 4.2 Гц, 6-Н), 3.85 (1Н, дд, ^3J = 4.5, ^3J = 4.2 Гц, 5-Н), 3.54 (1Н, ддт, ^3J = 4.5, ^3J = 2.1, ^3J = 7.0 Гц, 4-Н), 2.42 (3Н, с, CH_3 в Ts), 1.25 (3Н, д, ^3J = 6.6 Гц, 6-CH_3), 0.85 (3Н, т, ^3J = 7.5 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{13}С ЯМР смеси: 152.2, 151.7, 151.6 (C2), 144.9, 144.8, 144.5 (C), 138.4, 136.1 (C), 130.0, 129.90, 129.8 (2CH), 128.3, 128.2, 128.1 (2CH), 73.6, 69.0 (C6), 61.2, 60.2, 60.0 (C5), 55.8, 51.2, 50.5 (C4), 28.4, 24.7 (CH_2 в Et), 21.1 (CH_3 в Ts), 18.4, 17.9 (6-CH_3), 10.7, 10.4, 9.1 (CH_3 в Et). ИК спектр (KBr): 3429 (ушир.ср), 3383 (ушир.ср), 3227 (с), 3123 (с) (NH), 1710 (оч.с) (амид-I), 1319 (с), 1151 (с) (SO_2), 821 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 56.65; H, 6.15; N, 4.92. $C_{14}H_{19}NO_4S$. Вычислено, %: C, 56.55; H, 6.44; N, 4.71.

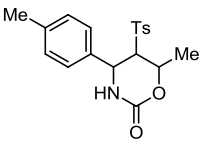
6-Метил-5-тозил-4-фенилтетрагидро-1,3-оксазин-2-он (53b).



Суспензию фенилкарбамата **51b** (1.436 г, 3.28 ммоль) и тонкоизмельченного $NaBH_4$ (0.140 г, 3.69 ммоль) в EtOH (16 мл) перемешивают на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 4 ч, нейтрализуют разбавленной соляной кислотой до pH = 3 (универсальный индикатор), растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с водой до кристаллизации, полученную суспензию охлаждают до 0°С. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, гептаном, холодным сухим эфиром, высушивают и получают **53b** (0.442 г, 39%) в виде смеси двух изомеров (70:30, после кристаллизации).

Т.пл. 261°С (разл., EtOH). Спектр ^{1}Н ЯМР главного изомера: 7.99 (1Н, дд, ^3J = 1.3, ^4J = 0.6 Гц, NH), 7.01-7.30 (9Н, м, ArH), 5.15 (1Н, дд, ^3J = 5.1, ^3J = 1.3 Гц, 4-Н), 5.08 (1Н, д.кв, ^3J = 3.8, ^3J = 6.7 Гц, 6-Н), 4.45 (1Н, м, ^3J = 3.8, ^3J = 5.1, ^4J = 0.6 Гц, 5-Н), 2.32 (3Н, с, CH_3 в Ts), 1.42 (3Н, д, ^3J = 6.7 Гц, CH_3). Спектр ЯМР ^{1}Н минорного изомера: 7.88 (1Н, д, ^4J = 0.9 Гц, NH), 5.17 (1Н, дд, ^3J = 4.9 Гц, 4-Н), 5.02 (1Н, д.кв, ^3J = 1.8, ^3J = 6.9 Гц, 6-Н), 4.59 (1Н, м, ^3J = 1.8, ^3J = 4.9, ^4J = 0.9 Гц, 5-Н), 2.28 (3Н, с, CH_3 в Ts), 1.71 (3Н, д, ^3J = 6.9 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ЯМР ^{13}С смеси: 152.9, 151.3 (C2), 143.5, 142.8 (C), 138.7, 137.0 (C), 136.1, 135.6 (C), 129.2, 128.9 (2CH), 128.0, 127.6 (2CH), 127.6, 127.3 (C), 127.4 (2CH), 127.3, 126.6 (2CH), 74.2, 69.6 (C6), 62.0, 61.6 (C5), 56.6, 51.6 (C4), 20.93, 20.87 (CH_3 в Ts), 19.6, 18.6 (6-CH_3). Найдено, %: C, 62.48; H, 5.94; N, 4.31. $C_{18}H_{19}NO_4S$. Вычислено, %: C, 62.59; H, 5.54; N, 4.06.

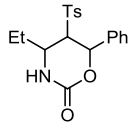
6-Метил-4-(4-метилфенил)-5-тозилтетрагидро-1,3-оксазин-2-он (53c).



Соединение **53c** (0.071 г, 35%) в виде смеси двух изомеров (54:46) было получено из фенилкарбамата **51c** (0.254 г, 0.56 ммоль) и $NaBH_4$ (0.022 г, 0.57 ммоль) в EtOH (3 мл) (20°C, 3 ч) согласно методике описанной для **53b**.

Т.пл. 268.5-269°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.93 (1H, дд, ^4J ~ 1.2, ^3J ~ 1.1 Гц, NH), 6.76-7.28 (8H, м, ArH), 5.10 (1H, м, ^3J ~ 4.3, ^3J ~ 1.1 Гц, 4-H), 5.11 (1H, д.кв, ^3J = 3.8, ^3J = 6.6 Гц, 6-H), 4.42 (1H, м, ^3J ~ 4.3, ^4J ~ 1.2, ^3J = 3.8 Гц, 5-H), 2.34 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.23 (3H, с, CH_3 в 4-MeC_6H_4), 1.43 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, 6-Me). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.82 (1H, дд, ^4J ~ 1.1, ^3J ~ 0.5 Гц, NH), 5.11 (1H, дд, ^3J ~ 4.6, ^3J ~ 0.5 Гц, 4-H), 5.02 (1H, д.кв, ^3J = 1.9, ^3J = 6.8 Гц, 6-H), 4.56 (1H, м, ^3J ~ 4.6, ^4J ~ 1.1 Гц, ^3J = 1.9 Гц, 5-H), 2.30 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.20 (3H, с, CH_3 в 4-$CH_3C_6H_4$), 1.72 (3H, д, ^3J = 6.8 Гц, 6-CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР смеси: 151.4 (C2), 143.4, 137.1, 137.0, 132.9 (C), 129.0, 128.7 (2CH), 128.1, 127.9, 127.7, 127.1, 126.5 (2CH), 74.3, 69.5 (C6), 62.1, 61.6 (C5), 56.4, 51.2 (C4), 21.0, 20.9 (CH_3 в Ts), 20.6, 20.5 (CH_3 в 4-$CH_3C_6H_4$), 19.7 (6-CH_3). ИК спектр (KBr): 3440 (ушир.с), 3240 (ушир.ср), 3124 (ушир.ср) (NH), 1692 (оч.с) (амид-I), 1316 (с), 1145 (с) (SO_2), 807 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.42; H, 6.21; N, 4.04. $C_{19}H_{21}NO_4S$. Вычислено, %: C, 63.49; H, 5.89; N, 3.89.

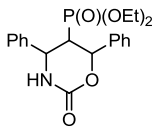
5-Тозил-6-фенил-4-этилтетрагидро-1,3-оксазин-2-он (53d).



Соединение **53d** (0.248 г, 35%) в виде смеси двух изомеров (56:44, после кристаллизации) было получено из фенилкарбамата **51e** (0.814 г, 1.80 ммоль) и $NaBH_4$ (0.068 г, 1.79 ммоль) в EtOH (7 мл) (40°C, 1.5 ч, далее 20°C, 5.5 ч) согласно методике описанной для **53b**.

Т.пл. 264.5-265.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера:7.65 (1H, м, ^4J = 1.2 Гц, NH), 7.05-7.39 (9H, м, ArH), 5.88 (1H, д, ^3J = 2.3 Гц, 6-H), 4.57 (1H, м, ^3J = 2.3, ^3J = 3.5, ^4J = 1.2 Гц, 5-H), 4.05 (1H, тд, ^3J = 3.5, ^3J = 7.4 Гц, 4-H), 2.28 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.63-2.21 (2H, м, CH_2 в Et), 1.03 (3H, т, ^3J = 7.6 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.65 (1H, дд, ^3J = 4.1, ^4J = 0.7 Гц, NH), 5.87 (1H, д, ^3J = 2.9 Гц, 6-H), 4.20 (1H, ддд, ^3J = 2.9, ^3J = 1.2, ^4J = 0.7 Гц, 5-H), 3.82 (1H, ддт, ^3J = 1.2, ^3J = 6.8, ^3J = 4.1 Гц, 4-H), 2.32 (3H, с, CH_3 в Ts), 0.88 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР смеси: 151.9, 151.8 (C2), 143.9, 143.5 (C), 138.3, 136.3 (C), 136.0, 135.5 (C), 129.4, 129.1 (2CH), 127.8, 127.6 (2CH), 127.6, 127.5 (2CH), 127.2, 126.8 (C), 125.7, 125.2 (2CH), 77.1, 72.3 (C6), 61.8, 60.4 (C5), 57.1, 50.5 (C4), 29.1, 24.8 (CH_2 в Et), 21.01, 20.99 (CH_3 в Ts), 11.0, 10.0 (CH_3 в Et). Найдено, %: C, 63.27; H, 5.80; N, 3.93. $C_{19}H_{21}NO_4S$. Вычислено, %: C, 63.49; H, 5.89; N, 3.89.

Диэтиловый эфир (2-оксо-4,6-дифенилтетрагидро-1,3-оксазин-5-ил)фосфоновой кислоты (54).

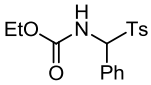


Суспензию фенилкарбамата **52b** (0.248 г, 0.52 ммоль) и $NaBH_4$ (0.022 г, 0.58 ммоль) в EtOH (3.5 мл) перемешивают на магнитной мешалке при комнатной температуре в

течение 5 ч 50 мин, нейтрализуют разбавленной HCl до pH ~ 3 (универсальный индикатор), растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растворяют в $CHCl_3$ (15 мл), промывают 1.6%-ным водным раствором NaOH (2 × 5 мл), H_2O до нейтральной среды, насыщенным водным раствором NaCl, растворитель отгоняют в вакууме. Остаток высушивают в вакуумном эксикаторе в течение ночи над P_2O_5, растирают с сухим Et_2O до кристаллизации, полученную суспензию охлаждают до -10°C. Осадок отфильтровывают, промывают холодным эфиром, высушивают и получают **54** (0.058 г, 29%) в виде одного диастереомера.

Спектр ^{1}H ЯМР (600.13 МГц): 7.88 (1H, ушир.с, NH), 7.26-7.54 (10H, м, ArH), 5.93 (1H, дд, $^3J_{H,P}$ = 34.0, ^3J = 2.2 Гц, 6-H), 5.30 (1H, дд, $^3J_{H,P}$ =34.1, ^3J = 5.0, ^3J = 0 Гц, 4-H), 3,42 (1H, м, $^3J_{H,P}$ = 17.6, ^3J = 5.0, ^3J = 2.2, ^4J = 1.1 Гц, 5-H), 3.33-3.39 (1H, м, CH в OCH_2), 3.27-3.34 (1H, м, CH в OCH_2), 3.14-3.21 (1H, м, CH в OCH_2), 3.02-3.09 (1H, м, CH в OCH_2), 0.68 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.61 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ЯМР ^{13}C: 153.0 (C=O), 138.5 ($J_{C,P}$ = 3.3 Гц, C), 138.4 ($J_{C,P}$ = 1.1 Гц, C), 127.6, 127.5, 127.4, 125.0 (2CH), 127.2 (C), 126.9 (C), 77.2 ($J_{C,P}$ = 5.3 Гц, C6), 60.0 ($J_{C,P}$ = 6.7 Гц, OCH_2), 60.0 ($J_{C,P}$ = 6.7 Гц, OCH_2), 56.9 ($J_{C,P}$ = 3.5 Гц, C4), 41.5 ($J_{C,P}$ = 141.7 Гц, C5), 15.4 ($J_{C,P}$ = 6.6 Гц, CH_3 в OEt), 15.4 ($J_{C,P}$ = 6.6 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{31}P ЯМР: 21.37.

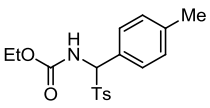
Этил *N*-[(фенил)(тозил)метил]карбамат (55a).



К перемешиваемой эмульсии бензальдегида (5.660 г, 53.34 ммоль) в H_2O (25 мл) добавляют сульфиновую кислоту **2** (8.342 г, 53.40 ммоль) и H_2O (25 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин. К образовавшейся суспензии добавляют этилкарбамат (4.767 г, 53.51 ммоль) и H_2O (16 мл) и перемешивают при нагревании на водяной бане при 70°C (температура бани). Через 5 мин образуется масло, которое кристаллизуется через 25 мин. Нагревание реакционной массы продолжают в течение 1 ч. После окончания реакции полученную суспензию охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **55a** (15.622 г, 88%), который используют далее без дополнительной очистки.

Спектр ^{1}H ЯМР: 8.93 (1H, д, ^3J = 10.8 Гц, NH), 7.56-7.72 (4H, м, ArH), 7.35-7.45 (5H, м, ArH), 5.99 (1H, д, ^3J = 10.8 Гц, CHN), 3.76-3.92 (2H, м, OCH_2), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.01 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.3 (C=O), 144.6 (C), 133.8 (C), 130.4 (C), 129.6 (2CH), 129.5 (2CH), 129.3 (CH), 129.2 (2CH), 128.1 (2CH), 74.9 (CHN), 60.6 (OCH_2), 21.1 (CH_3 в Ts), 14.4 (CH_3 в OEt).

Этил *N*-[(4-метилфенил)(тозил)метил]карбамат (55b).

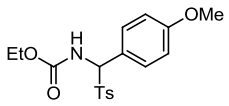


Соединение **55b** (37.72 г, 86%) было получено из 4-метилбензальдегида (15.14 г, 126 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (19.71 г, 126 ммоль) и этилкарбамата (12.97 г, 146 ммоль) в H_2O (126 мл) (70°C, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **55a**.

Спектр ^{1}H ЯМР: 8.87 (1H, д, ^3J = 10.8 Гц, NH), 7.65-7.72 (2H, м, ArH), 7.38-7.51 (4H, м, ArH), 7.16-7.22 (2H, м, ArH), 5.93 (1H, д, ^3J = 10.8 Гц, CHN), 3.75-3.91 (2H, м, OCH_2), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.32 (3H, с, CH_3 в 4-MeC_6H_4), 1.00 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.2 (C=O), 144.5 (C), 138.8 (C), 133.9 (C), 129.5 (2CH), 129.4 (2CH), 129.1 (2CH), 128.6 (2CH), 127.3 (C), 74.7

(CHN), 60.6 (OCH_2), 21.1 (CH_3 в Ts), 20.8 (CH_3 в 4-MeC_6H_4), 14.5 (CH_3 в OEt).

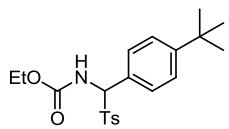
Этил *N*-[(4-метоксифенил)(тозил)метил]карбамат (55c).



К 4-метоксибензальдегиду (0.451 г, 3.31 ммоль) добавляют сульфиновую кислоту **2** (0.519 г, 3.33 ммоль), этилкарбамат (0.351 г, 3.94 ммоль) и H_2O (3 мл) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре. В начале реакции образуется эмульсия, примерно через 1 ч масло кристаллизуется, после этого твердое вещество растирают шпателем, и полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в общей сложности 24 ч. Затем суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **55c** (1.112 г, 92%).

Спектр ^{1}H ЯМР: 8.86 (1H, д, ^3J = 10.8 Гц, NH), 7.64-7.71 (2H, м, ArH), 7.49-7.56 (2H, м, ArH), 7.38-7.45 (2H, м, ArH), 7.91-7.97 (2H, м, ArH), 5.92 (1H, д, ^3J = 10.8 Гц, CHN), 3.75-3.91 (2H, м, OCH_2), 3.77 (3H, с, OCH_3), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.00 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 160.0 (C), 155.2 (C=O), 144.5 (C), 133.9 (C), 131.0 (2CH), 129.5 (2CH), 129.2 (2CH), 122.1 (C), 113.5 (2CH), 74.5 (CHN), 60.6 (OCH_2), 55.2 (OCH_3), 21.1 (CH_3 в Ts), 14.40 (CH_3 в OEt).

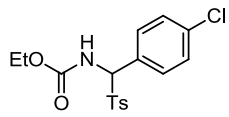
Этил *N*-[(4-*трет*-бутилфенил)(тозил)метил]карбамат (55d).



Соединение **55d** (11.833 г, 81%) было получено из 4-*трет*-бутилбензальдегида (6.090 г, 37.54 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (5.879 г, 37.63 ммоль) и этилкарбамата (4.040 г, 45.34 ммоль) в H_2O (74 мл) (20°C, 24 ч) согласно методике, описанной для **55c**. Кристаллизация первоначально образующегося масла завершается в течение 4 ч после начала реакции.

Спектр ^{1}H ЯМР: 8.91 (1H, д, ^3J = 10.7 Гц, NH), 7.68-7.75 (2H, м, ArH), 7.51-7.58 (2H, м, ArH), 7.37-7.45 (4H, м, ArH), 5.94 (1H, д, ^3J = 10.7 Гц, CHN), 3.73-3.88 (2H, м, OCH_2), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.29 (9H, с, CH_3 в *t*-Bu), 0.98 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.2 (C=O), 151.8 (C), 144.5 (C), 133.9 (C), 129.5 (2CH), 129.4 (2CH), 129.2 (2CH), 127.3 (C), 124.9 (2CH), 74.6 (CHN), 60.6 (OCH_2), 34.4 ($\underline{C}Me_3$), 31.0 (3×CH_3 в *t*-Bu), 21.1 (CH_3 в Ts), 14.39 (CH_3 в OEt).

Этил *N*-[(тозил)(4-хлорфенил)метил]карбамат (55e).

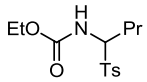


К измельченному 4-хлорбензальдегиду (5.251 г, 37.36 ммоль) добавляют сульфиновую кислоту **2** (5.856 г, 37.49 ммоль), этилкарбамат (3.969 г, 37.49 ммоль) и H_2O (42 мл) и перемешивают полученную реакционную массу при нагревании на водяной бане при 70°C (температура бани). Через 15 мин образуется масло, через 30 мин оно кристаллизуется, после этого твердое вещество растирают шпателем и полученную суспензию перемешивают при нагревании (70°C, температура бани). Суммарное время реакции составляет 1 ч 30 мин. Суспензию охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **55e** (12.726 г, 93%).

Спектр ^{1}H ЯМР: 8.96 (1H, д, ^3J = 10.8 Гц, NH), 7.62-7.73 (4H, м, ArH), 7.40-7.51 (4H, м, ArH), 6.07

(1H, д, ^3J = 10.8 Гц, CHN), 3.75-3.91 (2H, м, OCH_2), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.00 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.2 (C=O), 144.8 (C), 134.3 (C), 133.5 (C), 131.5 (2CH), 129.6 (2CH), 129.5 (C), 129.3 (2CH), 128.2 (2CH), 74.1 (CHN), 60.7 (OCH_2), 21.1 (CH_3 в Ts), 14.4 (CH_3 в OEt).

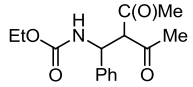
Этил *N*-(1-тозилбут-1-ил)карбамат (55f).



Соединение **15f** (33.76 г, 94%) было получено из бутаналя (8.65 г, 120 ммоль), сульфиновой кислоты (18.75 г, 120 ммоль) и этил карбамата (12.83 г, 144 ммоль) в H_2O (120 мл) (70°C, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **55a**.

Спектр ^1H ЯМР: 8.12 (1H, д, ^3J = 9.8 Гц, NH), 7.64-7.70 (2H, м, ArH), 7.39-7.45 (2H, м, ArH), 4.70 (1H, ддд, ^3J = 11.4, ^3J = 9.8, ^3J = 3.3 Гц, CHN), 3.72-3.88 (2H, м, OCH_2), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.82-1.93 (1H, м, CH_A в $C\underline{H}_2CH_2CH_3$), 1.57-1.70 (1H, м, CH_B в $C\underline{H}_2CH_2CH_3$), 1.17-1.48 (2H, м, $CH_2C\underline{H}_2CH_3$), 0.99 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.84 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Pr).

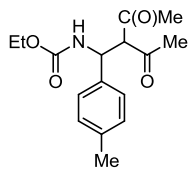
Этил *N*-[(2-ацетил-3-оксо-1-фенил)бут-1-ил]карбамат (56a).



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии NaH (0.316 г, 13.18 ммоль) в сухом MeCN (10 мл) добавляют раствор ацетилацетона (1.341 г, 13.39 ммоль) в MeCN (12 мл) и перемешивают полученную смесь в течение 30 мин. К полученной суспензии добавляют сульфон **55a** (4.007 г, 12.02 ммоль) и MeCN (4 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и петролейным эфиром (10 мл), полученную суспензию выдерживают в течение ночи при комнатной температуре и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают соединение **56a** (3.099 г, 93%).

Т.пл. 100.5-101.5°C (EtOH-H_2O, 1:1) (т.пл. литер. [395] 87-88°C). Спектр ^1H ЯМР: 7.78 (1H, д, ^3J = 9.2 Гц, NH), 7.19-7.35 (5H, м, ArH), 5.15 (1H, дд, ^3J = 11.3, ^3J = 9.2 Гц, CHN), 4.48 (1H, д, ^3J = 11.3 Гц, $C\underline{H}Ac_2$), 3.83-3.98 (2H, м, OCH_2), 2.23 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.88 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.09 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 201.5 (C=O в Ac), 201.3 (C=O в Ac), 155.3 (C=O в COOEt), 140.6 (C), 128.4 (2CH), 127.5 (CH), 127.3 (2CH), 71.7 ($\underline{C}HAc_2$), 60.0 (OCH_2), 54.1 (CHN), 30.8 (CH_3 в Ac), 30.1 (CH_3 в Ac), 14.5 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3372 (с) (NH), 3086 (сл), 3064 (сл), 3035 (сл) ($CH_{аром}$), 1735 (с) (C=O в Ac), 1693 (оч.с) (амид-I), 1603 (сл), 1584 (сл) ($CC_{аром}$), 1529 (с) (амид-II), 1255 (с), 1146 (с) (C-O), 758 (ср), 704 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.98; H, 6.97; N, 5.26. $C_{15}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: C, 64.97; H, 6.91; N, 5.05.

Этил *N*-{[2-ацетил-1-(4-метилфенил)-3-оксо]бут-1-ил}карбамат (56b).

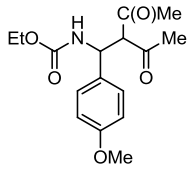


Соединение **56b** (3.270 г, 91%) было получено из ацетилацетона (**16a**) (1.270 г, 12.67 ммоль), NaH (0.299 г, 12.46 ммоль) и сульфона **55b** (4.230 г, 12.38 ммоль) в сухом MeCN (26 мл) (20°C, 9 ч 30 мин) согласно методике, описанной для **56a**. (*Замечание*: реакцию проводят в круглодонной колбе объемом 50 мл, перед упариванием реакционную массу переносят в круглодонную колбу объемом 250 мл, так как

сильное пенообразование затрудняет отгонку растворителя).

Т.пл. 94-95°C (EtOH-H_2O, 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.70 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, NH), 7.16-7.21 (2H, м, ArH), 7.08-7.13 (2H, м, ArH), 5.12 (1H, дд, ^3J = 11.2, ^3J = 9.3 Гц, CHN), 4.45 (1H, д, ^3J = 11.2 Гц, C<u>H</u>Ac$_2$), 3.82-3.98 (2H, м, OCH_2), 2.25 (3H, с, CH_3 в 4-MeC_6H_4), 2.22 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.88 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.09 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 201.5 (C=O в Ac), 201.3 (C=O в Ac), 155.3 (C=O в COOEt), 137.6 (C), 136.6 (C), 128.9 (2CH), 127.1 (2CH), 71.8 (<u>C</u>HAc$_2$), 59.9 (OCH_2), 53.8 (CHN), 30.7 (CH_3 в Ac), 30.0 (CH_3 в Ac), 20.6 (CH_3 в 4-MeC_6H_4), 14.4 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3327 (с) (NH), 3037 (ср) ($CH_{аром}$), 1701 (с) (C=O в Ac), 1683 (с) (амид-I), 1618 (сл) ($CC_{аром}$), 1532 (с) (амид-II), 1256 (с), 1157 (с) (C-O), 823 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 65.69; H, 7.15; N, 4.82. $C_{16}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: C, 65.96; H, 7.27; N, 4.81.

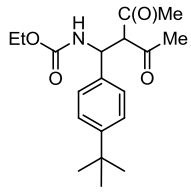
Этил *N*-{[2-ацетил-1-(4-метоксифенил)-3-оксо]бут-1-ил}карбамат (56c).



Соединение **56c** (2.344 г, 90%) было получено из ацетилацетона (0.885 г, 8.84 ммоль), NaH (0.204 г, 8.51 ммоль) и сульфона **55c** (3.089 г, 8.50 ммоль) в сухом MeCN (26 мл) (20°C, 8 ч 40 мин) согласно методике, описанной для **56a**.

Т.пл. 99-101°C (EtOH-H_2O, 1:2 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.71 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, NH), 7.19-7.25 (2H, м, ArH), 6.83-6.89 (2H, м, ArH), 5.10 (1H, дд, ^3J = 11.4, ^3J = 9.3 Гц, CHN), 4.43 (1H, д, ^3J = 11.4 Гц, C<u>H</u>Ac$_2$), 3.83-3.98 (2H, м, OCH_2), 3.71 (3H, с, OCH_3), 2.22 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.88 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.09 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 201.6 (C=O в Ac), 201.4 (C=O в Ac), 158.5 (C), 155.3 (C=O в COOEt), 132.6 (C), 128.5 (2CH), 113.7 (2CH), 72.0 (<u>C</u>HAc$_2$), 59.9 (OCH_2), 55.0 (OCH_3), 53.6 (CHN), 30.7 (CH_3 в Ac), 30.0 (CH_3 в Ac), 14.5 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3362 (с) (NH), 3061 (сл), 3039 (сл) ($CH_{аром}$), 1727 (с) (C=O в Ac), 1690 (с) (амид-I), 1612 (ср), 1586 (сл) ($CC_{аром}$), 1531 (с), 1520 (с) (амид-II), 1257 (с), 1029 (с) (C-O), 827 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.66; H, 6.90; N, 4.70. $C_{16}H_{21}NO_5$. Вычислено, %: C, 62.53; H, 6.89; N, 4.56.

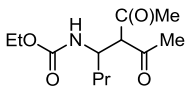
Этил *N*-{[2-ацетил-1-(4-*трет*-бутилфенил)-3-оксо]бут-1-ил}карбамат (56d).



Соединение **56d** (2.519 г, 93%) было получено из ацетилацетона (0.848 г, 8.47 ммоль), NaH (0.195 г, 8.14 ммоль) и сульфона **55d** (3.170 г, 8.14 ммоль) в сухом MeCN (22 мл) (20°C, 8 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **56a**.

Т.пл. 100.5-101.5°C (EtOH-H_2O, 1:1). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.72 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, NH), 7.30-7.35 (2H, м, ArH), 7.20-7.25 (2H, м, ArH), 5.14 (1H, дд, ^3J = 11.3, ^3J = 9.3 Гц, CHN), 4.47 (1H, д, ^3J = 11.3 Гц, CHC=O), 3.82-3.98 (2H, м, OCH_2), 2.22 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.89 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.24 (9H, с, CH_3 в *t*-Bu), 1.10 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 201.63 (C=O в Ac), 201.34 (C=O в Ac), 155.29 (C=O в COOEt), 149.76 (C), 137.66 (C), 126.92 (2CH), 125.12 (2CH), 71.70 (<u>C</u>HAc$_2$), 59.91 (OCH_2), 53.66 (CHN), 34.20 (<u>C</u>Me$_3$), 31.09 (3×CH_3 в *t*-Bu), 30.64 (CH_3 в Ac), 30.07 (CH_3 в Ac), 14.45 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3530 (ушир.сл), 3396 (ушир.ср), 3348 (ушир.ср) (NH), 3060 (сл) ($CH_{аром}$), 1734 (с) (C=O в Ac), 1701 (с) (амид-I), 1520 (с) (амид-II), 1270 (с), 1051 (ср) (C-O), 832 (сл) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 68.10; H, 8.36; N, 4.19. $C_{19}H_{27}NO_4$. Вычислено, %: C, 68.44; H, 8.16; N, 4.20.

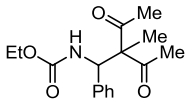
Этил *N*-[(3-ацетил-2-оксо)гепт-4-ил]карбамат (56e).



Соединение **56e** (2.401 г, 89%) было получено из ацетилацетона (1.128 г, 11.26 ммоль), NaH (0.265 г, 11.04 ммоль) и сульфона **55f** (3.305 г, 11.04 ммоль) в сухом MeCN (25 мл) (20°C, 8 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **56a**.

Т.пл. 89.5-90.5°C (EtOH-H_2O, 1:2 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.02 (1H, д, ^3J = 9.4 Гц, NH), 4.07-4.17 (1H, м, CHN), 3.87-4.02 (3H, м, OCH_2 и CHC=O), 2.17 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.10 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.15-1.34 (4H, м, $C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.12 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.82 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в Pr). Спектр ^{13}C ЯМР: 203.1 (C=O в Ac), 203.0 (C=O в Ac), 155.9 (C=O в COOEt), 71.7 ($\underline{C}HAc_2$), 59.7 (OCH_2), 49.8 (CHN), 35.1 ($\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 30.8 (CH_3 в Ac), 29.5 (CH_3 в Ac), 18.6 ($CH_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.6 (CH_3 в OEt), 13.6 (CH_3 в Pr). ИК спектр: 3322 (с) (NH), 1723 (с) (C=O в Ac), 1691 (с) (амид-I), 1544 (с) (амид-II), 1300 (с) (C-O). Найдено, %: C, 59.18; H, 8.80; N, 5.90. $C_{12}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: C, 59.24; H, 8.70; N, 5.76.

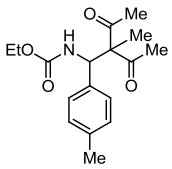
Этил *N*-[(2-ацетил-2-метил-3-оксо-1-фенил)бут-1-ил]карбамат (56f).



Соединение **56f** (3.053 г, 81%) было получено из 3-метилпентан-2,4-диона (86.7 массовых %, 1.716 г, 13.04 ммоль), NaH (0.312 г, 13.00 ммоль) и сульфона **55a** (4.333 г, 12.99 ммоль) в сухом ТГФ (26 мл) (20°C, 8 ч 5 мин) согласно методике, описанной для **56a**.

Т.пл. 84-85°C (EtOH-H_2O, 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.80 (1H, д, ^3J = 10.6 Гц, NH), 7.19-7.33 (5H, м, ArH), 5.77 (1H, д, ^3J = 10.6 Гц, CHN), 3.86-4.03 (2H, м, OCH_2), 2.11 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.92 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.29 (3H, с, $C\underline{H}_3CAc_2$), 1.12 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 206.2 (C=O в Ac), 204.2 (C=O в Ac), 155.8 (C=O в COOEt), 139.3 (C), 128.3 (2CH), 127.9 (2CH), 127.3 (CH), 70.7 ($\underline{C}Ac_2$), 60.2 (OCH_2), 56.4 (CHN), 27.4 (CH_3 в Ac), 26.5 (CH_3 в Ac), 14.5 (CH_3 в OEt), 14.19 ($\underline{C}H_3CAc_2$). ИК спектр: 3352 (с) (NH), 3057 (сл), 3029 (сл) ($CH_{аром}$), 1722 (с) (C=O в Ac), 1699 (оч.с) (амид-I), 1600 (сл), 1580 (сл) ($CC_{аром}$), 1525 (с) (амид-II), 1499 (сл) ($CC_{аром}$), 1239 (с), 1043 (с) (C-O), 768 (ср), 713 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.01; H, 7.27; N, 4.81. $C_{16}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: C, 65.96; H, 7.27; N, 4.81.

Этил *N*-{[2-ацетил-2-метил-1-(4-метилфенил)-3-оксо]бут-1-ил}карбамат (56g).

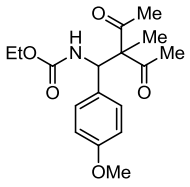


Соединение **56g** (2.508 г, 87%) было получено из 3-метилпентан-2,4-диона (86.7 массовых%, 1.246 г, 9.47 ммоль), NaH (0.227 г, 9.44 ммоль) и сульфона **55b** (3.275 г, 9.42 ммоль) в сухом ТГФ (24 мл) (20°C, 8 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **56a**.

Т.пл. 93-94°C (EtOH-H_2O, 1:1). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.73 (1H, д, ^3J = 10.6 Гц, NH), 7.15-7.21 (2H, м, ArH), 7.05-7.11 (2H, м, ArH), 5.72 (1H, д, ^3J = 10.6 Гц, CHN), 3.85-4.02 (2H, м, OCH_2), 2.24 (3.71 (3H, с, CH_3 в 4-MeC_6H_4), 2.10 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.92 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.28 (3H, с, $C\underline{H}_3CAc_2$), 1.12 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 206.2 (C=O в Ac), 204.3 (C=O в Ac), 155.8 (C=O в COOEt), 136.4 (C), 136.3 (C), 128.4 (2CH), 128.2 (2CH), 70.7 ($\underline{C}Ac_2$), 60.1 (OCH_2), 56.3 (CHN), 27.4 (CH_3 в Ac), 26.5 (CH_3 в Ac), 20.6 (CH_3 в 4-MeC_6H_4), 14.5 (CH_3 в OEt), 14.2 ($\underline{C}H_3CAc_2$). ИК спектр:

3387 (с) (NH), 3091 (сл) ($CH_{аром}$), 1720 (с) (C=O в Ac), 1693 (с) (амид-I), 1615 (сл) ($CC_{аром}$), 1525 (с) (амид-II), 1233 (с), 1039 (с) (C-O), 820 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.99; H, 7.67; N, 4.77. $C_{17}H_{23}NO_4$. Вычислено, %: C, 66.87; H, 7.59; N, 4.59.

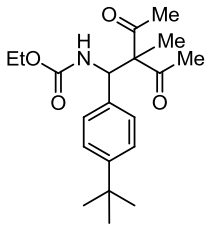
Этил *N*-{[2-ацетил-1-(4-метоксифенил)-3-оксо-2-этил]бут-1-ил}карбамат (56h).



Соединение **56h** (2.731 г, 83%) было получено из 3-метилпентан-2,4-диона (86.7 массовых%, 1.354 г, 10.29 ммоль), NaH (0.246 г, 10.26 ммоль) и сульфона **55c** (3.726 г, 10.25 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) (20°C, 8 ч 5 мин) согласно методике, описанной для **56a**.

Т.пл. 91-92°C (EtOH-H_2O, 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.72 (1H, д, ^3J = 10.6 Гц, NH), 7.19-7.25 (2H, м, ArH), 6.81-6.87 (2H, м, ArH), 5.71 (1H, д, ^3J = 10.6 Гц, CHN), 3.85-4.02 (2H, м, OCH_2), 3.71 (3H, с, OCH_3), 2.10 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.91 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.28 (3H, с, CH_3CAc_2), 1.12 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 206.3 (C=O в Ac), 204.4 (C=O в Ac), 158.3 (C), 155.8 (C=O в COOEt), 131.2 (C), 129.5 (2CH), 113.2 (2CH), 70.8 ($\underline{C}Ac_2$), 60.1 (OCH_2), 55.9 (CHN), 55.0 (OCH_3), 27.38 (CH_3 в Ac), 26.5 (CH_3 в Ac), 14.5 (CH_3 в OEt), 14.2 ($\underline{C}H_3CAc_2$). ИК спектр: 3385 (с) (NH), 3071 (сл), 3037 (сл) ($CH_{аром}$), 1714 (оч.с), 1706 (пл) (C=O в Ac и амид-I), 1608 (ср), 1581 (сл) ($CC_{аром}$), 1528 (оч.с) (амид-II), 1234 (с), 1032 (с) (C-O), 841 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.58; H, 7.18; N, 4.39. $C_{17}H_{23}NO_5$. Вычислено, %: C, 63.54; H, 7.21; N, 4.36.

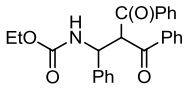
Этил *N*-{[2-ацетил-1-(4-*трет*-бутилфенил)-2-метил-3-оксо]бут-1-ил}карбамат (56i).



Соединение **56i** (2.002 г, 84%) было получено из 3-метилпентан-2,4-диона (86.7 массовых%, 0.902 г, 6.85 ммоль), NaH (0.164 г, 6.84 ммоль) и сульфона **55d** (2.664 г, 6.84 ммоль) в сухом ТГФ (22 мл) (20°C, 8 ч 20 мин) согласно методике, описанной для **56a**.

Т.пл. 100.5-101.5°C (EtOH-H_2O, 1:1). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.75 (1H, д, ^3J = 10.6 Гц, NH), 7.27-7.32 (2H, м, ArH), 7.20-7.25 (2H, м, ArH), 5.74 (1H, д, ^3J = 10.6 Гц, CHN), 3.85-4.02 (2H, м, OCH_2), 2.10 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.93 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.29 (3H, с, $C\underline{H}_3CAc_2$), 1.24 (9H, с, CH_3 в *t*-Bu), 1.12 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 206.1 (C=O в Ac), 204.3 (C=O в Ac), 155.8 (C=O в COOEt), 149.4 (C), 136.4 (C), 128.1 (2CH), 124.6 (2CH), 70.7 ($\underline{C}Ac_2$), 60.1 (OCH_2), 56.0 (CHN), 34.1 ($\underline{C}Me_3$), 31.1 (3×CH_3 в *t*-Bu), 27.3 (CH_3 в Ac), 26.5 (CH_3 в Ac), 14.5 (CH_3 в OEt), 14.2 ($\underline{C}H_3CAc_2$). ИК спектр: 3356 (с) (NH), 1721 (с) (C=O в Ac), 1700 (с) (амид-I), 1533 (с) (амид-II), 1236 (с), 1041 (с) (C-O), 846 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.09; H, 8.58; N, 4.03. $C_{20}H_{29}NO_4$. Вычислено, %: C, 69.14; H, 8.41; N, 4.03.

Этил *N*-[(2-бензоил-3-оксо-1,3-дифенил)проп-1-ил]карбамат (56j).

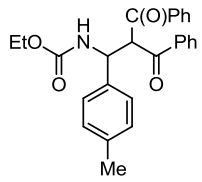


К смеси дибензоилметана (2.138 г, 9.53 ммоль) и NaH (0.218 г, 9.07 ммоль) добавляют сухой ТГФ (17 мл) и перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 15 мин. К образовавшемуся раствору добавляют сульфон **55a** (3.024 г, 9.07 ммоль) и ТГФ (7 мл) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 8 ч.

Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и растирают до кристаллизации. Суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **56j** (3.465 г, 95%).

Т.пл. 140-143°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.99-8.04 (2H, м, ArH), 7.74-7.79 (2H, м, ArH), 7.74 (1H, д, ^3J = 9.1 Гц, NH, сигналы частично перекрываются с сигналами ароматических протонов), 7.60-7.66 (1H, м, ArH), 7.47-7.57 (3H, м, ArH), 7.36-7.43 (4H, м, ArH), 7.15-7.22 (2H, м, ArH), 7.05-7.12 (1H, м, ArH), 6.38 (1H, д, ^3J = 10.1 Гц, CHC=O), 5.53 (1H, дд, ^3J = 10.1, ^3J = 9.1 Гц, CHN), 3.78-3.93 (2H, м, OCH_2), 1.03 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 193.3 (C=O в Bz), 193.1 (C=O в Bz), 155.2 (C=O в COOEt), 140.6 (C), 136.3 (C), 135.6 (C), 133.9 (CH), 133.8 (CH), 129.0 (2CH), 128.9 (2CH), 128.6 (2CH), 128.3 (2CH), 128.1 (2CH), 127.5 (2CH), 127.3 (CH), 59.9 (OCH_2), 59.8 ($\underline{C}HBz_2$), 55.2 (CHN), 14.4 (CH_3). ИК спектр: 3354 (ушир.с), 3317 (пл) (NH), 3062 (сл), 3031 (сл) ($CH_{аром}$), 1724 (с), 1693 (с), 1661 (ср) (амид-I и C=O в Bz), 1595 (ср) ($CC_{аром}$), 1527 (с) (амид-II), 1499 (сл) ($CC_{аром}$), 1284 (с), 1041 (с) (C-O), 762 (с), 699 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 74.73; H, 5.67; N, 3.64. $C_{25}H_{23}NO_4$. Вычислено, %: C, 74.80; H, 5.77; N, 3.49.

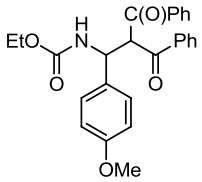
Этил *N*-{[2-бензоил-1-(4-метилфенил)-3-оксо-3-фенил]проп-1-ил}карбамат (56k).



Соединение **56k** (3.916 г, 96%) было получено из дибензоилметана (2.326 г, 10.17 ммоль), NaH (0.237 г, 9.88 ммоль) и сульфона **55b** (3.428 г, 9.87 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **56j**.

Т.пл. 162-163.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.00-8.05 (2H, м, ArH), 7.75-7.81 (2H, м, ArH), 7.67 (1H, д, ^3J = 9.2 Гц, NH), 7.47-7.66 (4H, м, ArH), 7.37-7.44 (2H, м, ArH), 7.25-7.31 (2H, м, ArH), 6.96-7.02 (2H, м, ArH), 6.37 (1H, д, ^3J = 10.1 Гц, CHC=O), 5.51 (1H, дд, ^3J = 10.1, ^3J = 9.2 Гц, CHN), 3.77-3.91 (2H, м, OCH_2), 2.14 (3H, с, CH_3 в 4-MeC_6H_4), 1.02 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 193.2 (C=O в Bz), 193.2 (C=O в Bz), 155.1 (C=O в COOEt), 137.7 (C), 136.3 (C), 136.3 (C), 135. 7 (C), 133.83 (CH), 133.77 (CH), 128.92 (2CH), 128.87 (2CH), 128.7 (2CH), 128.6 (2CH), 128.3 (2CH), 127.5 (2CH), 59.9 ($\underline{C}HBz_2$), 59.8 (OCH_2), 55.0 (CHN), 20.6 (CH_3 в 4-MeC_6H_4), 14.4 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3288 (ушир.с) (NH), 3061 (сл) ($CH_{аром}$), 1694 (с), 1682 (с) (амид-I и C=O в Bz), 1596 (ср), 1579 (сл) ($CC_{аром}$), 1551 (с) (амид-II), 1516 (сл) ($CC_{аром}$), 1289 (с), 1045 (с) (C-O), 808 (ср), 764 (ср), 690 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 74.61; H, 6.03; N, 3.47. $C_{26}H_{25}NO_4 \cdot 0.05H_2O$. Вычислено, %: C, 75.00; H, 6.08; N, 3.36.

Этил *N*-{[2-бензоил-1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенил]проп-1-ил}карбамат (56l).

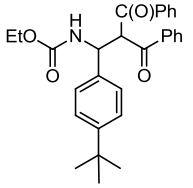


Соединение **56l** (3.598 г, 93%) было получено из дибензоилметана (2.112 г, 9.42 ммоль), NaH (0.215 г, 8.98 ммоль) и сульфона **55c** (3.263 г, 8.98 ммоль) в сухом ТГФ (24 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **56j**.

Т.пл. 156-157.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.00-8.05 (2H, м, ArH), 7.75-7.80 (2H, м, ArH), 7.67 (1H, д, ^3J = 9.2 Гц, NH), 7.47-7.66 (4H, м, ArH), 7.37-7.45 (2H, м, ArH), 7.28-7.34 (2H, м, ArH), 6.71-6.77 (2H, м, ArH), 6.35 (1H, д, ^3J = 10.2 Гц, CHC=O), 5.49 (1H, дд, ^3J = 10.2, ^3J = 9.2

Гц, CHN), 3.77-3.91 (2H, м, OCH_2), 3.62 (3H, с, OCH_3), 1.03 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 193.3 (C=O в Bz), 193.2 (C=O в Bz), 158.3 (C), 155.1 (C=O в COOEt), 136.4 (C), 135.7 (C), 133.8 (CH), 133.8 (CH), 132.6 (C), 128.9 (2CH), 128.9 (2CH), 128.7 (2CH), 128.6 (2CH), 128.4 (2CH), 113.4 (2CH), 60.0 ($\underline{C}HBz_2$), 59.8 (OCH_2), 54.9 (OCH_3), 54.7 (CHN), 14.4 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3365 (ср) (NH), 3063 (сл) ($CH_{аром}$), 1693 (с), 1662 (ср) (амид-I и C=O в Bz), 1612 (сл), 1594 (ср) ($CC_{аром}$), 1509 (с) (амид-II), 1278 (с), 1035 (с) (C-O), 835 (ср), 690 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 72.46; H, 5.72; N, 3.22. $C_{26}H_{25}NO_5$. Вычислено, %: C, 72.37; H, 5.84; N, 3.25.

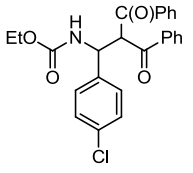
Этил *N*-{[2-бензоил-1-(4-*трет*-бутилфенил)-3-оксо-3-фенил]проп-1-ил}карбамат (56m).



Соединение **56m** (2.044 г, 98%) было получено из дибензоилметана (1.072 г, 4.78 ммоль), NaH (0.109 г, 4.56 ммоль) и сульфона **55d** (1.774 г, 4.55 ммоль) в сухом ТГФ (21 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **56j**.

Т.пл. 170-172°C (EtOH). Спектр ^1H ЯМР: 7.98-8.04 (2H, м, ArH), 7.71-7.76 (2H, м, ArH), 7.69 (1H, д, ^3J = 9.1 Гц, NH), 7.59-7.66 (1H, м, ArH), 7.47-7.55 (3H, м, ArH), 7.34-7.41 (2H, м, ArH), 7.25-7.30 (2H, м, ArH), 7.15-7.20 (2H, м, ArH), 6.33 (1H, д, ^3J = 10.0 Гц, CHC=O), 5.49 (1H, дд, ^3J = 10.0, ^3J = 9.1 Гц, CHN), 3.78-3.92 (2H, м, OCH_2), 1.13 (9H, с, CH_3 в *t*-Bu), 1.03 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 193.6 (C=O в Bz), 193.3 (C=O в Bz), 155.2 (C=O в COOEt), 149.5 (C), 137.5 (C), 136.3 (C), 135.6 (C), 133. 8 (CH), 133.6 (CH), 128.9 (2CH), 128.7 (2CH), 128.6 (2CH), 128.3 (2CH), 127.1 (2CH), 124.8 (2CH), 59.8 (OCH_2), 59.7 ($\underline{C}HBz_2$), 54.8 (CHN), 34.0 ($\underline{C}Me_3$), 31.0 (3×CH_3 в *t*-Bu), 14.4 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3367 (ушир.ср) (NH), 3061 (сл) ($CH_{аром}$), 1722 (с), 1696 (с), 1654 (ср) (амид-I и C=O в Bz), 1595 (ср), 1578 (сл) ($CC_{аром}$), 1518 (с) (амид-II), 1283 (с), 1042 (ср) (C-O), 809 (ср), 768 (ср), 690 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 76.07; H, 6.81; N, 2.94. $C_{29}H_{31}NO_4$. Вычислено, %: C, 76.12; H, 6.83; N, 3.06.

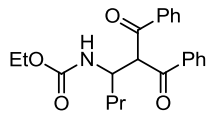
Этил N-{[2-бензоил-3-оксо-3-фенил-1-(4-хлорфенил)]проп-1-ил}карбамат (56n).



Соединение **56n** (3.656 г, 98%) было получено из дибензоилметана (2.015 г, 8.98 ммоль), NaH (0.206 г, 8.58 ммоль) и сульфона **55e** (3.148 г, 8.56 ммоль) в сухом ТГФ (24 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **56j**.

Т.пл. 160-161°C (EtOH). Спектр ^1H ЯМР: 8.00-8.05 (2H, м, ArH), 7.76-7.81 (2H, м, ArH), 7.76 (1H, д, ^3J = 9.1 Гц, NH, сигналы частично перекрываются с сигналами ароматических протонов), 7.48-7.67 (4H, м, ArH), 7.38-7.45 (4H, м, ArH), 7.23-7.29 (2H, м, ArH), 6.38 (1H, д, ^3J = 10.1 Гц, CHC=O), 5.51 (1H, дд, ^3J = 10.1, ^3J = 9.1 Гц, CHN), 3.78-3.92 (2H, м, OCH_2), 1.03 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 193.28 (C=O в Bz), 193.00 (C=O в Bz), 155.18 (C=O в COOEt), 139.58 (C), 136.19 (C), 135.49 (C), 133.93 (CH), 133.92 (CH), 131.84 (C), 129.47 (2CH), 128.96 (2CH), 128.91 (2CH), 128.64 (2CH), 128.36 (2CH), 128.08 (2CH), 59.94 (OCH_2), 59.55 ($\underline{C}HBz_2$), 54.63 (CHN), 14.35 (CH_3). ИК спектр: 3379 (ушир.ср), 3366 (пл) (NH), 3062 (сл) ($CH_{аром}$), 1694 (оч.с), 1660 (ср) (амид-I и C=O в Bz), 1595 (ср), 1578 (сл) ($CC_{аром}$), 1515 (с) (амид-II), 1490 (сл) ($CC_{аром}$), 1294 (с), 1039 (ср) (C-O), 829 (ср), 759 (сл), 690 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 68.84; H, 5.05; N, 3.28. $C_{25}H_{22}ClNO_4$. Вычислено, %: C, 68.89; H, 5.09; N, 3.21.

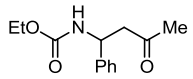
Этил *N*-[(2-бензоил-1-оксо-1-фенил)гекс-3-ил]карбамат (56o).



Соединение **56o** (3.381 г, 95%) было получено из дибензоилметана (2.282 г, 10.17 ммоль), NaH (0.233 г, 9.70 ммоль) и сульфона **55f** (2.903 г, 9.70 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) (8 ч, 20°C) согласно методике, описанной для **56j**.

Т.пл. 131-132°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.94-8.01 (4H, м, ArH), 7.60-7.68 (2H, м, ArH), 7.48-7.57 (4H, м, ArH), 6.92 (1H, д, ^3J = 9.1 Гц, NH), 5.96 (1H, д, ^3J = 7.6 Гц, CHC=O), 4.34 (1H, дддд, ^3J = 10.6, ^3J = 9.1, ^3J = 7.6, ^3J = 3.0 Гц, CHN), 3.75-3.90 (2H, м, OCH_2), 1.13-1.66 (4H, м, $C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$), 0.99 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.81 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в Pr). Спектр ^{13}C ЯМР: 195.1 (C=O в Bz), 194.7 (C=O в Bz), 155.7 (C=O в COOEt), 136.3 (C), 136.1 (C), 133.9 (CH), 133.7 (CH), 128.1 (2CH), 128.9 (2CH), 128.5 (2CH), 128.4 (2CH), 59.5 (OCH_2), 59.0 ($\underline{C}HBz_2$), 51.3 (CHN), 34.7 ($\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 19.0 ($CH_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.4 (CH_3 в OEt), 13.5 (CH_3 в Pr). ИК спектр: 3350 (с) (NH), 3108 (сл), 3064 (сл) ($CH_{аром}$), 1699 (ушир.с) (амид-I и C=O в Bz), 1597 (сл), 1579 (сл) ($CC_{аром}$), 1545 (с) (амид-II), 1270 (с) (C-O), 766 (ср), 691 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 71.96; H, 6.84; N, 3.91. $C_{22}H_{25}NO_4$. Вычислено, %: C, 71.91; H, 6.86; N, 3.81.

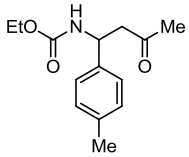
Этил *N*-[(3-оксо-1-фенил)бут-1-ил]карбамат (57a).



К раствору KOH (5.269 г, 93.91 ммоль) в H_2O (90 мл) добавляют карбамат **56a** (5.150 г, 18.57 ммоль) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре. В начале реакции образуется эмульсия, примерно через 50 мин масло кристаллизуется, затем его растирают шпателем и перемешивают полученную суспензию в течение 2 ч 10 мин (общее время реакции составляет 3 ч). После окончания реакции суспензию охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают соединение **57a** (3.644 г, 83%).

Т.пл. 52.5-56.5°C (EtOH-H_2O, 1:3 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.64 (1H, д, ^3J = 8.2 Гц, NH), 7.18-7.35 (5H, м, ArH), 4.95 (1H, ддд, ^3J = 9.2, ^3J = 8.2, ^3J = 5.5 Гц, CHN), 3.85-4.01 (2H, м, OCH_2), 2.88 (1H, дд, ^2J = 16.6, ^3J = 9.2 Гц, H_A в CH_2C=O), 2.76 (1H, дд, ^2J = 16.6, ^3J = 5.5 Гц, H_B в CH_2C=O), 2.07 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.13 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 205.7 (C=O в Ac), 155.5 (C=O в COOEt), 143.3 (C), 128.2 (2CH), 126.8 (CH), 126.2 (2CH), 59.6 (OCH_2), 50.5 (CHN), 49.5 ($\underline{C}H_2C$=O), 30.0 (CH_3 в Ac), 14.5 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3329 (оч.с) (NH), 3064 (сл), 3029 (сл) ($CH_{аром}$), 1713 (с) (C=O в Ac), 1688 (оч.с) (амид-I), 1603 (сл), 1582 (сл) ($CC_{аром}$), 1545 (оч.с) (амид-II), 1496 (сл) ($CC_{аром}$), 1265 (оч.с), 1158 (с) (C-O), 758 (с), 705 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.38; H, 7.29; N, 6.02. $C_{13}H_{17}NO_3$. Вычислено, %: C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95.

Этил *N*-{[1-(4-метилфенил)-3-оксо]бут-1-ил}карбамат (57b).

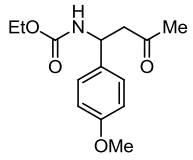


Соединение **57b** (2.972 г, 91%) было получено из карбамата **56b** (3.597 г, 12.35 ммоль) и KOH (3.550 г, 63.24 ммоль) в H_2O (60 мл) (20°C, 3 ч) согласно методике, описанной для **57a**. Аналитически чистый образец (0.285 г) получают из технического **57b** (0.362 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (6 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 1:2). Основную

фракцию концентрируют, остаток растирают с гексаном до кристаллизации, осадок отфильтровывают и высушивают в высоком вакууме (0.1 mmHg).

Т.пл. 57-58°C. Спектр ^{1}H ЯМР: 7.61 (1H, д, ^3J = 8.4 Гц, NH), 7.14-7.19 (2H, м, ArH), 7.07-7.12 (2H, м, ArH), 4.91 (1H, ддд, ^3J = 9.1, ^3J = 8.4, ^3J = 5.6 Гц, CHN), 3.84-4.00 (2H, м, OCH_2), 2.86 (1H, дд, ^2J = 16.5, ^3J = 9.1 Гц, H_A в CH_2C=O), 2.73 (1H, дд, ^2J = 16.5, ^3J = 5.6 Гц, H_B в CH_2C=O), 2.25 (3H, с, CH_3 в 4-MeC_6H_4), 2.06 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.12 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 205.8 (C=O в Ac), 155.5 (C=O в COOEt), 140.4 (C), 135.9 (C), 127.8 (2CH), 126.2 (2CH), 59.6 (OCH_2), 50.3 (CHN), 49.5 ($\underline{C}H_2C$=O), 30.1 (CH_3 в Ac), 20.6 (CH_3 в 4-MeC_6H_4), 14.6 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3318 (оч.с) (NH), 3051 (сл) ($CH_{аром}$), 1714 (с) (C=O в Ac), 1690 (оч.с) (амид-I), 1546 (с) (амид-II), 1268 (с), 1160 (ср) (C-O), 804 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 67.44; H, 7.70; N, 5.69. $C_{14}H_{19}NO_3$. Вычислено, %: C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62.

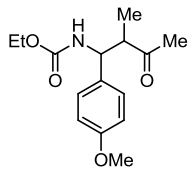
Этил *N*-{[1-(4-метоксифенил)-3-оксо]бут-1-ил}карбамат (57c).



Соединение **57c** (2.007 г, 92%, светло-желтый порошок) было получено из карбамата **56c** (2.521 г, 8.20 ммоль) и KOH (2.355 г, 41.96 ммоль) в H_2O (41 мл) (20°C, 3 ч) согласно методике, описанной для **57a**. Аналитически чистый образец (0.246 г, белый порошок) получают из технического **57c** (0.353 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (10 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 4:1 до 1.5:1). Основную фракцию концентрируют, остаток растворяют в $CHCl_3$ (около 1 мл), добавляют гексан (около 2 мл) до начала кристаллизации. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают гексаном и высушивают в высоком вакууме (0.1 mmHg).

Т.пл. 101.5-102.5°C ($CHCl_3$-гексан, 1:2 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.59 (1H, д, ^3J = 8.4 Гц, NH), 7.18-7.24 (2H, м, ArH), 6.83-6.89 (2H, м, ArH), 4.90 (1H, ддд, ^3J = 9.0, ^3J = 8.4, ^3J = 5.8 Гц, CHN), 3.85-4.00 (2H, м, OCH_2), 3.71 (3H, с, OCH_3), 2.86 (1H, дд, ^2J = 16.5, ^3J = 9.0 Гц, H_A в CH_2C=O), 2.74 (1H, дд, ^2J = 16.5, ^3J = 5.8 Гц, H_B в CH_2C=O), 2.06 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.12 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 205.9 (C=O в Ac), 158.1 (C), 155.4 (C=O в COOEt), 135.3 (C), 127.4 (2CH), 113.6 (2CH), 59.6 (OCH_2), 55.0 (OCH_3), 50.0 (CHN), 49.6 ($\underline{C}H_2C$=O), 30.1 (CH_3 в Ac), 14.6 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3349 (с) (NH), 1715 (с) (C=O в Ac), 1684 (с) (амид-I), 1612 (сл), 1584 (сл) ($CC_{аром}$), 1536 (с) (амид-II), 1518 (ср) ($CC_{аром}$), 1268 (с), 1061 (с) (C-O), 812 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.48; H, 7.13; N, 5.44. $C_{14}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28.

Этил *N*-{[2-метил-1-(4-метоксифенил)-3-оксо]бут-1-ил}карбамат (57e).

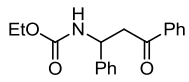


К раствору KOH (1.533 г, 27.31 ммоль) в H_2O (27 мл) добавляют карбамат **56h** (2.925 г, 9.10 ммоль), полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч 50 мин и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают соединение **57e** (1.886 г, 74%) в виде смеси двух изомеров (51:49). Аналитически чистый образец (0.295 г; смесь изомеров в соотношении 54:46) получают из технического **57e** (0.357 г) с

использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (9 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 5:1 до 2:1). Основную фракцию концентрируют, остаток растирают с гексаном до кристаллизации, осадок отфильтровывают и высушивают в высоком вакууме (0.1 mmHg).

Т.пл. 77.5-79.5°C. Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.65 (1H, д, ^3J = 9.8 Гц, NH), 7.17-7.23 (2H, м, ArH, сигналы частично перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 6.82-6.88 (2H, м, ArH, сигналы частично перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 4.76 (1H, дд, ^3J = 9.8, ^3J = 8.8 Гц, CHN), 3.87-4.02 (2H, м, OCH_2, сигналы частично перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 3.71 (3H, с, OCH_3), 2.98 (1H, д.кв, ^3J = 8.8, ^3J = 6.9 Гц, C<u>H</u>Ac), 1.91 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.13 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.98 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, C<u>H</u>$_3$CH). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.69 (1H, д, ^3J = 9.2 Гц, NH), 7.20-7.26 (2H, м, ArH), 6.85-6.91 (2H, м, ArH), 4.55 (1H, дд, ^3J = 10.6, ^3J = 9.2 Гц, CHN), 3.81-3.96 (2H, м, OCH_2), 3.73 (3H, с, OCH_3), 2.86 (1H, д.кв, ^3J = 10.6, ^3J = 7.1 Гц, C<u>H</u>Ac), 2.17 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.09 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.69 (3H, д, ^3J = 7.1 Гц, C<u>H</u>$_3$CH). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 209.9 (C=O в Ac), 158.1 (C), 155.9 (C=O в COOEt), 134.0 (C), 128.0 (2CH), 113.5 (2CH), 59.8 (OCH_2), 55.6 (CHN), 54.98 (OCH_3), 51.7 (<u>C</u>HAc), 29.3 (CH_3 в Ac), 14.5 (CH_3 в OEt), 12.88 (<u>C</u>H$_3$CHAc). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 210.7 (C=O в Ac), 158.3 (C), 155.3 (C=O в COOEt), 133.55 (C), 128.36 (2CH), 113.6 (2CH), 59.6 (OCH_2), 54.4 (CHN), 54.98 (OCH_3), 51.1 (<u>C</u>HAc), 28. 8 (CH_3 в Ac), 14.6 (CH_3 в OEt), 12.88 (<u>C</u>H$_3$CHAc). ИК спектр: 3353 (с) (NH), 1712 (с), 1702 (ср) (C=O в Ac), 1685 (с) (амид-I), 1615 (сл), 1584 (сл) ($CC_{аром}$), 1535 (с) (амид-II), 1517 (ср) ($CC_{аром}$), 1264 (с), 1031 (с) (C-O), 832 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.69; H, 7.57; N, 5.26. $C_{15}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: C, 64.50; H, 7.58; N, 5.01.

Этил *N*-[(3-оксо-1,3-дифенил)проп-1-ил]карбамат (57f).

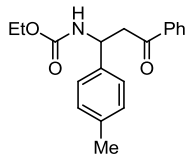


К охлажденному (10°C) раствору KOH (1.765 г, 31.45 ммоль) в H_2O (26 мл) добавляют карбамат **56j** (4.200 г, 10.46 ммоль) и EtOH (15.5 мл) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем добавляют H_2O (26 мл) и охлаждают смесь до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **57f** (2.158 г, 69%, светло-желтый порошок).

Т.пл. 96.5-97.5°C (EtOH-H_2O, 2:1 v/v) (т.пл. лит. [170] 98-99°C). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.91-7.97 (2H, м, ArH), 7.70 (1H, д, ^3J = 8.2 Гц, NH), 7.60-7.67 (1H, м, ArH), 7.48-7.56 (2H, м, ArH), 7.28-7.39 (4H, м, ArH), 7.19-7.26 (1H, м, ArH), 5.15 (1H, ддд, ^3J = 9.2, ^3J = 8.2, ^3J = 4.9 Гц, CHN), 3.85-4.00 (2H, м, OCH_2), 3.58 (1H, дд, ^2J = 17.1, ^3J = 9.2 Гц, H_A в CH_2C=O), 3.29 (1H, дд, ^2J = 17.1, ^3J = 4.9 Гц, H_B в CH_2C=O), 1.11 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 197.1 (C=O в Bz), 155.5 (C=O в COOEt), 143.5 (C), 136.6 (C), 133.3 (CH), 128.7 (2CH), 128.3 (2CH), 128.0 (2CH), 126.9 (CH), 126.4 (2CH), 59.6 (OCH_2), 50.8 (CHN), 44.7 (<u>C</u>H_2C=O), 14.6 (CH_3). ИК спектр: 3377 (с) (NH), 3085 (сл), 3066 (сл), 3056 (сл), 3028 (сл), 3004 (сл) ($CH_{аром}$), 1717 (с) (амид-I), 1679 (с) (C=O в Bz), 1596 (сл), 1579 (сл) ($CC_{аром}$), 1525 (с) (амид-II), 1494 (сл) ($CC_{аром}$), 1294 (с), 1038 (с) (C-O), 769 (ср), 705 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 72.80; H, 6.45; N, 4.72. $C_{18}H_{19}NO_3$. Вычислено, %: C, 72.71; H, 6.44; N,

4.71.

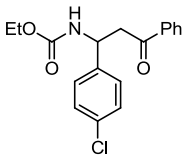
Этил *N*-{[1-(4-метилфенил)-3-оксо-3-фенил]проп-1-ил}карбамат (57g).



Соединение **57g** (1.707 г, 67%, светло-желтый порошок) было получено из карбамата **56k** (3.415 г, 8.22 ммоль) и KOH (1.383 г, 24.64 ммоль) в EtOH (15 мл) и H_2O (25 мл для реакции, 25 мл для разбавления после окончания реакции) (9 ч 20 мин, 20°C) согласно методике, описанной для **57f**.

Т.пл. 105-108°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.90-7.96 (2H, м, ArH), 7.65 (1H, д, ^3J = 8.2 Гц, NH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов), 7.60-7.67 (1H, м, ArH), 7.48-7.55 (2H, м, ArH), 7.21-7.26 (2H, м, ArH), 7.08-7.14 (2H, м, ArH), 5.10 (1H, ддд, ^3J = 9.1, ^3J = 8.2, ^3J = 5.2 Гц, CHN), 3.84-3.99 (2H, м, OCH_2), 3.56 (1H, дд, ^2J = 17.0, ^3J = 9.1 Гц, H_A в CH_2C=O), 3.27 (1H, дд, ^2J = 17.0, ^3J = 5.2 Гц, H_B в CH_2C=O), 2.26 (3H, с, CH_3 в 4-MeC_6H_4), 1.11 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 197.2 (C=O в Bz), 155.4 (C=O в COOEt), 140.5 (C), 136.7 (C), 135.9 (C), 133.2 (CH), 128.8 (2CH), 128.7 (2CH), 128.0 (2CH), 126.4 (2CH), 59.6 (OCH_2), 50.5 (CHN), 44.7 ($\underline{C}H_2C$=O), 20.6 (CH_3 в 4-MeC_6H_4), 14.6 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3319 (с) (NH), 3062 (сл), 3052 (сл), 3038 (сл), 3022 (сл) ($CH_{аром}$), 1706 (с), 1694 (с), 1685 (с) (амид-I и C=O в Bz), 1595 (сл), 1578 (сл) ($CC_{аром}$), 1546 (с) (амид-II), 1512 (сл) ($CC_{аром}$), 1273 (с), 1051 (с) (C-O), 814 (сл), 761 (ср), 691 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 73.29; H, 7.03; N, 4.32. $C_{19}H_{21}NO_3$. Вычислено, %: C, 73.29; H, 6.80; N, 4.50.

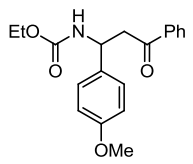
Этил *N*-{[3-оксо-3-фенил-1-(4-хлорфенил)]проп-1-ил}карбамат (57h).



Соединение **57h** (1.808 г, 83%, светло-желтый порошок) было получено из карбамата **56n** (2.849 г, 6.54 ммоль) и KOH (1.214 г, 21.64 ммоль) в EtOH (9 мл) и H_2O (17 мл для реакции, 17 мл для разбавления после окончания реакции) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **57f**.

Т.пл. 159-161°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.91-7.96 (2H, м, ArH), 7.63 (1H, д, ^3J = 8.3 Гц, NH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов), 7.60-7.66 (1H, м, ArH), 7.48-7.55 (2H, м, ArH), 7.24-7.30 (2H, м, ArH), 6.84-6.90 (2H, м, ArH), 5.09 (1H, ддд, ^3J = 8.9, ^3J = 8.3, ^3J = 5.3 Гц, CHN), 3.84-3.99 (2H, м, OCH_2), 3.72 (3H, с, OCH_3), 3.55 (1H, дд, ^2J = 16.9, ^3J = 8.9 Гц, H_A в CH_2C=O), 3.27 (1H, дд, ^2J = 16.9, ^3J = 5.3 Гц, H_B в CH_2C=O), 1.11 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 197.2 (C=O в Bz), 158.2 (C), 155.4 (C=O в COOEt), 136.7 (C), 135.4 (C), 133.22 (CH), 128.7 (2CH), 128.0 (2CH), 127.6 (2CH), 113.6 (2CH), 59.6 (OCH_2), 55.0 (OCH_3), 50.23 (CHN), 44.79 ($\underline{C}H_2C$=O), 14.57 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3316 (с) (NH), 3061 (сл) ($CH_{аром}$), 1691 (с) (амид-I и C=O в Bz), 1597 (сл), 1578 (сл) ($CC_{аром}$), 1547 (с) (амид-II), 1491 (сл) ($CC_{аром}$), 1264 (с), 1048 (с) (C-O), 824 (ср), 759 (ср), 691 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 65.21; H, 5.40; N, 4.20. $C_{18}H_{18}ClNO_3$. Вычислено, %: C, 65.16; H, 5.47; N, 4.22.

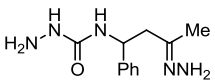
Этил *N*-{[1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенил]проп-1-ил}карбамат (57i).



Соединение **57i** (1.725 г, 66%, светло-желтый порошок) было получено из карбамата **56l** (3.457 г, 8.01 ммоль) и KOH (1.337 г, 23.89 ммоль) в EtOH (12.2 мл) и H_2O (20 мл для реакции, 20 мл для разбавления после окончания реакции) (20°C, 9 ч) согласно методике, описанной для **57f**.

Т.пл. 159-161°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.91-7.96 (2H, м, ArH), 7.63 (1H, д, ^3J = 8.3 Гц, NH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов), 7.60-7.66 (1H, м, ArH), 7.48-7.55 (2H, м, ArH), 7.24-7.30 (2H, м, ArH), 6.84-6.90 (2H, м, ArH), 5.09 (1H, ддд, ^3J = 8.9, ^3J = 8.3, ^3J = 5.3 Гц, CHN), 3.84-3.99 (2H, м, OCH_2), 3.72 (3H, с, OCH_3), 3.55 (1H, дд, ^2J = 16.9, ^3J = 8.9 Гц, H_A в CH_2C=O), 3.27 (1H, дд, ^2J = 16.9, ^3J = 5.3 Гц, H_B в CH_2C=O), 1.11 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 197.2 (C=O в Bz), 158.2 (C), 155.4 (C=O в COOEt), 136.7 (C), 135.4 (C), 133.2 (CH), 128.7 (2CH), 128.0 (2CH), 127.6 (2CH), 113.6 (2CH), 59.6 (OCH_2), 55.0 (OCH_3), 50.2 (CHN), 44.8 ($\underline{C}H_2C$=O), 14.6 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3304 (с) (NH), 3069 (сл), 3023 (сл) ($CH_{аром}$), 1703 (с), 1691 (с), 1681 (с) (амид-I и C=O в Bz), 1610 (сл), 1595 (сл), 1578 (сл) ($CC_{аром}$), 1551 (с) (амид-II), 1513 (с) ($CC_{аром}$), 1276 (с), 1049 (с) (C-O), 830 (ср), 765 (ср), 691 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.76; H, 6.48; N, 4.31. $C_{19}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28.

Гидразон 4-[(3-оксо-1-фенил)бут-1-ил]семикарбазида (59a).



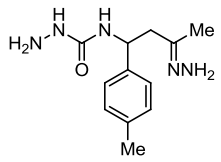
Метод А: К карбамату **57a** (2.691 г, 11.44 ммоль) добавляют безводный N_2H_4 (25 мл), колбу заполняют аргоном, образовавшийся раствор кипятят при перемешивании в течение 23 ч с защитой от влаги воздуха и CO_2 с использованием осушающей трубки, заполненной таблетками KOH. Затем N_2H_4 отгоняют в вакууме при 60°C (температура бани), маслянистый остаток соупаривают с толуолом 4-6 раз до тех пор, пока не получают твердый остаток. Остаток растирают с эфиром (15 мл) до кристаллизации и охлаждают полученную суспензию (-18°C). Осадок отфильтровывают, промывают холодным (-18°C) эфиром, высушивают от эфира на фильтре продуванием воздуха, промывают ледяной H_2O (4 × 5 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **59a** (0.957 г, 36%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 84:16. Аналитически чистый образец (соотношение изомеров 94:6) получают кристаллизацией из MeCN.

Метод В: К суспензии семикарбазона **102a** (0.703 г, 2.27 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляют раствор $N_2H_4 \cdot H_2O$ (3.443 г, 68.77 ммоль) в EtOH (5 мл) и кипятят при перемешивании в течение 10 ч. Затем жидкости отгоняют в вакууме при 55-60°C (температура бани). Почти твердый остаток соупаривают с толуолом (2 × 15 мл), растирают с эфиром и охлаждают полученную суспензию (-10°C). Осадок отфильтровывают, промывают холодным (-10°C) эфиром (6 × 5 мл), высушивают и получают гидразон **59a** (0.499 г, 93%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 92:8.

Т.пл. 130-134°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.15-7.40 (5H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного изомера), 6.98 (1H, ушир.с, $N\underline{H}NH_2$), 6.68 (1H, ушир.д, ^3J = 8.4 Гц, $N\underline{H}CH$), 5.59 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.89 (1H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J = 8.4, ^3J = 6.2 Гц, CHN), 4.11 (2H, ушир.с, $N\underline{H}_2NH$), 2.50 (1H, дд, ^2J = 14.0, ^3J = 6.2 Гц, H_A в

$CH_2C=N$), 2.46 (1H, дд, ^2J = 14.0, ^3J = 8.5 Гц, H_B в $CH_2C=N$), 1.59 (3H, с, $CH_3C=N$). Спектр ^1H ЯМР минорного изомера: 7.15-7.40 (5H, м, ArH), 7.04 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 6.81 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, N<u>H</u>CH), 5.71 (2H, ушир.с, $NH_2N=C$), 4.98 (1H, ддд, ^3J = 9.3, ^3J = 8.5, ^3J = 6.3 Гц, CHN), 4.11 (2H, ушир.с, N<u>H_2</u>NH, сигналы целиком перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 2.80 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 9.3 Гц, H_A в $CH_2C=N$), 2.32 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 6.3 Гц, H_B в $CH_2C=N$), 1.66 (3H, с, $CH_3C=N$). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 159.4 (C=O), 144.7, 144. 6 (C=N, C1 в Ph), 128.1 (2CH), 126.4 (CH), 126.2 (2CH), 51.2 (CHN), 45.9 (CH_2), 13.9 (CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 159.5 (C=O), 144.9, 144.2 (C=N, C1 в Ph), 128.2 (2CH), 126.8 (CH), 126.4 (2CH), 49.9 (CHN), 35.9 (CH_2), 22.9 (CH_3). ИК спектр: 3395 (с), 3346 (с), 3224 (ушир.с), 3061 (ср) (NH), 3028 (сл) ($CH_{аром}$), 1656 (ушир.оч.с) (амид-I, C=N, NH_2), 1579 (сл) ($CC_{аром}$), 1528 (оч.с) (амид-II), 1495 (сл) ($CC_{аром}$), 757 (ср), 700 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 56.31; H, 7.32; N, 29.64. $C_{11}H_{17}N_5O$. Вычислено, %: C, 56.15; H, 7.28; N, 29.77.

Гидразон 4-{[1-(4-метилфенил)-3-оксо]бут-1-ил}семикарбазида (59b).



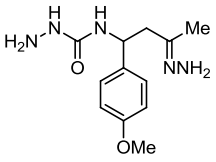
Метод А: Гидразон **59b** (0.645 г, 41%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 90:10 был получен из карбамата **57b** (1.585 г, 6.36 ммоль) в сухом N_2H_4 (11 мл) (кипячение, 20 ч) согласно методике, описанной для **59a** в *Методе А*. Аналитически чистый образец (соотношение изомеров 96:4) получают после двух кристаллизаций из MeCN.

Метод В: К суспензии семикарбазона **102b** (0.821 г, 2.43 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляют раствор $N_2H_4 \cdot H_2O$ (3.659 г, 73.10 ммоль) в EtOH (6 мл) и кипятят при перемешивании в течение 8 ч 35 мин. Затем жидкости отгоняют в вакууме при 55-60°C (температура бани). Полученный практически сухой остаток соупаривают с толуолом (2 × 15 мл), растирают с эфиром и охлаждают полученную суспензию (-10°C). Осадок отфильтровывают на холодном (-10°C) фильтре, быстро промывают холодным (-10°C) эфиром (4 × 5 мл), эфир удаляют продуванием воздуха через осадок на фильтре, затем его быстро промывают ледяной H_2O (4 × 5 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают гидразон **59b** (0.474 г, 78%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 96:4.

Т.пл. 145-146.5°C (разл., MeCN). Спектр ^1H ЯМР главного изомера: 7.14-7.19 (2H, м, ArH), 7.06-7.11 (2H, м, ArH), 6.93 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 6.60 (1H, ушир.д, ^3J = 8.4 Гц, N<u>H</u>CH), 5.55 (2H, ушир.с, $NH_2N=C$), 4.86 (1H, ддд, ^3J = 8.4, ^3J = 8.2, ^3J = 6.5 Гц, CHN), 4.07 (2H, ушир.с, N<u>H_2</u>NH), 2.48 (1H, дд, ^2J = 13.9, ^3J = 6.5 Гц, H_A в $CH_2C=N$), 2.44 (1H, дд, ^2J = 13.9, ^3J = 8.2 Гц, H_B в $CH_2C=N$), 2.26 (3H, с, CH_3 в 4-MeC_6H_4), 1.59 (3H, с, $CH_3C=N$). Спектр ^1H ЯМР минорного изомера: 7.22-7.27 (2H, м, ArH), 7.06-7.19 (2H, м, ArH, сигналы полностью перекрываются с сигналами ароматических протонов главного изомера), 6.99 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 6.71 (1H, ушир.д, ^3J = 8.7 Гц, N<u>H</u>CH), 5.69 (2H, ушир.с, $NH_2N=C$), 4.93 (1H, ддд, ^3J = 8.8, ^3J = 8.7, ^3J = 6.6 Гц, CHN), ≈4.07 (2H, ушир.с, N<u>H_2</u>NH, сигналы полностью перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 2.77 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 8.8 Гц, H_A в $CH_2C=N$), 2.32 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 6.6 Гц, H_B в $CH_2C=N$), 2.27 (3H, с, CH_3 в 4-MeC_6H_4), 1.64 (3H, с, $CH_3C=N$). Спектр ^{13}C

ЯМР главного изомера: 159.3 (C=O), 144.6 (C=N), 141.5 (C), 135.3 (C), 128.6 (2CH), 126.1 (2CH), 50.9 (CHN), 45.8 (CH_2), 20.6 (CH_3 в 4-MeC_6H_4), 13.85 ($\underline{C}H_3C$=N). ИК спектр: 3392 (с), 3348 (с), 3227 (ушир.с), 3064 (ср) (NH), 3017 (сл) ($CH_{аром}$), 1655 (ушир.оч.с) (амид-I, C=N, NH_2), 1527 (оч.с) (амид-II), 812 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 57.81; H, 7.69; N, 27.81. $C_{12}H_{19}N_5O$. Вычислено, %: C, 57.81; H, 7.68; N, 28.09.

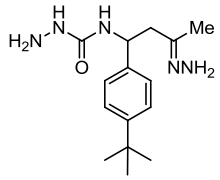
Гидразон 4-{[1-(4-метоксифенил)-3-оксо]бут-1-ил}семикарбазида (59c).



Гидразон **59c** (0.586 г, 29%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 92:8 был получен из карбамата **57c** (1.988 г, 7.55 ммоль) в N_2H_4 (16 мл) (кипячение, 24 ч) согласно методике, описанной для **59a** в *Методе А*. Аналитически чистый образец (соотношение изомеров 96:4) получают кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 132.5-136.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.17-7.23 (2H, м, ArH), 6.94 (1H, ушир.с, N$\underline{H}$$NH_2$), 6.81-6.87 (2H, м, ArH), 6.59 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, N$\underline{H}$CH), 5.56 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.84 (1H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J = 8.0, ^3J = 6.8 Гц, CHN), 4.07 (2H, ушир.с, N$\underline{H}_2$NH), 3.71 (3H, с, OCH_3), 2.47 (1H, дд, ^2J = 13.9, ^3J = 6.8 Гц, H_A в CH_2C=N), 2.45 (1H, дд, ^2J = 13.9, ^3J = 8.0 Гц, H_B в CH_2C=N), 1.58 (3H, с, CH_3C=N). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.26-7.31 (2H, м, ArH), 7.00 (1H, ушир.с, N$\underline{H}$$NH_2$), 6.85-6.90 (2H, м, ArH, сигналы частично перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 6.70 (1H, ушир.д, ^3J = 8.8 Гц, N$\underline{H}$CH), 5.70 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.91 (1H, ддд, ^3J = 8.8, ^3J = 8.7, ^3J = 6.9 Гц, CHN), ≈4.07 (2H, ушир.с, N$\underline{H}_2$NH, сигналы полностью перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 3.73 (3H, с, OCH_3), 2.77 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 8.7 Гц, H_A в CH_2C=N), 2.32 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 6.9 Гц, H_B в CH_2C=N), 1.63 (3H, с, CH_3C=N). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 159.4 (C=O), 157.8 (C), 144.7 (C=N), 136.5 (C), 127.4 (2CH), 113.4 (2CH), 55.0 (OCH_3), 50.6 (CHN), 45.9 (CH_2), 13.9 ($\underline{C}H_3$C=N). ИК спектр: 3392 (с), 3341 (с), 3325 (ср), 3222 (ушир.с) (NH), 3100 (сл), 3061 (ушир.ср), 3034 (сл) ($CH_{аром}$), 1656 (с), 1639 (с) (амид-I, C=N, NH_2), 1615 (ср), 1584 (сл) ($CC_{аром}$), 1528 (с) (амид-II), 1513 (с) ($CC_{аром}$), 1252 (с), 1034 (ср) (C-O), 824 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 54.51; H, 7.21; N, 26.41. $C_{12}H_{19}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 54.33; H, 7.22; N, 26.40.

Гидразон 4-{[1-(4-*трет*-бутилфенил)-3-оксо]бут-1-ил}семикарбазида (59d).



Метод А: К раствору KOH (1.476 г, 26.30 ммоль) в H_2O (25 мл) добавляют карбамат **56d** (1.698 г, 5.09 ммоль), полученную эмульсию перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч и экстрагируют эфиром (20 мл, 3 × 10 мл). Экстракт промывают H_2O (3 × 15 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 15 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Эфир отгоняют в вакууме и получают технический продукт **57d** в виде масла. К полученному маслу добавляют безводный N_2H_4 (24 мл), колбу задувают аргоном, образовавшийся раствор кипятят при перемешивании в течение 22 ч с защитой от влаги воздуха и CO_2 с использованием осушающей трубки, заполненной таблетками KOH. Затем N_2H_4 отгоняют в вакууме при 60°C (температура бани), маслянистый остаток соупаривают с толуолом (4 × 15 мл), остаток растирают с эфиром (15 мл) до кристаллизации и охлаждают полученную суспензию (-

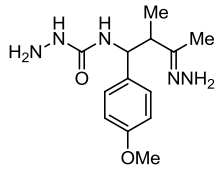
18°C). Осадок отфильтровывают, промывают холодным (-18°C) эфиром, высушивают на фильтре от эфира продуванием воздуха, промывают ледяной H_2O (4 × 5 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **59d** (0.619 г, 42%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 94:6. Аналитически чистый образец (соотношение изомеров 94:6) получают кристаллизацией из MeCN.

Метод В: Гидразон **59d** (0.443 г, 78%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 95:5 был получен из семикарбазона **102c** (0.823 г, 1.96 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2.950 г, 58.93 ммоль) в EtOH (10 мл) (кипячение, 9 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **59b** в *Методе В*.

Т.пл. 151.5-152.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.27-7.33 (2H, м, ArH), 7.17-7.23 (2H, м, ArH), 6.94 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 6.60 (1H, ушир.д, ^3J = 8.4 Гц, N<u>H</u>CH), 5.58 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.86 (1H, ддд, ^3J = 8.7, ^3J = 8.4, ^3J = 6.1 Гц, CHN), 4.08 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 2.49 (1H, дд, ^2J = 14.0, ^3J = 6.1 Гц, H_A в CH_2C=N), 2.44 (1H, дд, ^2J = 14.0, ^3J = 8.7 Гц, H_B в CH_2C=N), 1.61 (3H, с, CH_3C=N), 1.26 (9H, с, CH_3 в *t*-Bu). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.00 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 6.74 (1H, ушир.д, ^3J = 8.8 Гц, N<u>H</u>CH), 5.70 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.94 (1H, ддд, ^3J = 9.4, ^3J = 8.8, ^3J = 6.2 Гц, CHN), ≈4.08 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH, сигнал полностью перекрывается с сигналом аналогичных протонов главного изомера), 2.78 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 9.4 Гц, H_A в CH_2C=N), 2.31 (1H, д, ^2J = 14.4, ^3J = 6.2 Гц, H_B в CH_2C=N), 1.67 (3H, с, CH_3C=N), 1.27 (9H, с, CH_3 в *t*-Bu). Сигналы ароматических полностью перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 159.4 (C=O), 148.6 (C), 144.7 (C=N), 141.6 (C), 125.9 (2CH), 124.8 (2CH), 50.7 (CHN), 45.8 (CH_2), 34.1 (<u>C</u>Me_3), 31.2 (3×CH_3 в *t*-Bu), 13.8 (<u>C</u>H_3C=N). ИК спектр: 3389 (ср), 3349 (с), 3225 (ушир.с) (NH), 3058 (ушир.ср) ($CH_{аром}$), 1655 (оч.с) (амид-I, C=N, NH_2), 1528 (оч.с) (амид-II), 823 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.12; H, 8.69; N, 23.96. $C_{15}H_{25}N_5O$. Вычислено, %: C, 61.83; H, 8.65; N, 24.03.

Спектр ^{1}H ЯМР соединения **57d**: 7.62 (1H, д, ^3J = 8.3 Гц, NH), 7.29-7.35 (2H, м, ArH), 7.18-7.23 (2H, м, ArH), 4.93 (1H, ддд, ^3J = 9.2, ^3J = 8.3, ^3J = 5.4 Гц, CHN), 3.85-4.00 (2H, м, OCH_2), 2.87 (1H, дд, ^2J = 16.6, ^3J = 9.2 Гц, H_A в CH_2C=O), 2.75 (1H, дд, ^2J = 16.6, ^3J = 5.4 Гц, H_B в CH_2C=O), 2.07 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.25 (9H, с, CH_3 в *t*-Bu), 1.13 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt).

Гидразон 4-{[2-метил-1-(4-метоксифенил)-3-оксо]бут-1-ил}семикарбазида (59e).

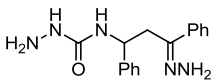


Гидразон **59e** (0.746 г, 40%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 95:5 был получен из карбамата **57e** (1.882 г, 6.74 ммоль) в N_2H_4 (16 мл) (кипячение, 23 ч) согласно методике, описанной для **59a** в *Методе А*. Аналитически чистый образец (*E*-изомер) получают кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 179.5-180.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.13-7.19 (2H, м, ArH), 6.89 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 6.81-6.87 (2H, м, ArH), 6.74 (1H, ушир.д, ^3J = 8.8 Гц, N<u>H</u>CH), 5.57 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.57 (1H, дд, ^3J = 8.8, ^3J = 8.7 Гц, CHN), 4.04 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 3.72 (3H, с, OCH_3), 2.57 (1H, д.кв, ^3J = 8.7, ^3J = 7.0 Гц, CHC=N), 1.52 (3H, с, CH_3C=N), 0.82 (3H, д, ^3J = 7.0 Гц, C<u>H</u>$_3$CH). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 6.58 (1H, ушир.д, ^3J = 9.4 Гц, N<u>H</u>CH), 5.46 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.75 (1H, дд, ^3J = 9.4, ^3J = 7.8 Гц, CHN), 2.67 (1H, д.кв, ^3J = 7.8, ^3J = 7.0 Гц, CHC=N), 1.48 (3H, с, CH_3C=N), 0.94 (3H, д, ^3J = 7.0 Гц, C<u>H</u>$_3$CH). Сигналы остальных протонов

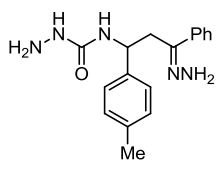
перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 159.4 (C=O), 157.8 (C), 149.2 (C=N), 135.7 (C), 127.9 (2CH), 113.3 (2CH), 55.5 (CHN), 55.0 (OCH_3), 47.3 ($\underline{C}HC$=N), 16.3 ($\underline{C}H_3C$=N), 12.0 ($\underline{C}H_3CH$). ИК спектр: 3376 (с), 3306 (с), 3219 (ушир.с) (NH), 3107 (сл), 3066 (ушир.ср), 3031 (сл), 3012 (сл) ($CH_{аром}$), 1664 (с), 1641 (с) (амид-I, C=N, NH_2), 1615 (ср), 1588 (сл) ($CC_{аром}$), 1532 (с) (амид-II), 1515 (с) ($CC_{аром}$), 1249 (с), 1037 (ср) (C-O), 814 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 55.99; H, 7.62; N, 25.35. $C_{13}H_{21}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 55.90; H, 7.58; N, 25.07.

Гидразон 4-{[(3-оксо-1,3-дифенил)проп-1-ил]}семикарбазида (59f).



Гидразон **59f** (1.346 г, 46%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 75:25 был получен из карбамата **57f** (2.896 г, 9.74 ммоль) в N_2H_4 (25 мл) (кипячение, 19 ч 40 мин) согласно методике, описанной для **59a** в *Методе А*. Аналитически чистый образец (соотношение изомеров 97:3) получают кристаллизацией из MeCN. Т.пл. 167-168.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.46-7.52 (2H, м, ArH), 7.13-7.37 (8H, м, ArH), 7.02 (1H, ушир.с, $N\underline{H}NH_2$), 6.88 (1H, ушир.д, ^3J = 8.2 Гц, $N\underline{H}CH$), 6.67 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.93 (1H, ддд, ^3J = 8.2, ^3J = 7.8, ^3J = 7.2 Гц, CHN), 4.08 (2H, ушир.с, $N\underline{H}_2NH$), 3.20 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 7.8 Гц, H_A в CH_2C=N), 2.95 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 7.2 Гц, H_B в CH_2C=N). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.42-7.47 (2H, м, ArH), 7.13-7.40 (8H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 6.96 (1H, ушир.с, $N\underline{H}NH_2$), 6.73 (1H, ушир.д, ^3J = 8.4 Гц, $N\underline{H}CH$), 5.67 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.66 (1H, ддд, ^3J = 8.7, ^3J = 8.4, ^3J = 6.2 Гц, CHN), 4.09 (2H, ушир.с, $N\underline{H}_2NH$, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 2.88 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 6.2 Гц, H_A в CH_2C=N), 2.78 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 8.7 Гц, H_B в CH_2C=N). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 159.7 (C=O), 143.5 (C), 142.1 (C=N), 139.0 (C), 128.2 (2CH), 127.9 (2CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (2CH), 124.9 (2CH), 50.8 (CHN), 32.3 (CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 159.3 (C=O), 144.8 (C=N), 144.4 (C), 134.2 (C), 129.0 (2CH), 128.32 (CH), 128.27 (CH), 128.1 (2CH), 127.5 (2CH), 126.3 (2CH), 51.0 (CHN), 45.0 (CH_2). ИК спектр: 3393 (с), 3347 (с), 3319 (с), 3224 (ушир.с) (NH), 3105 (сл), 3062 (сл), 3026 (сл) ($CH_{аром}$), 1658 (ушир.оч.с) (амид-I, C=N, NH_2), 1604 (сл), 1586 (сл) ($CC_{аром}$), 1539 (с) (амид-II), 1496 (сл) ($CC_{аром}$), 757 (с), 693 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.59; H, 6.48; N, 23.76. $C_{16}H_{19}N_5O$. Вычислено, %: C, 64.63; H, 6.44; N, 23.55.

Гидразон 4-{[1-(4-метилфенил)-3-оксо-3-фенил]проп-1-ил}семикарбазида (59g).

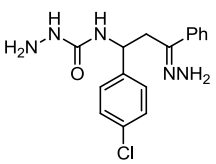


Гидразон **59g** (0.474 г, 28 в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 84:16 был получен из карбамата **57g** (1.702 г, 5.46 ммоль) в N_2H_4 (14 мл) (кипячение, 24 ч) согласно методике, описанной для **59a** в *Методе А*. Аналитически чистый образец (соотношение изомеров 86:14) получают кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 141-143.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.47-7.53 (2H, м, ArH), 7.13-7.27 (5H, м, ArH), 7.05-7.11 (2H, м, ArH), 7.02 (1H, ушир.с, $N\underline{H}NH_2$), 6.83 (1H, ушир.д, ^3J = 8.1 Гц, $N\underline{H}CH$), 6.66 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.88 (1H, ддд, ^3J = 8.1, ^3J = 7.7, ^3J = 7.4 Гц, CHN), 4.08 (2H,

ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 3.16 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 7.7 Гц, H_A в CH_2C=N), 2.93 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 7.4 Гц, H_B в CH_2C=N), 2.25 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.42-7.47 (2H, м, ArH), 7.34-7.41 (1H, м, ArH), 7.05-7.27 (6H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов главного изомера), 6.93 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH$_2$), 6.66 (1H, ушир.д, ^3J = 8.2 Гц, N<u>H</u>CH, сигналы частично перекрываются с сигналами протонов NH_2N=C главного изомера), 6.62 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.62 (1H, ддд, ^3J = 8.7, ^3J = 8.2, ^3J = 6.5 Гц, CHN), ≈4.08 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH, сигналы полностью перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 2.85 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 6.5 Гц, H_A в CH_2C=N), 2.77 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 8.7 Гц, H_B в CH_2C=N), 2.25 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 159.7 (C=O), 142.1 (C=N), 140.5 (C), 139.0 (C), 135.9 (C), 128.7 (2CH), 127.9 (2CH), 126.7 (CH), 126.4 (2CH), 124.9 (2CH), 50.6 (CHN), 32.3 (CH_2), 20.66 (CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 159.3 (C=O), 144.9 (C=N), 141.3 (C), 135.4 (C), 134.2 (C), 128.9 (2CH), 128.6 (2CH), 128.2 (CH), 127.5 (2CH), 126.2 (2CH), 50.7 (CHN), 45.0 (CH_2), 20.64 (CH_3). ИК спектр: 3394 (ср), 3346 (с), 3225 (ушир.с) (NH), 3056 (ушир.ср), 3018 (сл) ($CH_{аром}$), 1658 (ушир.с) (амид-I, C=N, NH_2), 1578 (сл), 1494 (сл) ($CC_{аром}$), 1534 (ушир.с) (амид-II), 815 (ср), 760 (ср), 692 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 65.44; H, 7.07; N, 22.58. $C_{17}H_{21}N_5O$. Вычислено, %: C, 65.57; H, 6.80; N, 22.49.

Гидразон 4-{[3-оксо-3-фенил-1-(4-хлорфенил)]проп-1-ил}семикарбазида (59h).

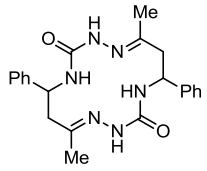


Гидразон **59h** (0.870 г, 32%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 75:25 был получен из карбамата **57h** (2.722 г, 8.20 ммоль) в N_2H_4 (20 мл) (кипячение, 20 ч) согласно методике, описанной для **59a** в *Методе А*. Аналитически чистый образец (соотношение изомеров 77:23) получают кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 157.5-160°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.15-7.55 (9H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного изомера), 7.05 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH$_2$), 6.95 (1H, ушир.д, ^3J = 8.2 Гц, N<u>H</u>CH), 6.67 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.94 (1H, ддд, ^3J = 8.4, ^3J = 8.2, ^3J = 7.1 Гц, CHN), 4.09 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 3.18 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 8.4 Гц, H_A в CH_2C=N), 2.96 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 7.1 Гц, H_B в CH_2C=N). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.15-7.55 (9H, м, ArH), 7.00 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH$_2$), 6.79 (1H, ушир.д, ^3J = 8.2 Гц, N<u>H</u>CH), 5.69 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.65 (1H, ддд, ^3J = 8.4, ^3J = 8.2, ^3J = 6.5 Гц, CHN), 4.09 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 2.88 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 6.5 Гц, H_A в CH_2C=N), 2.80 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 8.4 Гц, H_B в CH_2C=N). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 159.6 (C=O), 142.8 (C), 141.9 (C=N), 138.9 (C), 131.2 (C), 128.4 (2CH), 127.97 (2CH), 127.96 (2CH), 126.8 (CH), 124.5 (2CH), 50.1 (CHN), 31.6 (CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 159.3 (C=O), 144.4 (C=N), 143.4 (C), 134.1 (C), 130.8 (C), 128.9 (2CH), 128.32 (2CH), 128.27 (CH), 127.92 (2CH), 127.4 (2CH), 50.5 (CHN), 44.5 (CH_2). ИК спектр: 3387 (ср), 3351 (с), 3320 (ср), 3222 (ушир.с) (NH), 3060 (ушир.ср), 3021 (сл) ($CH_{аром}$), 1658 (ушир.оч.с) (амид-I, C=N, NH_2), 1600 (сл), 1580 (сл) ($CC_{аром}$), 1542 (ушир.оч.с) (амид-II), 1494 (ср) ($CC_{аром}$), 823 (ср), 694 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 57.89; H, 5.34; N, 21.15. $C_{16}H_{18}ClN_5O$. Вычислено, %: C, 57.92; H,

5.47; N, 21.11.

7,14-Диметил-5,12-дифенил-1,2,4,8,9,11-гексаазациклотетрадека-7,14-диен-3,10-дион (63a).

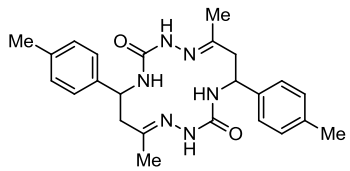


Метод А: Смесь семикарбазида **59a** (0.171 г, 0.73 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.143 г, 0.75 ммоль) в EtOH (3.8 мл) кипятят при перемешивании в течение 1 ч 50 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1 мл) до кристаллизации. Суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **63a** (0.126 г, 85%) в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 96:4. Аналитически чистый образец (*транс*-изомер) получают кристаллизацией из ДМФА.

Метод В: Суспензию гидразона **103a** (0.157 г, 0.49 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.019 г, 0.01 ммоль) в MeCN (2 мл) кипятят при перемешивании в течение 2 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с эфиром. Полученную суспензию охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают холодным эфиром (4 × 2 мл), ледяной H_2O (4 × 2 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **63a** (0.074 г, 75%) в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 97:3.

Т.пл. 273°C (разл., ДМФА). Спектр ^{1}H ЯМР *транс*-изомера: 9.42 (2H, с, двух NHN), 7.91 (2H, д, ^3J = 7.6 Гц, двух NHC), 7.20-7.37 (10H, м, ArH), 5.02 (2H, ддд, ^3J = 7.6, ^3J = 5.1, ^3J = 4.2 Гц, двух CHN), 2.69 (2H, дд, ^2J = 14.0, ^3J = 4.2 Гц, H_A в двух CH_2), 2.66 (2H, дд, ^2J = 14.0, ^3J = 5.1 Гц, H_B в двух CH_2), 1.49 (6H, с, двух CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР *цис*-изомера: 9.33 (2H, с, двух NHN), 7.55 (2H, д, ^3J = 7.3 Гц, двух NHC), 7.20-7.44 (10H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 4.90 (2H, ддд, ^3J = 8.6, ^3J = 7.3, ^3J = 4.9 Гц, два CHN), 2.56-2.68 (4H, м, две CH_2, сигналы частично перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 1.82 (6H, с, двух CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР *транс*-изомера: 155.3 (2C=O), 148.8 (2C=N), 142.7 (2C), 128.2 (4CH), 126.7 (2CH), 125.7 (4CH), 51.1 (2CHN), 43.3 ($2CH_2$), 19.1 ($2CH_3$). ИК спектр *транс*-изомера: 3371 (с), 3197 (с), 3087 (с), 3032 (ср) (NH), 1674 (оч.с), 1638 (сл) (амид-I), 1584 (сл) ($CC_{аром}$), 1550 (оч.с) (C=N, амид-II), 1495 (ср) ($CC_{аром}$), 756 (с), 696 (с) ($CH_{аром}$). Масс спектр (EI) m/z 407 [5, $(M+1)^+$], 406 (21, M^+), 335 (1), 301 (1), 292 (7), 244 (8), 204 (13), 203 (29), 187 (10), 159 (6), 144 (3), 132 (24), 106 (100), 104 (17), 91 (8), 77 (16), 44 (12). Найдено, %: C, 64.99; H, 6.53; N, 20.77. $C_{22}H_{26}N_6O_2$. Вычислено, %: C, 65.01; H, 6.45; N, 20.68.

7,14-Диметил-5,12-ди(4-метилфенил)-1,2,4,8,9,11-гексаазациклотетрадека-7,14-диен-3,10-дион (63b).



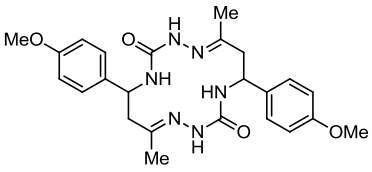
Метод А: Соединение **63b** (0.252 г, 92%) в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 71:29 было получено из семикарбазида **59b** (0.314 г, 1.26 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.254 г, 1.33 ммоль) в EtOH (6.2 мл) (кипячение, 1 ч 50 мин) согласно методике, описанной для **63a** в *Методе А*. Аналитически чистый образец получают кристаллизацией из AcOH. Из-за крайне низкой растворимости аналитически чистого **63b** не удалось записать его ^{1}H ЯМР спектр и

определить соотношение изомеров.

Метод B: Макроцикл **63b** (0.081 г, 78%) в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 98:2 был получен из гидразона **103b** (0.168 г, 0.48 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.018 г, 0.01 ммоль) в MeCN (2.2 мл) (кипячение, 4 ч) согласно методике, описанной для **63a** в *Методе B*.

Т.пл. 315°C (разл., AcOH). Спектр ^{1}H ЯМР *транс*-изомера: 9.36 (2H, с, двух NHN), 7.87 (2H, д, ^3J = 7.8 Гц, двух NHC), 7.11-7.17 (8H, м, двух ArH), 4.99 (2H, ддд, ^3J = 7.8, ^3J = 4.9, ^3J = 4.2 Гц, двух CHN), 2.66 (2H, дд, ^2J = 14.1, ^3J = 4.9 Гц, H_A в двух CH_2), 2.64 (2H, дд, ^2J = 14.1, ^3J = 4.9 Гц, H_B в двух CH_2), 2.28 (6H, с, CH_3 в двух $CH_3C_6H_4$), 1.49 (6H, с, двух CH_3C=N). Спектр ^{1}H ЯМР *цис*-изомера: 9.29 (2H, с, двух NHN), 7.53 (2H, д, ^3J = 7.5 Гц, двух NHC), 7.26-7.32 (4H, м, ArH), 7.13-7.19 (4H, м, ArH), 4.85 (2H, ддд, ^3J = 8.3, ^3J = 7.5, ^3J = 4.7 Гц, двух CHN), 2.53-2.70 (4H, м, двух CH_2, сигналы частично перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 2.29 (6H, с, CH_3 в двух $CH_3C_6H_4$), 1.80 (6H, с, двух CH_3C=N). ИК спектр: 3366 (с), 3190 (с), 3084 (с), 3027 (сл) (NH), 1674 (оч.с), 1636 (ср) (амид-I), 1544 (оч.с) (C=N, амид-II), 1518 (пл) ($CC_{аром}$), 808 (с) ($CH_{аром}$). Масс спектр (EI) m/z 435 [4, $(M+1)^+$], 434 (15, M^+), 320 (3), 277 (1), 258 (3), 218 (9), 217 (26), 201 (9), 173 (7), 158 (5), 146 (44), 120 (100), 118 (20), 91 (24), 44 (7), 42 (9), 41 (10). Найдено, %: C, 66.10; H, 6.88; N, 19.46. $C_{24}H_{30}N_6O_2$. Вычислено, %: C, 66.34; H, 6.96; N, 19.34.

7,14-Диметил-5,12-ди(4-метоксифенил)-1,2,4,8,9,11-гексаазациклотетрадека-7,14-диен-3,10-дион (63c).



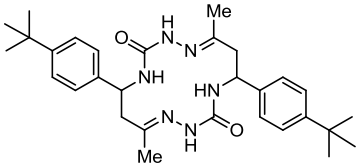
Метод A: Соединение **63c** (0.282 г, 86%) в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 69:31 было получено из семикарбазида **59c** (0.373 г, 1.40 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.284 г, 1.49 ммоль) в EtOH (7 мл) (1 ч 50 мин, кипячение) согласно методике, описанной для **63a** в *Методе A*. Аналитически чистый образец (*транс*/*цис* = 97:3) получают кристаллизацией из ДМФА.

Метод B: Суспензию гидразона **103d** (0.162 г, содержит 20 мол% толуола, 0.40 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.008 г, 0.04 ммоль) в MeCN (2 мл) кипятят при перемешивании в течение 4 ч, затем охлаждают до -10°C. Осадок отфильтровывают на холодном (-10°C) фильтре, промывают холодным (-10°C) MeCN (2 × 2 мл), холодным (-10°C) эфиром (2 × 2 мл), ледяной H_2O (4 × 2 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **63c** (0.055 г, 60%) в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 99:1.

Т.пл. 289°C (разл., ДМФА). Спектр ^{1}H ЯМР *транс*-изомера: 9.33 (2H, с, двух NHN), 7.88 (2H, д, ^3J = 7.9 Гц, двух NHC), 7.15-7.21 (4H, м, ArH), 6.86-6.93 (4H, м, ArH), 4.99 (2H, ддд, ^3J = 7.9, ^3J = 4.8, ^3J = 4.3 Гц, двух CHN), 3.73 (6H, с, двух OCH_3), 2.66 (2H, дд, ^2J = 14.1, ^3J = 4.3 Гц, H_A в двух CH_2), 2.64 (2H, дд, ^2J = 14.1, ^3J = 4.8 Гц, H_B в двух CH_2), 1.51 (6H, с, двух CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР *цис*-изомера: 9.28 (2H, с, двух NHN), 7.48 (2H, д, ^3J = 7.4 Гц, двух NHC), 7.29-7.35 (4H, м, ArH), 6.88-6.94 (4H, м, ArH), 4.80-4.88 (2H, м, двух CHN), 3.74 (6H, с, двух OCH_3), 2.52-2.64 (4H, м, двух CH_2, сигналы частично перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 1.81 (6H, с, двух CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР *транс*-изомера: 157.9 (2C), 155.3 (2C=O), 148.8 (2C=N), 134.6

(2C), 126.8 (4CH), 113.6 (4CH), 55.0 (2 OCH_3), 50.4 (2CHN), 43.4 ($2CH_2$), 19.2 ($2CH_3$). Спектр ^{13}C ЯМР *цис*-изомера: 158.0 (2C), 155.9 (2C=O), 147.1 (2C=N), 136.0 (2C), 127.1 (4CH), 113.5 (4CH), 55.1 (2 OCH_3), 50.8 (2CHN), 44.7 ($2CH_2$), 16.8 ($2CH_3$). ИК спектр: 3371 (с), 3188 (ушир.с), 3075 (ушир.с) (NH), 1666 (оч.с) (амид-I), 1612 (сл), 1583 (сл) ($CC_{аром}$), 1541 (с) (C=N, амид-II), 1512 (с) ($CC_{аром}$), 1252 (с), 1036 (ср) (C-O), 828 (ср) ($CH_{аром}$). Масс спектр (EI) m/z 468 [1, $(M+2)^+$], 467 [6, $(M+1)^+$], 466 (22, M^+), 352 (14), 309 (9), 267 (8), 234 (23), 233 (97), 218 (8), 217 (39), 190 (7), 189 (20), 174 (10), 163 (16), 162 (96), 137 (10), 136 (98), 135 (17), 134 (46), 121 (11), 109 (9), 91 (13), 77 (9), 18 (100). Найдено, %: C, 61.57; H, 6.48; N, 18.19. $C_{24}H_{30}N_6O_4$. Вычислено, %: C, 61.79; H, 6.48; N, 18.01.

7,14-Диметил-5,12-ди(4-*трет*-бутилфенил)-1,2,4,8,9,11-гексаазациклотетрадека-7,14-диен-3,10-дион (63d).



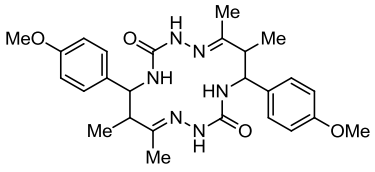
Метод А: Соединение **63d** (0.331 г, 93%) в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 55:45 было получено из семикарбазида **59d** (0.401 г, 1.37 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.279 г, 1.47 ммоль) в EtOH (18 мл) (1 ч 50 мин, кипячение) согласно методике, описанной для **63a** в *Методе А*. Аналитически чистый образец (*транс*-изомер) получают кристаллизацией из ДМФА.

Метод В: Макроцикл **63d** (0.085 г, 92%, *транс*-изомер) был получен из гидразона **103c** (0.156 г, 0.36 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.014 г, 0.07 ммоль) в MeCN (3 мл) (кипячение, 8 ч) согласно методике, описанной для **63c** в *Методе В*.

Т.пл. 308.5°C (разл., ДМФА). Спектр ^1H ЯМР *транс*-изомера: 9.36 (2H, с, двух NHN), 7.91 (2H, д, ^3J = 7.5 Гц, двух NHC), 7.32-7.38 (4H, м, ArH), 7.15-7.21 (4H, м, ArH), 4.96 (2H, ддд, ^3J = 7.5, ^3J = 5.2, ^3J = 4.1 Гц, двух CHN), 2.68 (2H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 4.1 Гц, H_A в двух CH_2), 2.64 (2H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 5.2 Гц, H_B в двух CH_2), 1.52 (6H, с, двух $C\underline{H}_3C$=N), 1.27 (18H, с, CH_3 в двух *t*-Bu). Спектр ^1H ЯМР *цис*-изомера: 9.30 (2H, с, двух NHN), 7.54 (2H, д, ^3J = 7.3 Гц, двух NHC), 7.30-7.39 (8H, м, ArH, сигналы частично перекрываются с сигналами ароматических протонов главного изомера), 4.84 (2H, ддд, ^3J = 9.0, ^3J = 7.3, ^3J = 5.2 Гц, двух CHN), 1.82 (6H, с, двух $C\underline{H}_3C$=N), 1.28 (18H, с, CH_3 в двух *t*-Bu). Сигналы протонов двух CH_2 групп перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР *транс*-изомера: 155.3 (2C=O), 149.0 (2C=N), 148.88 (2C), 139.8 (2C), 125.4 (4CH), 124.9 (4CH), 50.9 (2CHN), 43.0 ($2CH_2$), 34.13 ($2\underline{C}Me_3$), 31.18 ($6\times CH_3$ в 2 *t*-Bu), 19.1 ($2\underline{C}H_3C$=N). Спектр ^{13}C ЯМР *цис*-изомера: 155.9 (2C=O), 148.88 (2C=N), 147.6 (2C), 141.0 (2C), 125.8 (4CH), 124.8 (4CH), 51.1 (2CHN), 44.3 ($2CH_2$), 34.13 ($2\underline{C}Me_3$), 31.18 ($6\times CH_3$ в 2 *t*-Bu), 17.0 ($2\underline{C}H_3C$=N). ИК спектр *транс*-изомера: 3371 (с), 3197 (ушир.с), 3090 (ушир.с) (NH), 3022 (сл) ($CH_{аром}$), 1672 (оч.с) (амид-I), 1638 (сл), 1613 (сл) ($CC_{аром}$), 1554 (с), 1543 (с) (C=N, амид-II), 1517 (сл) ($CC_{аром}$), 827 (ср) ($CH_{аром}$). Масс спектр (EI) m/z 520 [3, $(M+2)^+$], 519 [16, $(M+1)^+$], 518 (47, M^+), 447 (7), 404 (30), 361 (13), 300 (41), 260 (98), 259 (97), 244 (28), 243 (87), 217 (23), 216 (22), 215 (48), 200 (21), 199 (23), 189 (40), 188 (99), 186 (26), 173 (86), 163 (96), 162 (99), 160 (32), 159 (27), 158 (33), 147 (68), 146 (82), 145 (56), 144 (42), 132 (45), 118 (29), 117 (34), 115 (21), 91 (36), 18 (100). Найдено, %: C, 69.32; H, 8.17; N, 16.22. $C_{30}H_{42}N_6O_2$. Вычислено, %: C, 69.47; H, 8.16;

N, 16.20.

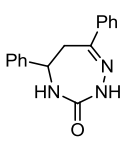
6,7,13,14-Тетраметил-5,12-ди(4-метоксифенил)-1,2,4,8,9,11-гексаазациклотетрадека-7,14-диен-3,10-дион (63e).



Смесь семикарбазида **59e** (0.528 г, 1.89 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.372 г, 1.96 ммоль) в EtOH (7 мл) кипятят при перемешивании в течение 1 ч 50 мин. Полученную суспензию охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают холодным (-18°C) EtOH (2 × 3 мл), ледяной H_2O (4 × 3 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **63e** (0.340 г, 73%) в виде смеси семи изомеров, три из которых (соотношение 81:13:6) суммарно составляют 97 мол%. Аналитически чистый образец (соотношение изомеров 87:12:1) получают кристаллизацией из *н*-BuOH.

Т.пл. 256.5°C (разл., BuOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера (81%): 8.93 (2H, с, двух NHN), 7.30-7.37 (4H, м, ArH), 6.91-6.96 (4H, м, ArH), 6.56 (2H, д, ^3J = 10.6 Гц, двух NHC), 4.93 (2H, дд, ^3J = 11.5, ^3J = 10.6 Гц, двух CHN), 3.74 (6H, с, двух OCH_3), 2.82 (2H, д.кв, ^3J = 11.5, ^3J = 7.0 Гц, двух C<u>H</u>CH_3), 1.79 (6H, с, двух CH_3C=N), 0.66 (6H, д, ^3J = 7.0 Гц, двух C<u>H</u>$_3$CH). Спектр ^{1}H ЯМР первого минорного изомера (13%): 9.30 (2H, с, двух NHN), 8.27 (2H, ушир.д, ^3J = 8.6 Гц, двух NHC), 7.20-7.26 (4H, м, ArH), 6.89-6.95 (4H, м, ArH), 4.76 (2H, дд, ^3J = 8.6, ^3J = 4.0 Гц, двух CHN), 3.75 (6H, с, двух OCH_3), 2.86 (2H, д.кв, ^3J = 7.0, ^3J = 4.0 Гц, двух C<u>H</u>CH_3, сигналы частично перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 1.57 (6H, с, двух CH_3C=N), 1.24 (6H, д, ^3J = 7.0 Гц, двух C<u>H</u>$_3$CH). Спектр ^{1}H ЯМР второго минорного изомера (6%): 9.43 (2H, с, двух NHN), 7.94 (2H, ушир.д, ^3J = 10.3 Гц, двух NHC), 1.41 (6H, с, двух CH_3C=N). Сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера (81%): 158.3 (2C), 155.0 (2C=O), 152.4 (2C=N), 134.0 (2C), 128.5 (4CH), 114.0 (4CH), 55.0 (2 OCH_3), 54.2 (2CHN), 47.5 (2<u>C</u>HCH_3), 16.4 (2<u>C</u>H_3C=N), 11.5 (2<u>C</u>H_3CH). Спектр ^{13}C ЯМР первого минорного изомера (13%): 157.9 (2C), 155.8 (2C=O), 152.9 (2C=N), 135.2 (2C), 127.0 (4CH), 113.5 (4CH), 56.1 (2CHN), 55.0 (2 OCH_3), 46.2 (2<u>C</u>HCH_3). Сигналы других метильных групп не наблюдаются. ИК спектр: 3401 (ушир.ср), 3371 (ср), 3213 (ушир.с), 3087 (ушир.ср) (NH), 1675 (оч.с) (амид-I), 1612 (сл), 1584 (сл) ($CC_{аром}$), 1529 (с), 1512 (с) (C=N, амид-II), 1253 (с), 1034 (ср) (C-O), 835 (ср) ($CH_{аром}$). Масс спектр (EI) m/z 496 [2, $(M+2)^+$], 495 [9, $(M+1)^+$], 494 (20, M^+), 254 (17), 248 (59), 247 (96), 232 (11), 231 (27), 204 (19), 203 (25), 189 (12), 188 (12), 163 (19), 162 (96), 148 (19), 147 (11), 137 (11), 136 (98), 135 (83), 134 (97), 121 (11), 119 (13), 91 (15), 77 (14), 18 (100). Найдено, %: C, 62.32; H, 7.01; N, 16.56. $C_{26}H_{34}N_6O_4 \cdot 0.25H_2O$. Вычислено, %: C, 62.57; H, 6.97; N, 16.84.

5,7-Дифенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-он (64a).



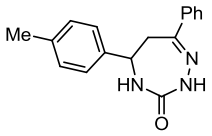
Метод А: Триазепин **64a** был получен из семикарбазида **59f** (1.344 г, 4.52 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.893 г, 4.70 ммоль) в EtOH (150 мл) (кипячение, 1 ч 50 мин) согласно методике, описанной для **63a**. Технический продукт очищают с использованием

колоночной хроматографии на силикагеле 60 (31 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 100:0 до 200:1), основную фракцию концентрируют, кристаллизуют из EtOH (15 мл) и получают **64a** (0.472 г, 39%).

Метод B: К перемешиваемому раствору KOH (0.195 г, 3.48 ммоль) в H_2O (0.7 мл) добавляют триазепинтион **71a** (0.193 г, 0.69 ммоль) и EtOH (3.5 мл). Полученную суспензию охлаждают на водяной бане (10-15°C, холодная вода), добавляют H_2O_2 (0.49 мл, 7.11 ммоль; d = 1.175 г/мл, 43%) в течение 1 мин и удаляют охлаждение. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч, добавляют AcOH (0.18 мл, 3.06 ммоль), затем растворитель удаляют в вакууме (температура бани не выше 35°C). К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (3 мл) и охлаждают полученную суспензию. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепинон **64a** (0.162 г, 89%).

Т.пл. 204-205°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.62 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 7.36-7.43 (2H, м, ArH), 7.35 (1H, ушир.дд неразрешенного д, ^3J =4.2, ^4J = 2.1, $^4J \approx 0.7$ Гц, $N_{(4)}H$), 7.14-7.33 (8H, м, ArH), 4.81 (1H, ддд, ^3J =6.7, ^3J = 4.2, ^3J = 3.2 Гц, 5-H), 3.34 (1H, ддд, ^2J = 14.4, ^3J = 6.7, ^4J = 0.7 Гц, 6-H_A), 3.18 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 3.2 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.58 (C3), 155.37 (C7), 143.19 (C), 137.63 (C), 128.8 (CH), 128.3 (2CH), 128.1 (2CH), 127.2 (CH), 126.0 (2CH), 125.64 (2CH), 55.9 (C5), 36.1 (C6). ИК спектр: 3347 (сл), 3243 (ушир.с), 3226 (ушир.с), 3098 (ушир.с), 3060 (ср), 3032 (ср) (NH), 1685 (с) (амид-I), 1639 (ушир.ср) (C=N), 1588 (сл), 1511 (сл) ($CC_{аром}$), 767 (ср), 698 (с) ($CH_{аром}$). Масс спектр (EI) m/z 266 [2, $(M+1)^+$], 265 (14, M^+), 221 (13), 162 (11), 161 (100), 145 (14), 133 (17), 132 (16), 119 (7), 118 (15), 115 (8), 104 (31), 103 (31), 102 (5), 92 (5), 91 (23), 89 (6), 78 (11), 77 (46). Найдено, %: C, 72.39; H, 5.65; N, 15.67. $C_{16}H_{15}N_3O$. Вычислено, %: C, 72.43; H, 5.70; N, 15.84.

5-(4-Метилфенил)-7-фенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-он (64b).



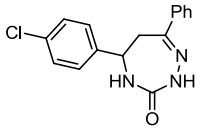
Метод A: Триазепин **64b** был получен из семикарбазида **59g** (0.471 г, 1.51 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.280 г, 1.58 ммоль) в EtOH (50 мл) (1 ч 50 мин, кипячение) согласно методике, описанной для **63a** в *Методе A*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (11 г), элюируя системой $CHCl_3$-петролейный эфир (от 5:1 до 1:0), и получают **64b** (0.201 г, 45%).

Метод B: Соединение **64b** (0.232 г, 87%) было получено из триазепинтиона **71b** (0.264 г, 0.89 ммоль), KOH (0.247 г, 4.40 ммоль) и H_2O_2 (0.64 мл, 9.19 ммоль; d = 1.175 г/мл, 43%) в EtOH (4.5 мл) и H_2O (1 мл) (20°C, 2 ч), затем AcOH (0.23 мл, 4.02 ммоль) согласно методике, описанной для **64a** в *Методе B*.

Т.пл. 189-191°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.59 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 7.39-7.46 (2H, м, ArH), 7.31 (1H, ушир.дд неразрешенного д, ^3J = 4.0, ^4J = 2.1, $^4J \approx 0.8$ Гц, $N_{(4)}H$, сигналы частично перекрываются с сигналами ароматических протонов), 7.22-7.31 (3H, м, ArH), 7.16-7.21 (2H, м, ArH), 7.06-7.11 (2H, м, ArH), 4.74 (1H, ддд, ^3J = 7.0, ^3J = 4.0, ^3J = 3.1 Гц, 5-H), 3.33 (1H, ддд, ^2J = 14.5, ^3J = 7.0, ^4J = 0.8 Гц, 6-H_A), 3.13 (1H, дд, ^2J = 14.5, ^3J = 3.1 Гц, 6-H_B), 2.22 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.6 (C3), 155.0 (C7), 140.3 (C), 137.7 (C), 136.2 (C), 128.8 (3CH), 128.2 (2CH), 125.9

(2CH), 125.7 (2CH), 55.5 (C5), 36.2 (C6), 20.6 (CH_3). ИК спектр: 3330 (сл), 3249 (ушир.с), 3191 (ушир.ср), 3092 (ушир.с) (NH), 3016 (сл) ($CH_{аром}$), 1683 (с) (амид-I и C=N), 1616 (сл), 1595 (сл), 1575 (сл), 1497 (сл) ($CC_{аром}$), 803 (с), 760 (ср), 697 (ср) ($CH_{аром}$). Масс спектр (EI) m/z 281 [1, $(M+2)^+$], 280 [8, $(M+1)^+$], 279 (42, M^+), 235 (34), 221 (5), 191 (6), 189 (4), 178 (3), 174 (3), 165 (4), 162 (8), 161 (59), 147 (5), 146 (51), 145 (13), 133 (12), 132 (3), 128 (4), 127 (3), 120 (5), 119 (19), 118 (99), 117 (22), 116 (5), 115 (10), 105 (4), 104 (8), 103 (20), 102 (4), 92 (5), 91 (29), 90 (3), 89 (5), 78 (3), 77 (14), 18 (100). Найдено, %: C, 72.46; H, 6.22; N, 14.81. $C_{17}H_{17}N_3O \cdot 0.11EtOH$. Вычислено, %: C, 72.72; H, 6.26; N, 14.78.

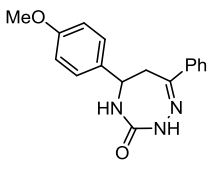
7-Фенил-5-(4-хлорфенил)-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-он (64c).



Триазепин **64c** был получен из семикарбазида **59h** (0.346 г, 1.04 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.203 г, 1.06 ммоль) в EtOH (45 мл) (кипячение, 1 ч 50 мин) согласно методике, описанной для **63a** в *Методе A*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (10 г), элюируя $CHCl_3$, и получают **64c** (0.129 г, 41%).

Т.пл. 200.5-201.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.65 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 7.39-7.45 (2H, м, ArH), 7.38 (1H, ушир.дд неразрешенного д, ^3J = 4.2, ^4J = 2.1, $^4J \approx 0.9$ Гц, $N_{(4)}H$), 7.22-7.36 (7H, м, ArH), 4.82 (1H, ддд, ^3J = 6.7, ^3J = 4.2, ^3J = 3.2 Гц, 5-H), 3.36 (1H, ддд, ^2J = 14.4, ^3J = 6.7, ^4J = 0.9 Гц, 6-H_A), 3.18 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 3.2 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.4 (C3), 155.2 (C7), 142.1 (C), 137.5 (C), 131.6 (C), 128.9 (CH), 128.2 (4CH), 127.9 (2CH), 125.6 (2CH), 55.2 (C5), 35.7 (C6). ИК спектр: 3239 (ушир.с), 3095 (ушир.с) (NH), 3023 (сл) ($CH_{аром}$), 1683 (с) (амид-I), 1632 (ср) (C=N), 1600 (сл), 1577 (сл), 1510 (сл), 1488 (сл) ($CC_{аром}$), 819 (с), 762 (ср), 701 (ср) ($CH_{аром}$). Масс спектр (EI) m/z 302 [3, $(M+3)^+$], 301 [16, $(M+2)^+$], 300 [9, $(M+1)^+$], 299 (46, M^+), 257 (9), 256 (6), 255 (27), 214 (4), 199 (4), 192 (4), 191 (7), 189 (8), 188 (5), 168 (5), 166 (15), 165 (5), 162 (20), 161 (98), 146 (6), 145 (14), 140 (10), 139 (5), 138 (23), 133 (22), 127 (6), 125 (4), 119 (6), 118 (18), 117 (5), 115 (7), 111 (7), 110 (4), 104 (9), 103 (30), 102 (7), 92 (4), 91 (17), 89 (6), 77 (23), 76 (4), 75 (5), 18 (100). Найдено, %: C, 64.04; H, 4.69; N, 13.92. $C_{16}H_{14}ClN_3O$. Вычислено, %: C, 64.11; H, 4.71; N, 14.02.

5-(4-Метоксифенил)-7-фенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-он (64d).

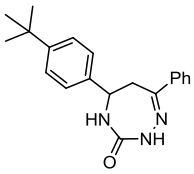


Соединение **64d** (0.258 г, 88%) было получено из триазепинтиона **71c** (0.310 г, 0.99 ммоль), KOH (0.284 г, 5.05 ммоль) и H_2O_2 (0.70 мл, 10.05 ммоль; d = 1.175 г/мл, 43%) в EtOH (5 мл) и H_2O (1 мл) (20°C, 2 ч), затем AcOH (0.22 мл, 3.84 ммоль) согласно методике, описанной для **64a** в *Методе B*.

Т.пл. 188.5-189.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.54 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 7.19-7.47 (8H, м, ArH и $N_{(4)}H$), 6.81-6.87 (2H, м, ArH), 4.74 (1H, ддд, ^3J = 7.0, ^3J = 4.0, ^3J = 3.1 Гц, 5-H), 3.31 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 7.0 Гц, 6-H_A), 3.14 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 3.1 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 158.3 (C), 155.5, 155.1 (C3, C7), 137.7 (C), 135.2 (C), 128.7 (CH), 128.1 (2CH), 127.0 (2CH), 125.6 (2CH), 113.6 (2CH), 55.2 (C5), 55.0 (OCH_3), 36.3 (C6). ИК спектр: 3346 (сл), 3240 (ушир.с), 3226 (ушир.с), 3100 (ушир.с) (NH), 3054 (сл), 3029 (сл), 3000 (сл) ($CH_{аром}$), 1685 (с) (амид-I), 1642 (ср)

(C=N), 1613 (ср), 1585 (ср), 1511 (с) ($CC_{аром}$), 1251 (с), 1035 (ср) (C-O), 823 (с), 766 (с), 707 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.09; H, 5.76; N, 14.42. $C_{17}H_{17}N_3O_2$. Вычислено, %: C, 69.14; H, 5.80; N, 14.23.

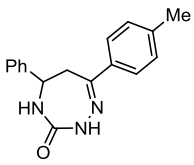
5-(4-*трет*-Бутилфенил)-7-фенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-он (64e).



Соединение **64e** (0.331 г, 58%) было получено из триазепинтиона **71e** (0.594 г, 1.76 ммоль), KOH (0.492 г, 8.77 ммоль) и H_2O_2 (1.27 мл, 18.24 ммоль; d = 1.175 г/мл, 43%) в EtOH (10 мл) и H_2O (2 мл) (20°C, 2.5 ч), затем AcOH (0.39 мл, 6.81 ммоль) согласно методике, описанной для **64a** в *Методе B*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (10.24 г), элюируя $CHCl_3$.

Т.пл. 232-233°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.56 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 7.20-7.41 (10H, м, ArH и $N_{(4)}H$), 4.75 (1H, ддд, ^3J = 7.0, ^3J = 3.6, ^3J = 3.4 Гц, 5-H), 3.26 (1H, ддд, ^2J = 14.4, ^3J = 7.0, ^4J = 0.7 Гц, 6-H_A), 3.17 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 3.4 Гц, 6-H_B), 1.22 (9H, с, 3×CH_3 в *t*-Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.8, 155.6 (C3, C7), 149.7 (C), 140.3 (C), 137.6 (C), 128.8 (CH), 128.1 (2CH), 125.74 (2CH), 125.7 (2CH), 125.0 (2CH), 55.8 (C5), 36.4 (C6), 34.2 ($\underline{C}Me_3$), 31.1 (3×CH_3 в *t*-Bu). ИК спектр: 3347 (сл), 3229 (ушир.с), 3098 (ушир.с) (NH), 3060 (сл), 3030 (сл) ($CH_{аром}$), 1686 (с) (амид-I), 1637 (ср) (C=N), 1574 (сл), 1511 (ср) ($CC_{аром}$), 823 (с), 758 (ср), 699 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 74.83; H, 7.10; N, 13.10. $C_{20}H_{23}N_3O$. Вычислено, %: C, 74.74; H, 7.21; N, 13.07.

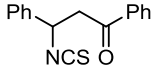
7-(4-Метилфенил)-5-фенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-он (64f).



Соединение **64f** (0.289 г, 93%) было получено из триазепинтиона **71f** (0.331 г, 1.12 ммоль), KOH (0.315 г, 5.61 ммоль) и H_2O_2 (0.78 мл, 11.20 ммоль; d = 1.175 г/мл, 43%) в EtOH (5 мл) и H_2O (1 мл) (20°C, 2 ч), затем AcOH (0.25 мл, 4.37 ммоль) согласно методике, описанной для **64a** в *Методе B*.

Т.пл. 208-209°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.49 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 7.15-7.33 (8H, м, ArH и $N_{(4)}H$), 7.02-7.08 (2H, м, ArH), 4.79 (1H, ддд, ^3J = 6.9, ^3J = 3.2, ^3J = 3.0 Гц, 5-H), 3.31 (1H, ддд, ^2J = 14.3, ^3J = 6.9, ^4J = 1.0 Гц, 6-H_A), 3.16 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 3.2 Гц, 6-H_B), 2.24 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.6, 155.5 (C3, C7), 143.2 (C), 138.3 (C), 134.8 (C), 128.6 (2CH), 128.1 (2CH), 127.1 (CH), 125.9 (2CH), 125.5 (2CH), 56.0 (C5), 35.9 (C6), 20.6 (CH_3). ИК спектр: 3369 (с), 3325 (ср), 3223 (ушир.с), 3109 (ушир.с) (NH), 3069 (сл), 3032 (сл) ($CH_{аром}$), 1674 (оч.с) (амид-I), 1615 (ср) (C=N), 1509 (сл) ($CC_{аром}$), 814 (с), 752 (ср), 706 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 73.04; H, 6.07; N, 15.09. $C_{17}H_{17}N_3O$. Вычислено, %: C, 73.10; H, 6.13; N, 15.04.

1,3-Дифенил-3-изотиоцианатопропан-1-он (66a).

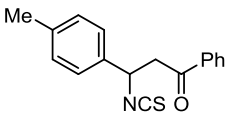


К перемешиваемой смеси соединения **65a** (1.089 г, 5.22 ммоль) и NH_4NCS (2.415 г, 31.73 ммоль) в H_2O (0.98 мл) добавляют раствор H_2SO_4 (0.95 мл, 16.67 ммоль) в H_2O (1 мл), полученную эмульсию перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч 20 мин. Образовавшуюся массу растирают со смесью эфира (20 мл) и CH_2Cl_2 (10 мл) и переносят в делительную воронку, добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), затем твердый

$NaHCO_3$ небольшими порциями до окончания нейтрализации (pH 8 водного слоя, универсальный индикатор). В результате получают два слоя с пеной на границе раздела фаз и фильтруют их через ватку, при этом получают почти прозрачные жидкости. Нижний водный слой отделяют, органический слой промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 × 10 мл), H_2O (3 × 20 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 10 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.23 г), элюируя системой петролейный эфир-CH_2Cl_2 (от 80:20 до 70:30). Основную фракцию концентрируют. Остаток растирают с петролейным эфиром, полученную суспензию охлаждают (-10°C), осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром, высушивают и получают **66a** (1.033 г, 74%).

Т.пл. 91.5-92.5°C (EtOH) [т.пл.литер. [418] 90°C (бензол)]. Спектр ^{1}H ЯМР: 8.00-8.05 (2H, м, ArH), 7.63-7.70 (1H, м, ArH), 7.50-7.57 (4H, м, ArH), 7.33-7.47 (3H, м, ArH), 5.60 (1H, дд, ^3J = 9.1, ^3J = 4.2 Гц, CHN), 4.03 (1H, дд, ^2J = 18.0, ^3J = 9.1 Гц, H_A в CH_2), 3.67 (1H, дд, ^2J = 18.0, ^3J = 4.2 Гц, H_B в CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР: 196.0 (C=O), 138.5 (C), 135.9 (C), 133.7 (CH), 130.4 (ушир., NCS), 128.80 (2CH), 128.78 (2CH), 128.4 (CH), 128.2 (2CH), 126.6 (2CH), 56.5 (CHN), 45.5 (CH_2). ИК спектр: 3060 (сл), 3055 (сл), 3030 (сл) ($CH_{аром}$), 2181 (оч.с), 2138 (оч.с), 2102 (оч.с) (NCS), 1678 (с) (C=O), 1595 (ср), 1578 (ср), 1496 (ср) ($CC_{аром}$), 770 (с), 753 (с), 699 (с), 685 (с) ($CH_{аром}$). Вычислено, %: $C_{16}H_{13}NOS$: C, 71.88; H, 4.90; N, 5.24. Найдено, %: C, 71.98; H, 5.04; N, 5.11.

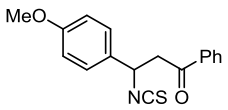
3-Изотиоцианато-3-(4-метилфенил)-1-фенилпропан-1-он (66b).



Изотиоцианат **66b** (0.842 г, 62%) был получен из соединения **65b** (1.077 г, 4.85 ммоль), NH_4NCS (2.276 г, 29.90 ммоль) и H_2SO_4 (0.90 мл, 15.79 ммоль) в H_2O (1.84 мл) (20°C, 24 ч) согласно методике, описанной для **66a**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.63 г), элюируя системой петролейный эфир-CH_2Cl_2 (от 80:20 до 75:25). Основную фракцию концентрируют, полученное масло растирают с петролейным эфиром до кристаллизации, суспензию охлаждают (-10°C), осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром и высушивают.

Т.пл. 80-81°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.99-8.04 (2H, м, ArH), 7.63-7.70 (1H, м, ArH), 7.50-7.57 (2H, м, ArH), 7.39-7.44 (2H, м, ArH), 7.20-7.25 (2H, м, ArH), 5.54 (1H, дд, ^3J = 9.0, ^3J = 4.4 Гц, CHN), 3.99 (1H, дд, ^2J = 18.0, ^3J = 9.0 Гц, H_A в CH_2), 3.65 (1H, дд, ^2J = 18.0, ^3J = 4.4 Гц, H_B в CH_2), 2.31 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 196.0 (C=O), 137.7 (C), 136.0 (C), 135.5 (C), 133.6 (CH), 130.3 (ушир.) (NCS), 129.3 (2CH), 128.7 (2CH), 128.1 (2CH), 126.5 (2CH), 56.3 (CHN), 45.4 (CH_2), 20.7 (CH_3). ИК спектр: 3086 (сл), 3060 (сл), 3024 (сл) ($CH_{аром}$), 2186 (ср), 2136 (с), 2080 (оч.с), 2064 (пл) (NCS), 1683 (с) (C=O), 1595 (ср), 1578 (ср), 1517 (ср) ($CC_{аром}$), 822 (с), 765 (с), 690 (с) ($CH_{аром}$). Вычислено, %: $C_{17}H_{15}NOS$: C, 72.57; H, 5.37; N, 4.98. Найдено, %: C, 72.48; H, 5.27; N, 4.95

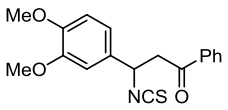
3-Изотиоцианато-3-(4-метоксифенил)-1-фенилпропан-1-он (66c).



Соединение **66c** (0.842 г, 62%) было получено из **65c** (1.094 г, 4.59 ммоль), NH_4NCS (2.130 г, 27.98 ммоль) и H_2SO_4 (0.85 мл, 14.92 ммоль) в H_2O (1.74 мл) (20°C, 24 ч) согласно методике, описанной для **66a**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.22 г), элюируя системой петролейный эфир-CH_2Cl_2 (от 70:30 до 65:35). Основную фракцию концентрируют, полученное масло растирают с петролейным эфиром до кристаллизации, суспензию охлаждают (-10°C), остаток отфильтровывают, промывают петролейным эфиром и высушивают.

Т.пл. 94-94.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.99-8.04 (2H, м, ArH), 7.63-7.70 (1H, м, ArH), 7.44-7.57 (4H, м, ArH), 6.94-7.01 (2H, м, ArH), 5.53 (1H, дд, ^3J = 9.0, ^3J = 4.5 Гц, CHN), 4.00 (1H, дд, ^2J = 17.9, ^3J = 9.0 Гц, H_A в CH_2), 3.76 (3H, с, OCH_3), 3.64 (1H, дд, ^2J = 17.9, ^3J = 4.5 Гц, H_B в CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР: 196.1 (C=O), 159.2 (C), 136.0 (C), 133.6 (CH), 130.4 (C), 130.2 (ушир.) (NCS), 128.7 (2CH), 128.1 (2CH), 128.0 (2CH), 114.1 (2CH), 56.1 (CHN), 55.2 (OCH_3), 45.4 (CH_2). ИК спектр: 2170 (оч.с), 2135 (оч.с), 2094 (оч.с) (NCS), 1680 (с) (C=O), 1611 (ср), 1594 (ср), 1588 (ср), 1578 (ср), 1514 (с) ($CC_{аром}$), 1250 (с), 1035 (с) (C-O), 841 (ср), 766 (с), 684 (ср) ($CH_{аром}$). Вычислено, %: $C_{17}H_{15}NO_2S$: C, 68.66; H, 5.08; N, 4.71. Найдено, %: C, 68.55; H, 5.11; N, 4.68.

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-изотиоцианато-1-фенилпропан-1-он (66d).

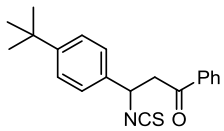


К нагретой на водяной бане (50°C, температура бани), перемешиваемой смеси соединения **65d** (1.114 г, 4.15 ммоль) и NH_4NCS (1.950 г, 25.61 ммоль) в H_2O (0.57 мл) добавляют раствор H_2SO_4 (1.50 мл, 26.32 ммоль) в H_2O (1 мл). Полученную эмульсию перемешивают в течение 1 ч 30 мин и охлаждают до комнатной температуры. Образовавшуюся смесь растирают с эфиром (20 мл) и CH_2Cl_2 (10 мл) и переносят в делительную воронку, добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и затем твердый $NaHCO_3$ небольшими порциями до окончания нейтрализации (pH = 8 в водном слое по универсальному индикатору). Два жидких слоя, имеющих пену и твердые частицы, пропускают через слой ваты и получают практически прозрачные жидкости. Водный слой (нижний) отделяют, органический слой промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 × 10 мл), H_2O (3 × 20 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 10 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме. Остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.64 г), элюируя системой петролейный эфир-CH_2Cl_2 (от 50:50 до 40:60). Основную фракцию концентрируют, полученное масло растирают с петролейным эфиром до кристаллизации, суспензию охлаждают (-10°C), остаток отфильтровывают, промывают петролейным эфиром, высушивают и получают **66d** (0.600 г, 44%) в виде светло-желтого порошка.

Т.пл. 120.5-121°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.00-8.05 (2H, м, ArH), 7.63-7.70 (1H, м, ArH), 7.51-7.58 (2H, м, ArH), 7.15-7.18 (1H, м, ArH), 7.03-7.08 (1H, м, ArH), 6.95-6.99 (1H, м, ArH), 5.51 (1H, дд, ^3J = 9.2, ^3J = 4.2 Гц, CHN), 4.04 (1H, дд, ^2J = 17.9, ^3J = 9.2 Гц, H_A в CH_2), 3.79 (3H, с, OCH_3), 3.76 (3H, с, OCH_3), 3.64 (1H, дд, ^2J = 17.9, ^3J = 4.2 Гц, H_B в CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР: 196.2 (C=O), 148.82 (C),

148.77 (C), 136.0 (C), 133.6 (CH), 130.8 (C), 130.4 (ушир.) (NCS), 128.7 (2CH), 128.1 (2CH), 118.8 (CH), 111.7 (CH), 110.5 (CH), 56.4 (CHN), 55.6 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 45.4 (CH_2). ИК спектр: 3097 (сл), 3064 (сл) ($CH_{аром}$), 2179 (с), 2134 (с), 2097 (оч.с) (NCS), 1685 (с) (C=O), 1596 (ср), 1580 (сл), 1519 (с) ($CC_{аром}$), 1253 (с), 1030 (с) (C-O), 854 (ср), 809 (с), 766 (с), 693 (с) ($CH_{аром}$). Вычислено, %: $C_{18}H_{17}NO_3S$: C, 66.03; H, 5.23; N, 4.28. Найдено, %: C, 66.12; H, 5.37; N, 4.18.

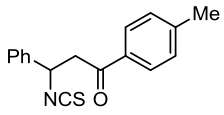
3-(4-*трет*-Бутилфенил)-3-изотиоцианато-1-фенилпропан-1-он (66e).



Соединение **66e** (0.999 г, 64%, светло-желтое масло) было получено из **65e** (1.282 г, 4.85 ммоль), NH_4NCS (2.264 г, 29.75 ммоль) и H_2SO_4 (0.90 мл, 15.79 ммоль) в H_2O (1.84 мл) (20°C, 24 ч) согласно методике, описанной для **66a**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.22 г), элюируя системой петролейный эфир-CH_2Cl_2 (от 90:10 до 80:20).

Спектр ^{1}H ЯМР: 8.00-8.05 (2H, м, ArH), 7.63-7.70 (1H, м, ArH), 7.50-7.57 (2H, м, ArH), 7.42-7.48 (4H, м, ArH), 5.56 (1H, дд, ^3J = 9.2, ^3J = 4.2 Гц, CHN), 4.00 (1H, дд, ^2J = 18.0, ^3J = 9.2 Гц, H_A в CH_2), 3.65 (1H, дд, ^2J = 18.0, ^3J = 4.2 Гц, H_B в CH_2), 1.28 (9H, с, CH_3 в *t*-Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 196.1 (C=O), 150.8 (C), 135.9 (C), 135.5 (C), 133.7 (CH), 130.1 (ушир) (NCS), 128.8 (2CH), 128.2 (2CH), 126.3 (2CH), 125.6 (2CH), 56.2 (CHN), 45.5 (CH_2), 34.3 (C в *t*-Bu), 31.0 (CH_3 в *t*-Bu). ИК спектр (пленка): 3087 (сл), 3060 (ср), 3029 (сл) ($CH_{аром}$), ~2167 (пл), 2134 (пл), 2088 (оч.с) (NCS), 1687 (с) (C=O), 1597 (ср), 1580 (ср), 1511 (ср) ($CC_{аром}$), 829 (ср), 760 (с), 688 (с) ($CH_{аром}$). HRMS ESI: *m*/*z* $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{20}H_{21}NNaOS$: 346.1236; найдено : 346.1242. HRMS ESI: *m*/*z* $[M+NH_4]^+$ вычислено для $C_{20}H_{25}N_2OS$: 341.1688; найдено: 341.1682.

3-Изотиоцианато-1-(4-метилфенил)-3-фенилпропан-1-он (66f)

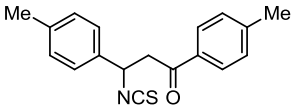


Соединение **66f** (2.154 г, 66%) было получено из **65f** (2.586 г, 11.59 ммоль), NH_4NCS (5.317 г, 69.85 ммоль) и H_2SO_4 (2.10 мл, 36.85 ммоль) в H_2O (4.40 мл) (20°C, 23 ч) согласно методике, описанной для **66a**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (51.03 г), элюируя системой петролейный эфир-CH_2Cl_2 (от 80:20 до 75:25). В первом эксперименте основную фракцию сконцентрировали и оставили полученное масло при 5°C, маленькие кристаллы появились через 2 недели, после этого масло растерли с петролейным эфиром до кристаллизации, суспензию охладили (-10°C), осадок отфильтровали, промыли петролейным эфиром и высушили. В последующих синтезах к сконцентрированной основной фракции добавляют имеющиеся кристаллы, чтобы начать кристаллизацию.

Т.пл. 68-69°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.89-7.94 (2H, м, ArH), 7.50-7.56 (2H, м, ArH), 7.31-7.46 (5H, м, ArH), 5.59 (1H, дд, ^3J = 9.1, ^3J = 4.3 Гц, CHN), 3.98 (1H, дд, ^2J = 17.9, ^3J = 9.1 Гц, H_A в CH_2), 3.62 (1H, дд, ^2J = 17.9, ^3J = 4.3 Гц, H_B в CH_2), 2.38 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 195.5 (C=O), 144.1 (C), 138.5 (C), 133.5 (C), 130.4 (ушир) (NCS), 129.3 (2CH), 128.8 (2CH), 128.4 (CH), 128.3 (2CH), 126.6 (2CH), 56.6 (CHN), 45.4 (CH_2), 21.2 (CH_3). ИК спектр: 3087 (сл), 3060 (сл), 3031 (сл) ($CH_{аром}$), 2199 (ср), 2145 (с), 2101 (оч.с) (NCS), 1678 (с) (C=O), 1605 (с), 1574 (сл), 1495 (сл) ($CC_{аром}$), 811 (с),

697 (с) ($CH_{аром}$). HRMS ESI: *m*/*z* $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{17}H_{15}NNaOS$: 304.0772; найдено: 304.0767. HRMS ESI: *m*/*z* $[M+NH_4]^+$ вычислено для $C_{17}H_{19}N_2OS$: 299.1218; найдено: 299.1213. Вычислено, %: $C_{17}H_{15}NOS$: C, 72.57; H, 5.37; N, 4.98. Найдено, %: C, 72.64; H, 5.47; N, 4.97.

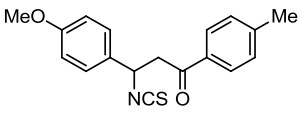
1,3-Ди(4-метилфенил)-3-изотиоцианатопропан-1-он (66g).



Соединение **66g** (0.811 г, 60%) было получено из **65g** (1.075 г, 4.55 ммоль), NH_4NCS (2.139 г, 28.10 ммоль) и H_2SO_4 (0.85 мл, 14.92 ммоль) в H_2O (1.72 мл) (20°C, 24 ч) согласно методике, описанной для **66a**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.78 г), элюируя системой петролейный эфир-CH_2Cl_2 (4:1). Основную фракцию концентрируют, полученное масло растирают с петролейным эфиром при охлаждении (-10°C) до кристаллизации, суспензию охлаждают (-10°C), осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром и высушивают.

Т.пл. 61-62.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.88-7.94 (2H, м, ArH), 7.38-7.44 (2H, м, ArH), 7.31-7.36 (2H, м, ArH), 7.20-7.25 (2H, м, ArH), 5.53 (1H, дд, ^3J = 9.0, ^3J = 4.5 Гц, CHN), 3.94 (1H, дд, ^2J = 17.8, ^3J = 9.0 Гц, H_A в CH_2), 3.59 (1H, дд, ^2J = 17.8, ^3J = 4.5 Гц, H_B в CH_2), 2.37 (3H, с, CH_3), 2.30 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 195.5 (C=O), 144.1 (C), 137.7 (C), 135.5 (C), 133.5 (C), 130.3 (ушир) (NCS), 129.3 (2CH), 129.3 (2CH), 128.3 (2CH), 126.5 (2CH), 56.4 (CHN), 45.3 (CH_2), 21.1 (CH_3), 20.7 (CH_3). ИК спектр: 3050 (сл), 3021 (сл) ($CH_{аром}$), 2181 (с), 2137 (с), 2097 (оч.с) (NCS), 1677 (с) (C=O), 1605 (с), 1572 (сл), 1516 (ср) ($CC_{аром}$), 815 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 73.19; H, 5.95; N, 4.75. $C_{18}H_{17}NOS$. Вычислено, %: C, 73.19; H, 5.80; N, 4.74.

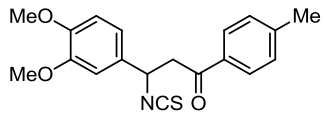
3-Изотиоцианато-1-(4-метилфенил)-3-(4-метоксифенил)пропан-1-он (66h).



Соединение **66h** (0.665 г, 45%, светло-желтое масло) было получено из **65h** (1.134 г, 4.76 ммоль), NH_4NCS (2.241 г, 29.44 ммоль) и H_2SO_4 (0.88 мл, 15.44 ммоль) в H_2O (1.80 мл) (50°C, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **66d**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.60 г), элюируя системой петролейный эфир-CH_2Cl_2 (от 70:30 до 65:35).

Спектр ^{1}H ЯМР: 7.89-7.94 (2H, м, ArH), 7.43-7.49 (2H, м, ArH), 7.31-7.36 (2H, м, ArH), 6.94-7.00 (2H, м, ArH), 5.51 (1H, дд, ^3J = 9.0, ^3J = 4.5 Гц, CHN), 3.97 (1H, дд, ^2J = 17.8, ^3J = 9.0 Гц, H_A в CH_2), 3.76 (3H, с, OCH_3), 3.59 (1H, дд, ^2J = 17.8, ^3J = 4.5 Гц, H_B в CH_2), 2.38 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 195.6 (C=O), 159.2 (C), 144.1 (C), 133.6 (C), 130.5 (C), 130.1 (ушир) (NCS), 129.3 (2CH), 128.3 (2CH), 128.0 (2CH), 114.1 (2CH), 56.2 (CHN), 55.2 (OCH_3), 45.3 (CH_2), 21.2 (CH_3). ИК спектр (пленка): 3033 (сл), 3002 (сл) ($CH_{аром}$), ~2164 (пл), 2136 (с), 2088 (оч.с) (NCS), 1682 (с) (C=O), 1608 (с), 1587 (сл), 1573 (сл), 1514 (с) ($CC_{аром}$), 1251 (с), 1033 (с) (C-O), 830 (с), 815 (с) ($CH_{аром}$). HRMS ESI: *m*/*z* $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{18}H_{17}NNaO_2S$: 334.0878; найдено: 334.0872. HRMS ESI: *m*/*z* $[M+NH_4]^+$ вычислено для $C_{18}H_{21}N_2O_2S$: 329.1324; найдено: 329.1318.

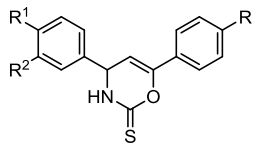
3-Изотиоцианато-3-(3,4-диметоксифенил)-1-(4-метилфенил)пропан-1-он (66i).



Соединение **66i** (0.609 г, 44%, светло-оранжевый порошок) было получено из **65i** (1.158 г, 4.10 ммоль), NH_4NCS (1.929 г, 25.35 ммоль) и H_2SO_4 (1.55 мл, 27.20 ммоль) в H_2O (1.55 мл) (50°C, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **66d**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.95 г), элюируя системой петролейный эфир-CH_2Cl_2 (от 50:50 до 45:55). В первом эксперименте основную фракцию сконцентрировали и небольшую каплю полученного масла растирали с каплей EtOH до появления кристаллов. Кристаллы добавили к основной фракции, затем растерли с петролейным эфиром до кристаллизации всего масла, суспензию охладили (-10°C), осадок отфильтровали, промыли петролейным эфиром и высушили. В последующих синтезах к сконцентрированной основной фракции добавляют имеющиеся кристаллы, чтобы начать кристаллизацию.

Т.пл. 101-102°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.90-7.95 (2H, м, ArH), 7.32-7.37 (2H, м, ArH), 7.15-7.17 (1H, м, ArH), 7.02-7.07 (1H, м, ArH), 6.94-6.99 (1H, м, ArH), 5.49 (1H, дд, ^3J = 9.2, ^3J = 4.2 Гц, CHN), 4.00 (1H, дд, ^2J = 17.8, ^3J = 9.2 Гц, H_A в CH_2), 3.78 (3H, с, OCH_3), 3.75 (3H, с, OCH_3), 3.58 (1H, дд, ^2J = 17.8, ^3J = 4.2 Гц, H_B в CH_2), 2.38 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 195.7 (C=O), 148.82 (C), 148.8 (C), 144.1 (C), 133.6 (C), 130.8 (C), 130.3 (ушир.) (NCS), 129.3 (2CH), 128.3 (2CH), 118.8 (CH), 111.7 (CH), 110.5 (CH), 56.5 (CHN), 55.60 (OCH_3), 55.55 (OCH_3), 45.3 (CH_2), 21.2 (CH_3). ИК спектр: 3068 (сл) ($CH_{аром}$), 2203 (с), 2154 (с), 2126 (с) (NCS), 1671 (с) (C=O), 1606 (с), 1597 (сл), 1573 (сл), 1518 (с) ($CC_{аром}$), 1255 (с), 1028 (с) (C-O), 820 (с) ($CH_{аром}$). Вычислено, %: $C_{19}H_{19}NO_3S$: C, 66.84; H, 5.61; N, 4.10. Найдено, %: C, 67.11; H, 5.55; N, 4.32.

3,4-Дигидро-2*H*-1,3-оксазин-2-тионы 67a-i (^{1}H ЯМР спектры в ДМСО-d_6):



Соединение **67a**, δ: 12.14 (1H, ушир.с, NH), 5.87 (1H, дд, *J* = 6.1, *J* = 1.0 Гц, 4-H), 5.21 (1H, д, *J* = 6.1 Гц, 5-H).

Соединение **67b**, δ: 12.13 (1H, ушир.с, NH), 5.83 (1H, дд, *J* = 6.0, *J* = 1.0 Гц, 4-H), 5.16 (1H, д, *J* = 6.0 Гц, 5-H), 2.29 (3H, с, CH_3).

Соединение **67c**, δ: 12.09 (1H, ушир.с, NH), 5.82 (1H, дд, *J* = 6.0, *J* = 1.0 Гц, 4-H), 5.16 (1H, д, *J* = 6.0 Гц, 5-H), 3.75 (3H, с, OCH_3).

Соединение **67d**, δ: 12.09 (1H, ушир.с, NH), 5.83 (1H, дд, *J* = 5.8, *J* = 1.0 Гц, 4-H), 5.16 (1H, д, *J* = 5.8 Гц, 5-H), 3.75 (3H, с, OCH_3), 3.74 (3H, с, OCH_3).

Соединение **67e**, δ: 12.11 (1H, ушир.с, NH), 5.85 (1H, дд, *J* = 6.1, *J* = 1.0 Гц, 4-H), 5.16 (1H, д, *J* = 6.1 Гц, 5-H), 1.27 (9H, с, CH_3 в *tert*-Bu).

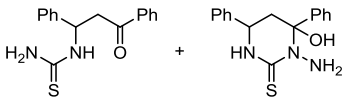
Соединение **67f**, δ: 12.07 (1H, ушир.с, NH), 5.82 (1H, дд, *J* = 6.1, *J* = 1.0 Гц, 4-H), 5.19 (1H, д, *J* = 6.1 Гц, 5-H), 2.34 (3H, с, CH_3).

Соединение **67g**, δ: 12.06 (1H, ушир.с, NH), 5.78 (1H, дд, *J* = 6.0, *J* = 0.9 Гц, 4-H), 5.14 (1H, д, *J* = 6.0 Гц, 5-H), 2.34 (3H, с, CH_3), 2.29 (3H, с, CH_3).

Соединение **67h**, δ: 12.04 (1H, ушир.с, NH), 5.78 (1H, дд, *J* = 6.0, *J* = 1.0 Гц, 4-H), 5.14 (1H, д, *J* = 6.0 Гц, 5-H), 3.75 (3H, с, OCH_3), 2.34 (3H, с, CH_3).

Соединение **67i**, δ: 12.04 (1H, ушир.с, NH), 5.79 (1H, дд, *J* = 5.8, *J* = 1.0 Гц, 4-H), 5.14 (1H, д, *J* = 5.8 Гц, 5-H), 3.74 (3H, с, OCH_3), 3.73 (3H, с, OCH_3), 2.34 (3H, с, CH_3).

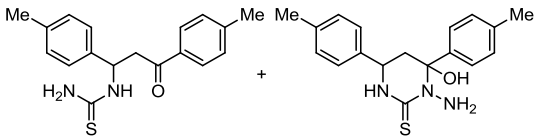
4-[(3-Оксо-1,3-дифенил)проп-1-ил]тиосемикарбазид (68a) и 1-амино-6-гидрокси-4,6-дифенилгексагидропиримидин-2-тион (69a).



К перемешиваемой суспензии изотиоцианатокетона **66a** (1.51 г, 5.66 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляют раствор $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0.290 г, 5.80 ммоль) в EtOH (5 мл) в течение 1 мин. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и отгоняют растворитель в вакууме. Полученный остаток растирают с H_2O, суспензию охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают продукт (1.68 г, 99%) в виде 89:11 смеси тиосемикарбазида **68a** и пиримидина **69a** (2 изомера в соотношении 69:31). После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров не изменяется.

Т.пл. 151-152°C (разл., EtOH) (т.пл. литер. [418] 153°C). Спектр ^{1}H ЯМР тиосемикарбазида **68a**: 8.80 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 8.40 (1H, ушир.д, ^3J = 9.5 Гц, N<u>H</u>CH), 7.93-7.99 (2H, м, ArH), 7.59-7.66 (1H, м, ArH), 7.47-7.55 (2H, м, ArH), 7.16-7.43 (5H, м, ArH), 6.02 (1H, ддд, ^3J = 9.5, ^3J = 6.5, ^3J = 6.1 Гц, CHN), 4.55 (2H, ушир.с, NH_2), 3.89 (1H, дд, ^2J = 17.3, ^3J = 6.1 Гц, H_A в CH_2), 3.61 (1H, дд, ^2J = 17.3, ^3J = 6.5 Гц, H_B в CH_2). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера пиримидина **69a**: 8.71 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 6.97 (1H, д, ^4J = 1.5 Гц, OH), 4.73 (2H, ушир.с, NH_2), 4.72 (1H, дд, ^3J = 11.8, ^3J = 4.2 Гц, 4-H), 2.18 (1H, ддд, ^2J = 13.6, ^3J = 11.8, ^4J = 1.5 Гц, 5-H_{ax}), 2.08 (1H, ддд, ^2J = 13.6, ^3J = 4.2, ^4J = 2.0 Гц, 5-H_e), сигналы ароматических протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов ациклического изомера. Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера пиримидина **69a**: 6.80 (1H, с, OH), 5.14 (2H, ушир.с, NH_2), 3.98 (1H, дд, ^3J = 11.6, ^3J = 4.2 Гц, 4-H), 2.46 (1H, дд, ^2J = 13.8, ^3J = 11.6 Гц, 5-H_a, сигналы частично перекрываются с сигналами остаточных протонов ДМСО), 2.29 (1H, ддд, ^2J = 13.8, ^3J = 4.2, ^4J = 1.8 Гц, 5-H_e), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов ациклической формы. Спектр ^{13}C ЯМР тиосемикарбазида **68a**: 198.0 (C=O), 180.6 (C=S), 142.5 (C), 136.6 (C), 133.4 (CH), 128.7 (2CH), 128.1 (2CH), 128.0 (2CH), 126.8 (2CH), 126.7 (CH), 52.7 (CHN), 43.6 (CH_2). ИК спектр: 3340 (с), 3316 (ср), 3293 (ушир.с), 3173 (ушир.с), 3148 (пл) (NH), 3085 (сл), 3061 (сл), 3055 (пл), 3030 (сл) ($CH_{аром}$), 1662 (с) (C=O), 1632 (ср) (NH_2), 1597 (ср), 1578 (ср) ($CC_{аром}$), 1519 (с) (тиоамид-II), 1494 (ср), 1485 (ср) ($CC_{аром}$), 744 (с), 699 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.38; H, 5.88; N, 14.17. $C_{16}H_{17}N_3OS$. Вычислено, %: C, 64.19; H, 5.72; N, 14.04.

4-{[1,3-Ди(4-метилфенил)-3-оксо]проп-1-ил}тиосемикарбазид (68b) и 1-амино-6-гидрокси-4,6-[ди(4-метилфенил)]гексагидропиримидин-2-тион (69b).

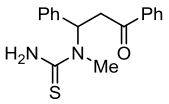


Реакцию изотиоцианатокетона **66g** (0.989 г, 3.35 ммоль) с $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0.172 г, 3.43 ммоль) в EtOH (25 мл) (20°C, 1 ч) с образованием продукта (1.08 г, 98%) в виде 95:5 смеси тиосемикарбазида **68b** и пиримидина (**69b**) (два изомера в соотношении 67:33) проводят согласно

методике, описанной для **68a**. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 162.5-163.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР тиосемикарбазида **68b**: 8.77 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH$_2$), 8.34 (1H, ушир.д, ^3J = 8.7 Гц, N<u>H</u>CH), 7.83-7.88 (2H, м, ArH), 7.23-7.34 (4H, м, ArH), 7.05-7.11 (2H, м, ArH), 5.95 (1H, ддд, ^3J = 8.7, ^3J = 6.8, ^3J = 5.8 Гц, CHN), 4.53 (2H, ушир.с, NH$_2$), 3.81 (1H, дд, ^2J = 17.1, ^3J = 5.8 Гц, H$_A$ в CH$_2$), 3.54 (1H, дд, ^2J = 17.1, ^3J = 6.8 Гц, H$_B$ в CH$_2$), 2.36 (3H, с, CH$_3$), 2.24 (3H, с, CH$_3$). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера пиримидина **69b**: 8.59 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, N$_{(3)}$H), 6.89 (1H, д, ^4J = 1.5 Гц, OH), 4.70 (2H, ушир.с, NH$_2$), 4.67 (1H, дд, ^3J = 12.1, ^3J = 3.8 Гц, 4-H), 2.16 (1H, ддд, ^2J = 13.4, ^3J = 12.1, ^4J = 1.5 Гц, 5-H$_{ax}$), 2.01 (1H, ддд, ^2J = 13.4, ^3J = 3.8, ^4J = 2.0 Гц, 5-H$_e$), 2.27 (6H, с, две CH$_3$), сигналы ароматических протонов перекрываются с сигналами протонов ациклической формы. Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера пиримидина **69b**: 6.71 (1H, с, OH), 5.10 (2H, ушир.с, NH$_2$), 3.94 (1H, дд, ^3J = 12.0, ^3J = 4.0 Гц, 4-H), 2.33 (3H, с, CH$_3$), 2.26 (3H, с, CH$_3$), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов ациклической формы. Спектр ^{13}C ЯМР тиосемикарбазида **68b**: 197.5 (C=O), 180.5 (C=S), 143.7 (C), 139.4 (C), 135.8 (C), 134.1 (C), 129.2 (2CH), 128.6 (2CH), 128.1 (2CH), 126.7 (2CH), 52.6 (CHN), 43.4 (CH$_2$), 21.1 (CH$_3$), 20.6 (CH$_3$). ИК спектр: 3331 (ср), 3313 (с), 3249 (ушир.с), 3179 (ушир.с) (NH), 3098 (сл), 3055 (сл), 3024 (сл) (CH$_{аром}$), 1669 (с) (C=O), 1626 (с) (NH$_2$), 1606 (с), 1571 (пл) (CC$_{аром}$), 1528 (ушир.с) (тиоамид-II), 818 (с), 805 (с) (CH$_{аром}$). Найдено, %: C, 66.07; H, 6.60; N, 12.93. $C_{18}H_{21}N_3OS$. Вычислено, %: C, 66.03; H, 6.46; N, 12.83.

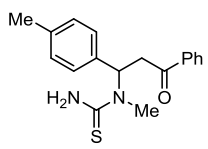
2-Метил-4-[(1,3-дифенил)-3-оксопроп-1-ил]тиосемикарбазид (68c).



Соединение **68c** (1.29 г, 99%) было получено из изотиоцианатокетона **66a** (1.10 г, 4.13 ммоль) и метилгидразина (0.197 г, 4.27 ммоль) в EtOH (25 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **68a**.

Т.пл. 167-168°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.76 (1H, ушир.д, ^3J = 9.0 Гц, NH), 7.93-7.98 (2H, м, ArH), 7.59-7.66 (1H, м, ArH), 7.47-7.54 (2H, м, ArH), 7.35-7.41 (2H, м, ArH), 7.24-7.31 (2H, м, ArH), 7.15-7.22 (1H, м, ArH), 5.93 (1H, ддд, ^3J = 9.0, ^3J = 6.5, ^3J = 6.1 Гц, CHN), 4.95 (2H, ушир.с, NH$_2$), 3.88 (1H, дд, ^2J = 17.3, ^3J = 6.1 Гц, H$_A$ в CH$_2$), 3.59 (1H, дд, ^2J = 17.3, ^3J = 6.5 Гц, H$_B$ в CH$_2$), 3.44 (3H, с, CH$_3$). Спектр ^{13}C ЯМР: 198.0 (C=O), 180.2 (C=S), 142.6 (C), 136.6 (C), 133.4 (CH), 128.7 (2CH), 128.1 (2CH), 128.0 (2CH), 126.8 (2CH), 126.7 (CH), 54.2 (CHN), 43.7 (CH$_2$), 42.5 (CH$_3$). ИК спектр: 3346 (с), 3245 (с), 3171 (ср), 3142 (ср) (NH), 3083 (сл), 3062 (сл), 3052 (сл), 3030 (сл) (CH$_{аром}$), 1680 (с) (C=O), 1642 (ср) (NH$_2$), 1599 (сл), 1579 (сл) (CC$_{аром}$), 1523 (с) (тиоамид-II), 1496 (сл) (CC$_{аром}$), 744 (ср), 697 (ср) (CH$_{аром}$). Найдено, %: C, 65.22; H, 6.31; N, 13.46. $C_{17}H_{19}N_3OS$. Вычислено, %: C, 65.15; H, 6.11; N, 13.41.

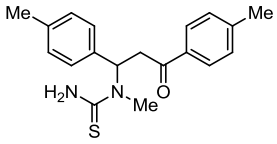
2-Метил-4-{[1-(4-метилфенил)-3-оксо-3-фенил]проп-1-ил}тиосемикарбазид (68d).



Соединение **68d** (0.913 г, 98%) было получено из изотиоцианатокетона **66b** (0.803 г, 2.85 ммоль) и метилгидразина (0.139 г, 3.01 ммоль) в EtOH (20 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **68a**.

Т.пл. 145-146°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.68 (1H, ушир.д, ^3J = 8.9 Гц, NH), 7.92-7.98 (2H, м, ArH), 7.59-7.66 (1H, м, ArH), 7.47-7.54 (2H, м, ArH), 7.23-7.29 (2H, м, ArH), 7.05-7.11 (2H, м, ArH), 5.88 (1H, ддд, ^3J = 8.9, ^3J = 6.8, ^3J = 5.9 Гц, CHN), 4.92 (2H, ушир.с, NH_2), 3.83 (1H, дд, ^2J = 17.1, ^3J = 5.9 Гц, H_A в CH_2), 3.57 (1H, дд, ^2J = 17.1, ^3J = 6.8 Гц, H_B в CH_2), 3.44 (3H, с, NCH_3), 2.24 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 198.0 (C=O), 180.1 (C=S), 139.4 (C), 136.6 (C), 135.7 (C), 133.2 (CH), 128.62 (2CH), 128.58 (2CH), 127.9 (2CH), 126.6 (2CH), 53.9 (CHN), 43.6 (CH_2), 42.4 (NCH_3), 20.5 (CH_3). ИК спектр: 3340 (с), 3287 (ср), 3261 (ср), 3155 (с), 3127 (с) (NH), 3083 (сл), 3051 (сл), 3026 (сл) ($CH_{аром}$), 1682 (с) (C=O), 1626 (ср) (NH_2), 1595 (ср), 1579 (сл) ($CC_{аром}$), 1512 (ушир.с) (тиоамид-II), 822 (ср), 746 (с), 686 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.00; H, 6.75; N, 12.79. $C_{18}H_{21}N_3OS$. Вычислено, %: C, 66.03; H, 6.46; N, 12.83.

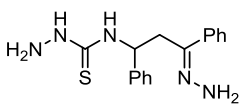
2-Метил-4-{[3-оксо-1,3-ди(4-метилфенил)]проп-1-ил}тиосемикарбазид (68e).



Соединение **68e** (1.11 г, 98%) было получено из изотиоцианатокетона **66g** (0.977 г, 3.31 ммоль) и метилгидразина (0.157 г, 3.41 ммоль) в EtOH (25 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **68a**.

Т.пл. 166-167.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.69 (1H, ушир.д, ^3J = 8.9 Гц, NH), 7.82-7.88 (2H, м, ArH), 7.28-7.33 (2H, м, ArH), 7.22-7.27 (2H, м, ArH), 7.04-7.10 (2H, м, ArH), 5.86 (1H, ддд, ^3J = 8.9, ^3J = 6.9, ^3J = 5.8 Гц, CHN), 4.91 (2H, ушир.с, NH_2), 3.79 (1H, дд, ^2J = 17.0, ^3J = 5.8 Гц, H_A в CH_2), 3.51 (1H, дд, ^2J = 17.0, ^3J = 6.9 Гц, H_B в CH_2), 3.44 (3H, с, NCH_3), 2.36 (3H, с, CH_3), 2.23 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 197.5 (C=O), 180.1 (C=S), 143.6 (C), 139.4 (C), 135.7 (C), 134.1 (C), 129.2 (2CH), 128.6 (2CH), 128.1 (2CH), 126.6 (2CH), 54.0 (CHN), 43.4 (CH_2), 42.4 (NCH_3), 21.1 (CH_3), 20.5 (CH_3). ИК спектр: 3326 (с), 3294 (с), 3258 (ср), 3167 (с), 3131 (сл) (NH), 3090 (сл), 3071 (сл), 3050 (сл), 3023 (сл) ($CH_{аром}$), 1669 (с) (C=O), 1630 (с) (NH_2), 1605 (с), 1574 (сл) ($CC_{аром}$), 1514 (ушир.с) (тиоамид-II), 815 (с), 804 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.97; H, 7.02; N, 12.39. $C_{19}H_{23}N_3OS$. Вычислено, %: C, 66.83; H 6.79; N, 12.31.

Гидразон 4-[(1,3-дифенил-3-оксо)проп-1-ил]тиосемикарбазида (70a).

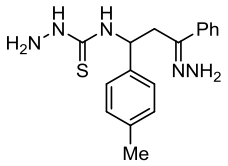


Раствор изотиоцианатокетона **66a** (2.05 г, 7.67 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (7.69 г, 153.6 ммоль) в EtOH (35 мл) кипятят при перемешивании в течение 3 ч, затем жидкости отгоняют в вакууме (при температуре бани 50-55°C). Остаток соупаривают с толуолом (4 × 15 мл), полученный маслянистый остаток растирают с эфиром до кристаллизации, суспензию охлаждают (-15°C). Осадок отфильтровывают, промывают холодным (-15°C) эфиром (3 × 10 мл). Эфир удаляют продуванием воздуха через фильтр, осадок промывают ледяной H_2O (4 × 10 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают гидразон **70a** (2.22 г, 92%) в виде смеси геометрических изомеров в соотношении 87:13. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменилось на 98:2, соответственно.

Т.пл. 172.5-173.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.77 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 8.29 (1H, ушир.д, ^3J = 7.9 Гц, N<u>H</u>CH), 7.49-7.55 (2H, м, ArH), 7.31-7.37 (2H, м, ArH), 7.12-7.29 (6H, м, ArH), 6.67 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 5.72 (1H, ддд, ^3J = 8.0, ^3J = 7.9, ^3J = 7.7 Гц, CHN), 4.49 (2H,

ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 3.29 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 7.7 Гц, H_A в CH_2), 3.11 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 8.0 Гц, H_B в CH_2). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.68 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH$_2$), 8.20 (1H, ушир.д, ^3J = 8.3 Гц, N<u>H</u>CH), 7.39-7.46 (2H, м, ArH), 5.66 (2H, ушир.с, NH$_2$N=C), 5.49 (1H, ддд, ^3J = 8.3, ^3J = 7.5, ^3J = 6.9 Гц, CHN), 2.99 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 7.5 Гц, H_A в CH_2), 2.96 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 6.9 Гц, H_B в CH_2), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 180.6 (C=S), 142.2 (C), 141.7 (C=N), 139.0 (C), 128.1 (2CH), 127.8 (2CH), 127.0 (CH), 126.8 (2CH), 126.7 (CH), 125.0 (2CH), 54.0 (CHN), 31.5 (CH_2). ИК спектр: 3433 (ср), 3416 (ср), 3309 (с), 3258 (пл), 3224 (с), 3192 (ушир.с) (NH), 3107 (сл), 3084 (сл), 3065 (сл), 3053 (сл), 3027 (сл) ($CH_{аром}$), 1629 (с) (C=N, NH_2), 1588 (ср) ($CC_{аром}$), 1529 (ушир.с) (тиоамид-II), 1493 (с) ($CC_{аром}$), 756 (с), 695 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.30; H, 6.17; N, 22.35. $C_{16}H_{19}N_5S$. Вычислено, %: C, 61.32; H, 6.11; N, 22.35.

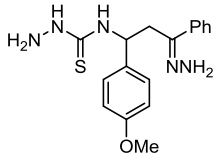
Гидразон 4-{[1-(4-метилфенил)-3-оксо-3-фенил]проп-1-ил}тиосемикарбазида (70b).



Соединение **70b** (2.09 г, 91%) в виде смеси геометрических изомеров в соотношении 83:17 было получено из изотиоцианатокетона **66b** (1.96 г, 6.98 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (7.00 г, 139.8 ммоль) в EtOH (30 мл) (кипячение, 3 ч) согласно методике, описанной для **70a**. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменилось на 90:10, соответственно.

Т.пл. 163-163.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.75 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH$_2$), 8.22 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, N<u>H</u>CH), 7.50-7.57 (2H, м, ArH), 7.03-7.27 (7H, м, ArH), 6.45 (2H, ушир.с, NH$_2$N=C), 5.66 (1H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J = 8.2, ^3J = 7.6 Гц, CHN), 4.48 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 3.26 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 7.6 Гц, H_A в CH_2), 3.09 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 8.2 Гц, H_B в CH_2), 2.23 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.65 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH$_2$), 8.12 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, N<u>H</u>CH), 7.32-7.47 (3H, м, ArH), 5.64 (2H, ушир.с, NH$_2$N=C), 5.42 (1H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J = 7.5, ^3J = 6.9 Гц, CHN), 4.46 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 2.97 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 7.5 Гц, H_A в CH_2), 2.93 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 6.9 Гц, H_B в CH_2), 2.26 (3H, с, CH_3), сигналы ароматических протонов перекрываются с аналогичными сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 180.5 (C=S), 141.7 (C=N), 139.1 (C), 139.0 (C), 136.0 (C), 128.7 (2CH), 127.8 (2CH), 126.7 (3CH), 125.0 (2CH), 53.8 (CHN), 31.5 (CH_2), 20.7 (CH_3). ИК спектр: 3432 (ср), 3419 (пл), 3380 (сл), 3312 (с), 3233 (ушир.с), 3191 (ушир.с) (NH), 3102 (сл), 3079 (сл), 3051 (сл), 3021 (сл) ($CH_{аром}$), 1626 (с) (C=N, NH_2), 1589 (ср) ($CC_{аром}$), 1530 (ушир.с) (тиоамид-II), 1492 (с) ($CC_{аром}$), 802 (с), 765 (с), 697 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.22; H, 6.64; N, 21.44. $C_{17}H_{21}N_5S$. Вычислено, %: C, 62.36; H, 6.46; N, 21.39.

Гидразон 4-{[1-(4-метоксифенил)-3-оксо-3-фенил]проп-1-ил}тиосемикарбазида (70c).

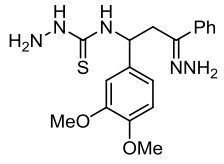


Соединение **70c** (0.793 г, 94%) в виде смеси геометрических изомеров в соотношении 84:16 было получено из изотиоцианатокетона **66c** (0.730 г, 2.46 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2.48 г, 49.5 ммоль) в EtOH (12 мл) (кипячение, 3 ч) согласно методике, описанной для **70a**. После кристаллизации из EtOH

соотношение изомеров изменилось на 97:3, соответственно. После кристаллизации из MeCN был получен главный изомер.

Т.пл. 90.5-93°C (разл., EtOH). Т.пл. 93-95°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.75 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH$_2$), 8.19 (1H, ушир.д, ^3J = 7.9 Гц, N<u>H</u>CH), 7.49-7.55 (2H, м, ArH), 7.12-7.29 (5H, м, ArH), 6.77-6.83 (2H, м, ArH), 6.66 (2H, ушир.с, NH$_2$N=C), 5.64 (1H, ддд, ^3J = 8.4, ^3J = 7.9, ^3J = 7.3 Гц, CHN), 4.48 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 3.69 (3H, с, OCH$_3$), 3.25 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 7.3 Гц, H$_A$ в CH$_2$), 3.10 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 8.4 Гц, H$_B$ в CH$_2$). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.59 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH$_2$), 8.07 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, N<u>H</u>CH), 7.39-7.46 (2H, м, ArH), 7.32-7.39 (1H, м, ArH), 5.62 (2H, ушир.с, NH$_2$N=C), 5.42 (1H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J = 7.5, ^3J = 7.1 Гц, CHN), 4.43 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 3.72 (3H, с, OCH$_3$), 2.99 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 7.5 Гц, H$_A$ в CH$_2$), 2.93 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 7.1 Гц, H$_B$ в CH$_2$), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 180.4 (C=S), 158.3 (C), 141.7 (C=N), 139.0 (C), 134.0 (C), 128.0 (2CH), 127.8 (2CH), 126.7 (CH), 125.0 (2CH), 113.5 (2CH), 55.0 (OCH$_3$), 53.5 (CHN), 31.5 (CH$_2$). ИК спектр: 3388 (ушир.ср), 3304 (ср), 3258 (ср), 3195 (ушир.с), 3171 (пл) (NH), 3064 (сл), 3050 (сл), 3033 (сл) (CH$_{аром}$), 1651 (ср), 1638 (пл) (C=N, NH$_2$), 1613 (ср), 1586 (сл) (CC$_{аром}$), 1542 (с) (тиоамид-II), 1516 (с), 1500 (сл) (CC$_{аром}$), 1254 (с), 1034 (ср) (C-O), 828 (ср), 766 (ср), 702 (ср) (CH$_{аром}$). Найдено, %: C, 59.27; H, 6.30; N, 20.36. $C_{17}H_{21}N_5OS$. Вычислено, %: C, 59.45; H, 6.16; N, 20.39.

Гидразон 4-{[1-(3,4-диметоксифенил)-3-оксо-3-фенил]проп-1-ил}тиосемикарбазида (70d).

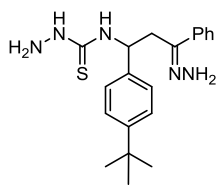


Соединение **70d** (0.964 г, 89%) в виде смеси геометрических изомеров в соотношении 84:16 было получено из изотиоцианатокетона **66d** (0.946 г, 2.89 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2.48 г, 57.9 ммоль) в EtOH (14 мл) (кипячение, 3 ч) согласно методике, описанной для **70a**. После кристаллизации из MeCN соотношении изомеров изменилось на 95:5, соответственно.

Т.пл. 177.5-178°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.71 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH$_2$), 8.15 (1H, ушир.д, ^3J = 7.5 Гц, N<u>H</u>CH), 7.50-7.56 (2H, м, ArH), 7.12-7.26 (3H, м, ArH), 6.94-6.99 (1H, м, ArH), 6.75-6.84 (2H, м, ArH), 6.64 (2H, ушир.с, NH$_2$N=C), 5.64 (1H, ддд, ^3J = 8.7, ^3J = 7.5, ^3J = 7.1 Гц, CHN), 4.47 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 3.68 (3H, с, OCH$_3$), 3.67 (3H, с, OCH$_3$), 3.24 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 7.1 Гц, H$_A$ в CH$_2$), 3.17 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 8.7 Гц, H$_B$ в CH$_2$). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.58 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH$_2$), 8.07 (1H, ушир.д, ^3J = 8.9 Гц, N<u>H</u>CH), 7.32-7.46 (3H, м, ArH), 6.82-6.88 (2H, м, ArH), 5.63 (2H, ушир.с, NH$_2$N=C), 5.42 (1H, ддд, ^3J = 8.9, ^3J = 7.4, ^3J = 7.0 Гц, CHN), 4.42 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 3.71 (3H, с, OCH$_3$), 3.70 (3H, с, OCH$_3$), 3.02 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 7.4 Гц, H$_A$ в CH$_2$), 2.94 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 7.0 Гц, H$_B$ в CH$_2$), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 180.3 (C=S), 148.4 (C), 147.9 (C), 141.8 (C=N), 139.1 (C), 134.2 (C), 127.8 (2CH), 126.6 (CH), 125.1 (2CH), 119.2 (CH), 111.4 (CH), 110.9 (CH), 55.48 (OCH$_3$), 55.46 (OCH$_3$), 53.8 (CHN), 31.3 (CH$_2$). ИК спектр: 3326 (с), 3303 (с), 3193 (ушир.с), 3131 (сл) (NH), 3085 (сл), 3044 (сл) (CH$_{аром}$), 1649 (ср) (C=N, NH$_2$), 1593 (ср) (CC$_{аром}$), 1536 (с) (тиоамид-II), 1514 (с), 1496 (ср) (CC$_{аром}$), 1260 (с), 1020 (с)

(C-O), 833 (ср), 768 (сл), 696 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 57.90; H, 6.42; N, 19.08. $C_{18}H_{23}N_5O_2S$. Вычислено, %: C, 57.89; H, 6.21; N, 18.75.

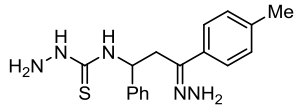
Гидразон 4-{[1-(4-*трет*-бутилфенил)-3-оксо-3-фенил]проп-1-ил}тиосемикарбазида (70e).



Соединение **70e** (1.89 г, 89%) в виде смеси геометрических изомеров в соотношении 90:10 было получено из изотиоцианатокетона **66e** (1.86 г, 5.75 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (5.76 г, 115.1 ммоль) в EtOH (28 мл) (кипячение, 3 ч) согласно методике, описанной для **70a**. После кристаллизации из EtOH соотношении изомеров изменилось на 95:5, соответственно.

Т.пл. 157.5-158.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.70 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 8.23 (1H, ушир.д, ^3J = 8.1 Гц, N<u>H</u>CH), 7.45-7.50 (2H, м, ArH), 7.24-7.31 (4H, м, ArH), 7.10-7.24 (3H, м, ArH), 6.67 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 5.67 (1H, ддд, ^3J = 8.1, ^3J = 7.8, ^3J = 7.7 Гц, CHN), 4.45 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 3.31 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 7.7 Гц, H_A в CH_2), 3.04 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 7.8 Гц, H_B в CH_2), 1.24 (9H, с, 3×CH_3 в *t*-Bu). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.61 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 8.12 (1H, ушир.д, ^3J = 8.6 Гц, N<u>H</u>CH), 7.31-7.45 (3H, м, ArH), 5.64 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 5.47 (1H, ддд, ^3J = 8.6, ^3J = 7.6, ^3J = 6.7 Гц, CHN), 2.97 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 7.6 Гц, H_A в CH_2), 2.93 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 6.7 Гц, H_B в CH_2), 1.26 (9H, с, 3×CH_3 в *t*-Bu), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 180.6 (C=S), 149.3 (C), 141.9 (C=N), 139.2 (C), 139.0 (C), 127.6 (2CH), 126.5 (CH), 126.4 (2CH), 125.0 (2CH), 124.8 (2CH), 53.7 (CHN), 34.1 (<u>C</u>Me_3), 31.7 (CH_2), 31.1 (3×CH_3 в *t*-Bu). ИК спектр: 3378 (ср), 3301 (с), 3199 (ушир.с), 3159 (с) (NH), 3089 (сл), 3054 (сл), 3027 (сл) ($CH_{аром}$), 1626 (ср) (C=N, NH_2), 1587 (сл) ($CC_{аром}$), 1535 (с) (тиоамид-II), 1503 (ср) ($CC_{аром}$), 819 (ср), 754 (ср), 693 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 65.02; H, 7.43; N, 19.20. $C_{20}H_{27}N_5S$. Вычислено, %: C, 65.01; H, 7.36; N, 18.95.

Гидразон 4-{[3-(4-метилфенил)-3-оксо-1-фенил]проп-1-ил}тиосемикарбазида (70f).

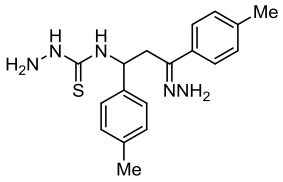


Соединение **70f** (2.97 г, 93%) в виде смеси геометрических изомеров в соотношении 97:3 было получено из изотиоцианатокетона **66f** (2.76 г, 9.79 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (9.82 г, 196.2 ммоль) в EtOH (55 мл) (кипячение, 3 ч) согласно методике, описанной для **70a**. После кристаллизации из EtOH соотношении изомеров изменилось на 98:2, соответственно.

Т.пл. 156.5-157°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.71 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 8.27 (1H, ушир.д, ^3J = 8.4 Гц, N<u>H</u>CH), 7.39-7.45 (2H, м, ArH), 7.31-7.37 (2H, м, ArH), 7.22-7.29 (2H, м, ArH), 7.15-7.22 (1H, м, ArH), 7.01-7.06 (2H, м, ArH), 6.52 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 5.71 (1H, ддд, ^3J = 8.4, ^3J = 8.1, ^3J = 7.6 Гц, CHN), 4.47 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 3.26 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 7.6 Гц, H_A в CH_2), 3.09 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 8.1 Гц, H_B в CH_2), 2.25 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.63 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 8.17 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, N<u>H</u>CH), 5.62 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 5.47 (1H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J = 7.3, ^3J = 6.8 Гц, CHN), 2.96 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 7.3 Гц, H_A в CH_2), 2.93 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 6.8 Гц, H_B в CH_2), 2.32 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов

перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 180.6 (C=S), 142.2 (C), 142.0 (C=N), 136.2 (C), 135.8 (C), 128.4 (2CH), 128.0 (2CH), 126.9 (CH), 126.7 (2CH), 124.9 (2CH), 54.0 (CHN), 31.5 (CH_2), 20.6 (CH_3). ИК спектр: 3402 (ср), 3349 (ср), 3305 (ср), 3276 (ср), 3191 (ушир.с) (NH), 3086 (сл), 3061 (сл), 3032 (сл) ($CH_{аром}$), 1637 (пл), 1608 (ср) (C=N, NH_2), 1583 (сл), 1559 (сл) ($CC_{аром}$), 1523 (с) (тиоамид-II), 1495 (ср) ($CC_{аром}$), 815 (ср), 755 (ср), 702 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.24; H, 6.66; N, 21.48. $C_{17}H_{21}N_5S$. Вычислено, %: C, 62.36; H, 6.46; N, 21.39.

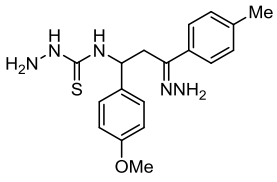
Гидразон 4-{[1,3-ди(4-метилфенил)-3-оксо]проп-1-ил}тиосемикарбазида (70g).



Соединение **70g** (1.30 г, 89%) в виде смеси геометрических изомеров в соотношении 83:17 было получено из изотиоцианатокетона **66g** (1.26 г, 4.27 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (4.30 г, 85.9 ммоль) в EtOH (21 мл) (кипячение, 3 ч) согласно методике, описанной для **70a**. После кристаллизации из EtOH соотношении изомеров изменилось на 96:4, соответственно.

Т.пл. 149-149.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.73 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 8.22 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, N<u>H</u>CH), 7.41-7.47 (2H, м, ArH), 7.19-7.24 (2H, м, ArH), 7.02-7.09 (4H, м, ArH), 6.52 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 5.65 (1H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J = 8.1, ^3J = 7.6 Гц, CHN), 4.48 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 3.23 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 7.6 Гц, H_A в CH_2), 3.07 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 8.1 Гц, H_B в CH_2), 2.25 (3H, с, CH_3), 2.24 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.65 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 8.11 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, N<u>H</u>CH), 5.61 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 5.39 (1H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J = 7.4, ^3J = 7.0 Гц, CHN), 2.95 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 7.4 Гц, H_A в CH_2), 2.91 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 7.0 Гц, H_B в CH_2), 2.32 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 180.5 (C=S), 142.0 (C=N), 139.2 (C), 136.2 (C), 136.0 (C), 135.8 (C), 128.7 (2CH), 128.5 (2CH), 126.7 (2CH), 125.0 (2CH), 53.8 (CHN), 31.5 (CH_2), 20.67 (CH_3), 20.66 (CH_3). ИК спектр: 3408 (ср), 3325 (с), 3195 (ушир.с), 3119 (сл) (NH), 3050 (сл), 3027 (сл) ($CH_{аром}$), 1628 (с) (C=N, NH_2), 1586 (ср) ($CC_{аром}$), 1543 (с) (тиоамид-II), 1514 (с) ($CC_{аром}$), 818 (с), 797 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.07; H, 7.13; N, 20.45. $C_{18}H_{23}N_5S$. Вычислено, %: C, 63.31; H, 6.79; N, 20.51.

Гидразон 4-{[3-(4-метилфенил)-1-(4-метоксифенил)-3-оксо]проп-1-ил}тиосемикарбазида (70h).

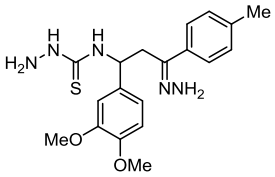


Соединение **70h** (0.582 г, 89%) в виде смеси геометрических изомеров в соотношении 88:12 было получено из изотиоцианатокетона **66h** (0.571 г, 1.83 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1.84 г, 36.8 ммоль) в EtOH (8 мл) (кипячение, 3 ч) согласно методике, описанной для **70a**. После двух кристаллизаций из EtOH соотношении изомеров изменилось на 97:3, соответственно. После кристаллизации из MeCN был получен главный изомер.

Т.пл. 100-103°C (разл., EtOH). Т.пл. 99.5-102.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.68 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 8.18 (1H, ушир.д, ^3J = 8.4 Гц, N<u>H</u>CH), 7.40-7.45 (2H, м, ArH),

7.22-7.28 (2H, м, ArH), 7.01-7.06 (2H, м, ArH), 6.78-6.84 (2H, м, ArH), 6.50 (2H, ушир.с, $NH_2N=C$), 5.64 (1H, ддд, ^3J = 8.4, ^3J = 8.4, ^3J = 7.3 Гц, CHN), 4.46 (2H, ушир.с, $N\underline{H}_2NH$), 3.70 (3H, с, OCH_3), 3.23 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 7.3 Гц, H_A в CH_2), 3.08 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 8.4 Гц, H_B в CH_2), 2.25 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.58 (1H, ушир.с, $N\underline{H}NH_2$), 8.06 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, $N\underline{H}CH$), 7.14-7.20 (2H, м, ArH), 7.05-7.10 (2H, м, ArH), 5.59 (2H, ушир.с, $NH_2N=C$), 5.39 (1H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J = 7.4, ^3J = 7.1 Гц, CHN), 3.72 (3H, с, OCH_3), 2.97 (1H, дд, ^2J = 14.5, ^3J = 7.4 Гц, H_A в CH_2), 2.90 (1H, дд, ^2J = 14.5, ^3J = 7.1 Гц, H_B в CH_2), 2.32 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 180.4 (C=S), 158.2 (C), 142.1 (C=N), 136.2 (C), 135.8 (C), 134.0 (C), 128.4 (2CH), 127.9 (2CH), 125.0 (2CH), 113.4 (2CH), 55.0 (OCH_3), 53.5 (CHN), 31.6 (CH_2), 20.6 (CH_3). ИК спектр: 3375 (ушир.ср), 3310 (ср), 3276 (ср), 3197 (ушир.с) (NH), 3081 (сл), 3065 (сл) ($CH_{аром}$), 1650 (ср), 1631 (сл) (C=N, NH_2), 1612 (с), 1587 (ср) ($CC_{аром}$), 1541 (с) (тиоамид-II), 1514 (с) ($CC_{аром}$), 1254 (с), 1034 (с) (C-O), 824 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.92; H, 6.67; N, 19.35. $C_{18}H_{23}N_5OS\cdot0.15C_2H_5OH$. Вычислено, %: C, 60.32; H, 6.61; N, 19.22.

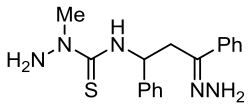
Гидразон 4-{[3-(4-метилфенил)-1-(3,4-диметоксифенил)-3-оксо]проп-1-ил}тиосемикарбазида (70i).



Соединение **70i** (1.66 г, 92%) в виде смеси геометрических изомеров в соотношении 83:17 было получено из изотиоцианатокетона **66i** (1.59 г, 4.65 ммоль) и $N_2H_4\cdot H_2O$ (4.69 г, 93.7 ммоль) в EtOH (24 мл) (кипячение, 3 ч) согласно методике, описанной для **70a**. После кристаллизации из EtOH соотношении изомеров изменилось на 88:12, соответственно.

Т.пл. 131-133°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.76 (1H, ушир.с, $N\underline{H}NH_2$), 8.18 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, $N\underline{H}CH$), 7.41-7.47 (2H, м, ArH), 7.01-7.07 (2H, м, ArH), 6.98-7.01 (1H, м, ArH), 6.75-6.82 (2H, м, ArH), 6.55 (2H, ушир.с, $NH_2N=C$), 5.62 (1H, ддд, ^3J = 8.6, ^3J = 8.5, ^3J = 7.2 Гц, CHN), 4.49 (2H, ушир.с, $N\underline{H}_2NH$), 3.683 (3H, с, OCH_3), 3.680 (3H, с, OCH_3), 3.21 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 7.2 Гц, H_A в CH_2), 3.14 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 8.6 Гц, H_B в CH_2), 2.25 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.64 (1H, ушир.с, $N\underline{H}NH_2$), 8.09 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, $N\underline{H}CH$), 7.21-7.26 (2H, м ArH), 7.06-7.11 (2H, м, ArH), 6.85-6.87 (1H, м, ArH), 6.81-6.85 (1H, м, ArH), 6.73-6.77 (1H, м, ArH, сигналы частично перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 5.62 (2H, ушир.с, $NH_2N=C$), 5.38 (1H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J = 7.4, ^3J = 7.2 Гц, CHN), 4.46 (2H, ушир.с, $N\underline{H}_2NH$), 3.71 (3H, с, OCH_3), 3.69 (3H, с, OCH_3), 2.99 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 7.4 Гц, H_A в CH_2), 2.91 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 7.2 Гц, H_B в CH_2), 2.32 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 180.4 (C=S), 148.4 (C), 147.9 (C), 142.1 (C=N), 136.3 (C), 135.7 (C), 134.3 (C), 128.4 (2CH), 125.0 (2CH), 119.1 (CH), 111.5 (CH), 110.9 (CH), 55.48 (OCH_3), 55.46 (OCH_3), 53.8 (CHN), 31.4 (CH_2), 20.6 (CH_3). ИК спектр: 3332 (с), 3309 (с), 3199 (ушир.с), 3133 (сл) (NH), 3024 (сл) ($CH_{аром}$), 1650 (ср), 1626 (сл) (C=N, NH_2), 1604 (сл), 1591 (ср) ($CC_{аром}$), 1534 (с) (тиоамид-II), 1513 (с), 1496 (ср) ($CC_{аром}$), 1257 (с), 1021 (с) (C-O), 854 (ср), 819 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 58.78; H, 6.62; N, 18.19. $C_{19}H_{25}N_5O_2S$. Вычислено, %: C, 58.89; H, 6.50; N, 18.07.

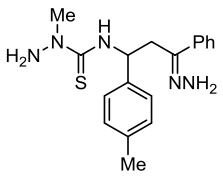
Гидразон 2-метил-4-[(1,3-дифенил-3-оксо)проп-1-ил]тиосемикарбазида (70j).



Раствор тиосемикарбазида **68c** (0.716 г, 2.28 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2.31 г, 46.2 ммоль) в EtOH (18 мл) кипятят при перемешивании в течение 3 ч, затем жидкости отгоняют в вакууме (при температуре бани 50-55°C). Остаток соупаривают с толуолом (4 × 10 мл), полученный маслянистый остаток растирают при охлаждении с H_2O (10 мл) и петролейным эфиром (10 мл) до кристаллизации. Суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают продукт (0.698 г, 94%) в виде 95:5 смеси гидразона **70j** (два геометрических изомера в соотношении 78:22) и гидразона **70a**. Практически чистый гидразон **70j** (два изомера, 98:2), содержащий 1 мол% гидразона **70a** в качестве примеси, был получен кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 142-143.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.66 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, NHCH), 7.48-7.54 (2H, м, ArH), 7.29-7.35 (2H, м, ArH), 7.12-7.28 (6H, м, ArH), 6.67 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 5.62 (1H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J = 8.0, ^3J = 7.7 Гц, CHN), 4.89 (2H, ушир.с, NH_2N), 3.40 (3H, с, NCH_3), 3.27 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 7.7 Гц, H_A в CH_2), 3.08 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 8.0 Гц, H_B в CH_2). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.57 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, NHCH), 7.39-7.47 (2H, м, ArH), 5.67 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 5.38 (1H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J = 7.6, ^3J = 6.8 Гц, CHN), 4.88 (2H, ушир.с, NH_2N), 3.41 (3H, с, NCH_3), 2.96 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 7.6 Гц, H_A в CH_2), 2.93 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 6.8 Гц, H_B в CH_2), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 180.1 (C=S), 142.4 (C), 141.7 (C=N), 139.0 (C), 128.1 (2CH), 127.8 (2CH), 126.9 (CH), 126.74 (2CH), 126.69 (CH), 125.0 (2CH), 55.3 (CHN), 42.4 (NCH_3), 31.6 (CH_2). ИК спектр: 3415 (ср), 3279 (ушир.с), 3171 (ср) (NH), 3086 (сл), 3062 (сл), 3033 (сл) ($CH_{аром}$), 1626 (с) (C=N, NH_2), 1584 (сл), 1561 (сл) ($CC_{аром}$), 1528 (с) (тиоамид-II), 1495 (сл) ($CC_{аром}$), 764 (ср), 754 (ср), 691 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.56; H, 6.60; N, 21.55. $C_{17}H_{21}N_5S$. Вычислено, %: C, 62.36; H, 6.46; N, 21.39.

Гидразон 2-метил-4-{[1-(4-метилфенил)-3-оксо-3-фенил]проп-1-ил}тиосемикарбазида (70k).

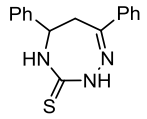


Реакцию тиосемикарбазида **68d** (1.10 г, 3.37 ммоль) с $N_2H_4 \cdot H_2O$ (3.41 г, 68.1 ммоль) в EtOH (25 мл) (кипячение, 3 ч) с образованием продукта (1.11 г, 97%) в виде 95:5 смеси гидразона **7k** (два геометрических изомера в соотношении 78:22) и гидразона **70b** проводят согласно методике, описанной для **70j**. Практически чистый гидразон **70k** (два изомера, 99:1), содержащий 2 мол% гидразона **70b** в качестве примеси, был получен кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 147.5-149.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.59 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, NHCH), 7.50-7.56 (2H, м, ArH), 7.13-7.27 (5H, м, ArH), 7.02-7.08 (2H, м, ArH), 6.65 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 5.57 (1H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J = 8.2, ^3J = 7.6 Гц, CHN), 4.88 (2H, ушир.с, NH_2N), 3.40 (3H, с, NCH_3), 3.25 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 7.6 Гц, H_A в CH_2), 3.07 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 8.2 Гц, H_B в CH_2), 2.23 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.48 (1H, ушир.д, ^3J = 8.5 Гц, NHCH), 7.39-7.47 (2H, м, ArH), 7.32-7.39 (1H, м, ArH), 5.64 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 5.32 (1H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J =

7.7, ^3J = 6.8 Гц, CHN), 4.85 (2H, ушир.с, NH_2N), 3.40 (3H, с, NCH_3), 2.95 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 7.7 Гц, H_A в CH_2), 2.90 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 6.8 Гц, H_B в CH_2), 2.25 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 180.1 (C=S), 141.7 (C=N), 139.3 (C), 139.0 (C), 136.0 (C), 128.6 (2CH), 127.8 (2CH), 126.69 (CH), 126.65 (2CH), 125.0 (2CH), 55.1 (CHN), 42.4 (NCH_3), 31.5 (CH_2), 20.7 (CH_3). ИК спектр: 3420 (ср), 3284 (ушир.с), 3175 (ср), 3131 (сл) (NH), 3088 (сл), 3060 (сл), 3021 (сл) ($CH_{аром}$), 1625 (с) (C=N, NH_2), 1583 (ср), 1560 (сл) ($CC_{аром}$), 1526 (с) (тиоамид-II), 1496 (сл) ($CC_{аром}$), 826 (ср), 762 (с), 694 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.28; H, 7.05; N, 20.80. $C_{18}H_{23}N_5S$. Вычислено, %: C, 63.31; H, 6.79; N, 20.51.

5,7-Дифенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (71a).



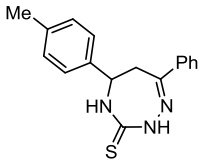
Метод A: Раствор гидразона **70a** (1.18 г, 3.77 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.794 г, 4.17 ммоль) в EtOH (39 мл) кипятят при перемешивании в течение 1.5 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) при охлаждении до кристаллизации, полученную суспензию охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на окиси алюминия (20.49 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 1:3). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса, полученную пену растирают с H_2O. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепин **71a** (0.807 г, 76%) в виде светло желтого порошка.

Метод B: Раствор тиосемикарбазида **68a** (0.594 г, 1.98 ммоль) и AcOH (0.47 мл, 8.12 ммоль) в EtOH (20 мл) кипятят при перемешивании в течение 3 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) при охлаждении до кристаллизации, полученную суспензию охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (17.06 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:2 до 2:3). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса до образования стабильной пены. Полученную пену растирают с эфиром до кристаллизации, суспензию охлаждают (-15°C), осадок отфильтровывают на холодном (-15°C) фильтре, промывают холодным (-15°C) эфиром (3 × 5 мл), высушивают и получают триазепин **71a** (0.461 г, 83%) в виде светло желтого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 168.5-170°C (разл., MeCN) (т.пл. литер. [407] 166-168°C). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.86 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 9.05 (1H, ушир.дд, ^3J = 4.9, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(4)}H$), 7.35-7.41 (2H, м, ArH), 7.12-7.32 (8H, м, ArH), 4.96 (1H, ддд, ^3J = 6.2, ^3J = 4.9, ^3J = 2.7 Гц, 5-H), 3.54 (1H, ддд, ^2J = 14.7, ^3J = 6.2, ^4J = 1.0 Гц, 6-H_A), 3.24 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 2.7 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 177.1 (C3), 158.3 (C7), 142.0 (C), 137.2 (C), 129.2 (CH), 128.1 (2CH), 128.0 (2CH), 127.2 (CH), 125.8 (4CH), 59.0 (C5), 36.8 (C6). ИК спектр: 3361 (сл), 3181 (ушир.оч.с), 3089 (ср) (NH), 3060 (сл)

($CH_{аром}$), 1627 (ср) (C=N), 1555 (с) (тиоамид-II), 1180 (оч.с) (NH + CN), 766 (с), 697 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 67.97; H, 5.60; N, 15.08. $C_{16}H_{15}N_3S$. Вычислено, %: C, 68.30; H, 5.37; N, 14.93.

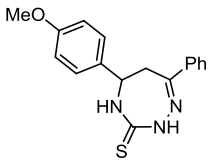
5-(4-Метилфенил)-7-фенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (71b).



Соединение **71b** (0.837 г, 76%, светло желтый порошок) было получено из гидразона **70b** (1.22 г, 3.72 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.781 г, 4.11 ммоль) в EtOH (39 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе А*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на окиси алюминия (20.03 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 1:4). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса, полученную пену растирают с H_2O. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепин **71b**. Аналитически чистый образец (светло желтый порошок) получают кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 200.5-202°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.87 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 9.06 (1H, ушир.дд, ^3J = 5.0, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(4)}H$), 7.37-7.44 (2H, м, ArH), 7.22-7.34 (3H, м, ArH), 7.03-7.13 (4H, м, ArH), 4.90 (1H, ддд, ^3J = 6.2, ^3J = 5.0, ^3J = 2.6 Гц, 5-H), 3.53 (1H, ддд, ^2J = 14.8, ^3J = 6.2, ^4J = 0.9 Гц, 6-H_A), 3.20 (1H, дд, ^2J = 14.8, ^3J = 2.6 Гц, 6-H_B), 2.19 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 177.0 (C3), 158.0 (C7), 139.1 (C), 137.3 (C), 136.3 (C), 129.3 (CH), 128.7 (2CH), 128.2 (2CH), 125.9 (2CH), 125.8 (2CH), 58.7 (C5), 36.9 (C6), 20.6 (CH_3). ИК спектр: 3195 (ушир.оч.с), 3104 (ср) (NH), 3057 (сл), 3022 (сл) ($CH_{аром}$), 1619 (ср) (C=N), 1573 (ср) ($CC_{аром}$), 1548 (с) (тиоамид-II), 1513 (ср) ($CC_{аром}$), 1178 (оч.с) (NH + CN), 816 (ср), 766 (с), 702 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.20; H, 6.13; N, 14.52. $C_{17}H_{17}N_3S$. Вычислено, %: C, 69.12; H, 5.80; N, 14.22.

5-(4-Метоксифенил)-7-фенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (71c).

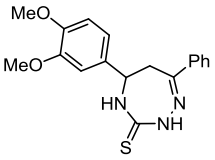


Соединение **71c** (0.855 г, 75%, светло желтый порошок) было получено из гидразона **70c** (1.26 г, 3.67 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.770 г, 4.05 ммоль) в EtOH (37 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе А*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на окиси алюминия (33.26 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 1:3). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса, полученную пену растирают с H_2O. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепин **71c**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из EtOAc.

Т.пл. 166-167°C (разл., AcOEt). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.87 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 9.04 (1H, ушир.дд, ^3J = 5.0, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(4)}H$), 7.38-7.44 (2H, м, ArH), 7.22-7.34 (3H, м, ArH), 7.10-7.16 (2H, м, ArH), 6.78-6.85 (2H, м, ArH), 4.89 (1H, ддд, ^3J = 6.3, ^3J = 5.0, ^3J = 2.6 Гц, 5-H), 3.66 (3H, с, OCH_3), 3.50 (1H, ддд, ^2J = 14.7, ^3J = 6.3, ^4J = 0.9 Гц, 6-H_A), 3.20 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 2.6 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 176.9 (C3), 158.4 (C), 158.2 (C7), 137.3 (C), 134.2 (C), 129.3 (CH), 128.2 (2CH), 127.1 (2CH), 126.0 (2CH), 113.6 (2CH), 58.5 (C5), 55.0 (OCH_3), 37.0 (C6). ИК спектр: 3183 (ушир.оч.с),

3101 (ср) (NH), 1613 (ср) (C=N), 1578 (с) (тиоамид-II), 1511 (с), 1487 (ср) ($CC_{аром}$), 1254 (с) (C-O), 1177 (с) (NH + CN), 1034 (ср) (C-O), 828 (ср), 768 (с), 699 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 65.58; H, 5.77; N, 13.43. $C_{17}H_{17}N_3OS$. Вычислено, %: C, 65.57; H, 5.50; N, 13.49.

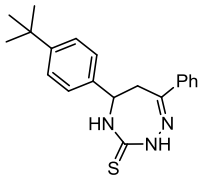
5-(3,4-Диметоксифенил)-7-фенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (71d).



Соединение **71d** (0.455 г, 73%, светло-желтый порошок) было получено из гидразона **70d** (0.689 г, 1.82 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.399 г, 2.10 ммоль) в EtOH (20 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе A*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на окиси алюминия (20.38 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 1:2). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса, полученную пену растирают с H_2O. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепин **71d**. Аналитически чистый образец (белый порошок) в виде устойчивого сольвата с бензолом (**71d**/C_6H_6 = 2:1) получают кристаллизацией из C_6H_6. Для удаления бензола порошок соупаривают с $CHCl_3$ (3 × 5 мл), полученную пену растирают с H_2O, осадок отфильтровывают, промывают H_2O, петролейным эфиром и высушивают в высоком вакууме.

Т.пл. 90-91.5°C. Спектр ^{1}H ЯМР: 10.86 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 9.04 (1H, ушир.дд, ^3J = 5.0, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(4)}H$), 7.43-7.50 (2H, м, ArH), 7.24-7.35 (3H, м, ArH), 6.81-6.87 (2H, м, ArH), 6.65-6.70 (1H, м, ArH), 4.87 (1H, ддд, ^3J = 6.4, ^3J = 5.0, ^3J = 2.6 Гц, 5-H), 3.65 (3H, с, OCH_3), 3.61 (3H, с, OCH_3), 3.61 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 6.4 Гц, 6-H_A, сигналы частично перекрываются с сигналами OCH_3 групп), 3.18 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 2.6 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 177.0 (C3), 158.2 (C7), 148.4 (C), 147.9 (C), 137.3 (C), 134.4 (C), 129.3 (CH), 128.1 (2CH), 125.9 (2CH), 118.1 (CH), 111.5 (CH), 110.2 (CH), 58.6 (C5), 55.5 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 36.6 (C6). ИК спектр: 3182 (ушир.оч.с) (NH), 3084 (сл), 3061 (сл) ($CH_{аром}$), 1624 (ср) (C=N), 1594 (ср) ($CC_{аром}$), 1550 (с) (тиоамид-II), 1516 (с) ($CC_{аром}$), 1263 (с) (C-O), 1178 (с) (NH + CN), 1024 (с) (C-O), 807 (ср), 764 (с), 694 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.18; H, 5.74; N, 12.21. $C_{18}H_{19}N_3O_2S \cdot 0.05CHCl_3$. Вычислено, %: C, 62.41; H, 5.53; N, 12.10.

5-(4-*трет*-Бутилфенил)-7-фенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (71e).

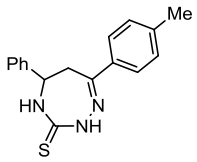


Соединение **71e** (0.882 г, 78%) было получено из гидразона **70e** (1.24 г, 3.35 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.711 г, 3.74 ммоль) в EtOH (35 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе A*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на окиси алюминия (34.85 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 0:1). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса, полученную пену растирают с H_2O. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепин **71e**.

Т.пл. 224-225°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.86 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 9.00 (1H,

ушир.дд, ^3J = 4.8, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(4)}H$), 7.20-7.38 (7H, м, ArH), 7.10-7.16 (2H, м, ArH), 4.90 (1H, ддд, ^3J = 6.4, ^3J = 4.8, ^3J = 2.7 Гц, 5-H), 3.45 (1H, ддд, ^2J = 14.7, ^3J = 6.4, ^4J = 0.9 Гц, 6-H_A), 3.23 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 2.7 Гц, 6-H_B), 1.19 (9H, с, 3×CH_3 в *t*-Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 177.1 (C3), 158.8 (C7), 149.8 (C), 139.2 (C), 137.3 (C), 129.3 (CH), 128.1 (2CH), 126.0 (2CH), 125.6 (2CH), 124.9 (2CH), 58.9 (C5), 37.1 (C6), 34.1 ($\underline{C}Me_3$), 31.0 (3×CH_3 в *t*-Bu). ИК спектр: 3331 (с), 3206 (ушир.с), 3062 (ср) (NH), 1625 (ср) (C=N), 1596 (сл), 1575 (сл) ($CC_{аром}$), 1552 (с) (тиоамид-II), 1511 (сл) ($CC_{аром}$), 1182 (оч.с) (NH + CN), 832 (ср), 763 (ср), 693 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 71.12; H, 6.92; N, 12.61. $C_{20}H_{23}N_3S$. Вычислено, %: C, 71.18; H, 6.87; N, 12.45.

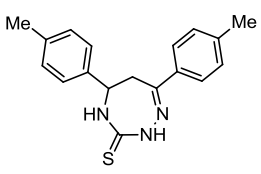
7-(4-Метилфенил)-5-фенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (71f).



Соединение **71f** (0.994 г, 81%, светло-желтый порошок) был получен из гидразона **70f** (1.36 г, 4.16 ммоль) и TsOH·H_2O (0.884 г,4.65 ммоль) в EtOH (42 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе А*. Технический продукт очищают с использование колоночной хроматографии на окиси алюминия (42.86 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 1:5). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса, полученную пену растирают с H_2O. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепин **71f**. Аналитически чистый образец (светло желтый порошок) получают кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 189.5-191°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.84 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 9.02 (1H, ушир.дд, ^3J = 4.9, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(4)}H$), 7.12-7.31 (7H, м, ArH), 7.01-7.07 (2H, м, ArH), 4.94 (1H, ддд, ^3J = 6.3, ^3J = 4.9, ^3J = 2.7 Гц, 5-H), 3.51 (1H, ддд, ^2J = 14.6, ^3J = 6.3, ^4J = 1.0 Гц, 6-H_A), 3.21 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 2.7 Гц, 6-H_B), 2.23 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 177.0 (C3), 158.5 (C7), 142.1 (C), 139.0 (C), 134.3 (C), 128.7 (2CH), 128.2 (2CH), 127.2 (CH), 125.9 (2CH), 125.8 (2CH), 59.2 (C5), 36.6 (C6), 20.7 (CH_3). ИК спектр: 3407 (с), 3178 (ушир.с), 3103 (ушир.с) (NH), 3053 (сл) ($CH_{аром}$), 1622 (сл) (C=N), 1604 (ср) ($CC_{аром}$), 1571 (с) (тиоамид-II), 1507 (сл) ($CC_{аром}$), 1179 (оч.с) (NH + CN), 817 (с), 759 (с), 697 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.01; H, 6.12; N, 14.46. $C_{17}H_{17}N_3S$. Вычислено, %: C, 69.12; H, 5.80; N, 14.22.

5,7-Ди(4-метилфенил)-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (71g).

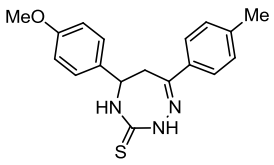


Метод А: Соединение **71g** (0.885 г, 76%, светло-желтый порошок) было получено из гидразона **70g** (1.29 г, 3.77 ммоль) и TsOH·H_2O (0.794 г, 4.17 ммоль) в EtOH (39 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе А*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на окиси алюминия (30.66 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 1:3). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса, полученную пену растирают с H_2O. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепин **71g**. Аналитически чистый образец (светло желтый порошок) получают кристаллизацией из MeCN.

Метод В: Соединение **71g** (0.619 г, 79%, светло-желтый порошок) было получено из тиосемикарбазида **68b** (0.830 г, 2.54 ммоль) и AcOH (0.60 мл, 10.48 ммоль) в EtOH (35 мл) (кипячение, 3 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе В*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (30.29 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 1:2). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса до образования стабильной пены. Пену растирают с эфиром, полученную суспензию охлаждают (-15°C), осадок отфильтровывают на холодном (-15°C) фильтре, промывают холодным (-15°C) эфиром (3 × 5 мл), высушивают и получают триазепин **71g**.

Т.пл. 192.5-194°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.81 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 9.00 (1H, ушир.дд, ^3J = 5.0, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(4)}H$), 7.29-7.34 (2H, м, ArH), 7.03-7.12 (6H, м, ArH), 4.88 (1H, ддд, ^3J = 6.3, ^3J = 5.0, ^3J = 2.7 Гц, 5-H), 3.50 (1H, ддд, ^2J = 14.7, ^3J = 6.3, ^4J = 0.9 Гц, 6-H_A), 3.17 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 2.7 Гц, 6-H_B), 2.24 (3H, с, CH_3), 2.19 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 176.9 (C3), 158.1 (C7), 139.2 (C), 139.0 (C), 136.3 (C), 134.5 (C), 128.8 (2CH), 128.7 (2CH), 125.9 (2CH), 125.8 (2CH), 58.8 (C5), 36.6 (C6), 20.7 (CH_3 в 7-Ar), 20.6 (CH_3 в 5-Ar). ИК спектр: 3388 (с), 3185 (ушир.с), 3097 (ушир.ср) (NH), 3045 (сл) ($CH_{аром}$), 1618 (сл) (C=N), 1604 (ср) ($CC_{аром}$), 1570 (с) (тиоамид-II), 1512 (ср) ($CC_{аром}$), 1173 (оч.с) (NH + CN), 816 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.75; H, 6.25; N, 13.78. $C_{18}H_{19}N_3S$. Вычислено, %: C, 69.87; H, 6.19; N, 13.58.

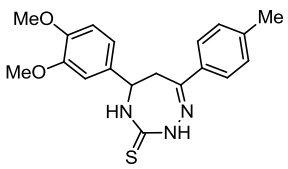
7-(4-Метилфенил)-5-(4-метоксифенил)-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (71h).



Соединение **71h** (0.851 г, 81%, светло-желтый порошок) было получено из гидразона **70h** (1.16 г, 3.23 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.687 г, 3.61 ммоль) в EtOH (34 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе А*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на окиси алюминия (43.21 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 1:4). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса, полученную пену растирают с H_2O. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепин **71h**. Все попытки перекристаллизовать это соединение из растворителей или их смесей оказались безуспешными. Из растворов выпадали масла.

Т.пл. 88-91°C. Спектр ^{1}H ЯМР: 10.81 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 8.97 (1H, ушир.дд, ^3J = 4.8, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(4)}H$), 7.29-7.35 (2H, м, ArH), 7.04-7.16 (4H, м, ArH), 6.78-6.85 (2H, м, ArH), 4.87 (1H, ддд, ^3J = 6.3, ^3J = 4.8, ^3J = 2.6 Гц, 5-H), 3.66 (3H, с, OCH_3), 3.47 (1H, ддд, ^2J = 14.7, ^3J = 6.3, ^4J = 0.9 Гц, 6-H_A), 3.16 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 2.6 Гц, 6-H_B), 2.24 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 176.8 (C3), 158.3 (C), 158.3 (C7), 139.0 (C), 134.4 (C), 134.2 (C), 128.8 (2CH), 127.1 (2CH), 125.9 (2CH), 113.6 (2CH), 58.6 (C5), 55.0 (OCH_3), 36.8 (C6), 20.7 (CH_3). ИК спектр: 3354 (сл), 3178 (ушир.с) (NH), 3082 (сл), 3067 (сл) ($CH_{аром}$), 1609 (с) (C=N), 1566 (сл), 1549 (с) (тиоамид-II), 1512 (с) ($CC_{аром}$), 1251 (с) (C-O), 1176 (оч.с) (NH + CN), 1034 (с) (C-O), 822 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.29; H, 5.93; N, 12.83. $C_{18}H_{19}N_3OS$. Вычислено, %: C, 66.43; H, 5.88; N, 12.91.

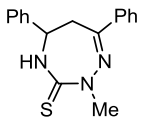
7-(4-Метилфенил)-5-(3,4-диметоксифенил)-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (71i).



Соединение **71i** (1.01 г, 82%, светло-желтый порошок) было получено из гидразона **70i** (1.34 г, 3.45 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.729 г, 3.83 ммоль) в EtOH (35 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе А*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на окиси алюминия (43.03 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 1:4). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса, полученную пену растирают с H_2O. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепин **71i**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из смеси петролейный эфир-EtOAc (1:3 v/v).

Т.пл. 159-160.5°C (разл., петролейный эфир-EtOAc, 1:3 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.80 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 8.98 (1H, ушир.дд, ^3J = 4.9, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(4)}H$), 7.35-7.41 (2H, м, ArH), 7.06-7.11 (2H, м, ArH), 6.86-6.88 (1H, м, ArH), 6.80-6.85 (1H, м, ArH), 6.64-6.70 (1H, м, ArH), 4.85 (1H, ддд, ^3J = 6.3, ^3J = 4.9, ^3J = 2.6 Гц, 5-H), 3.65 (3H, с, OCH_3), 3.62 (3H, с, OCH_3), 3.58 (1H, д, ^2J = 14.7, ^3J = 6.3 Гц, 6-H_A), 3.15 (1H, д, ^2J = 14.7, ^3J = 2.6 Гц, 6-H_B), 2.25 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 176.9 (C3), 158.3 (C7), 148.3 (C), 147.9 (C), 139.1 (C), 134.5 (C), 134.4 (C), 128.8 (2CH), 125.9 (2CH), 118.1 (CH), 111.3 (CH), 110.1 (CH), 58.7 (C5), 55.43 (OCH_3), 55.41 (OCH_3), 36.4 (C6), 20.8 (CH_3). ИК спектр: 3306 (ушир.оч.с) (NH), 3061 (сл), 3022 (сл) ($CH_{аром}$), 1600 (ср) (C=N, $CC_{аром}$), 1564 (сл) ($CC_{аром}$), 1531 (пл), 1518 (с) (тиоамид-II, $CC_{аром}$), 1256 (с) (C-O), 1173 (оч.с) (NH + CN), 1022 (с) (C-O), 848 (с), 814 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.12; H, 6.10; N, 11.89. $C_{19}H_{21}N_3O_2S$. Вычислено, %: C, 64.20; H, 5.96; N, 11.82.

2-Метил-5,7-дифенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (71j).



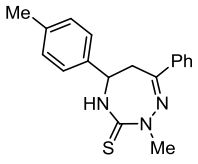
Метод А: Соединение **71j** (0.690 г, 72%, светло-желтый порошок) было получено из гидразона **70j** (1.07 г, 3.28 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.693 г, 3.65 ммоль) в MeCN (33 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе А*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на окиси алюминия (44.40 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 12:1 до 4:1). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса до образования стабильной пены. Пену растирают с эфиром, полученную суспензию охлаждают (-15°C), осадок отфильтровывают на холодном (-15°C) фильтре, промывают холодным (-15°C) эфиром (3 × 5 мл), высушивают и получают триазепин **71j**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из EtOH.

Метод В: Соединение **71j** (0.486 г, 89%, белый порошок) был получен из тиосемикарбазида **68c** (0.606 г, 1.93 ммоль) и AcOH (1.15 мл, 20.09 ммоль) в EtOH (21 мл) (кипячение, 8 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе В*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (20.12 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 2:1). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме

водоструйного насоса до образования стабильной пены. Пену растирают с эфиром, полученную суспензию охлаждают (-15°C), осадок отфильтровывают на холодном (-15°C) фильтре, промывают холодным (-15°C) эфиром (3 × 5 мл), высушивают и получают триазепин **71j**.

Т.пл. 176.5-177.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.18 (1H, ушир.д, ^{3}J = 2.5 Гц, NH), 7.66-7.72 (2H, м, ArH), 7.28-7.48 (7H, м, ArH), 7.20-7.27 (1H, м, ArH), 4.94 (1H, ддд, ^{3}J = 9.0, ^{3}J = 4.4, ^{3}J = 2.5 Гц, 5-H), 3.64 (3H, с, NCH_3), 3.33 (1H, ддд, ^{2}J = 13.6, ^{3}J = 4.4, ^{4}J = 0.9 Гц, 6-H_A), 3.25 (1H, дд, ^{2}J = 13.6, ^{3}J = 9.0 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 179.9 (C3), 165.3 (C7), 143.3 (C), 135.0 (C), 130.6 (CH), 128.5 (2CH), 128.3 (2CH), 127.5 (CH), 126.6 (2CH), 126.1 (2CH), 63.6 (C5), 45.2 (CH_3), 35.1 (C6). ИК спектр: 3216 (ушир.оч.с) (NH), 3083 (сл), 3060 (сл), 3047 (сл) ($CH_{аром}$), 1604 (сл) (C=N), 1572 (сл) ($CC_{аром}$), 1516 (с) (тиоамид-II), 1493 (сл) ($CC_{аром}$), 1274 (с) (NH + CN), 760 (с), 698 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 68.98; H, 5.91; N, 13.93. $C_{17}H_{17}N_3S$. Вычислено, %: C, 69.12; H, 5.80; N, 14.22.

2-Метил-5-(4-метилфенил)-7-фенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (71k).



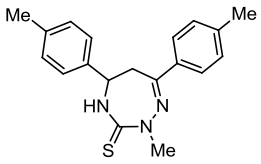
Метод А: Соединение **71k** (0.342 г, 48%, светло-желтый порошок) было получено из гидразона **70k** (0.785 г, 2.30 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.489 г, 2.57 ммоль) в MeCN (25 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе А*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (20.41 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:2 до 2:1). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса до образования стабильной пены. Пену растворяют в EtOAc (3 мл) при нагревании затем добавляют петролейный эфир (9 мл). Раствор охлаждают (5°C), растирают шпателем, чтобы создать затравку для кристаллизации, полученную суспензию выдерживают при 5°C в течение ночи. Осадок отфильтровывают, промывают холодной смесью петролейный эфир-EtOAc (3:1 v/v) (3 × 3 мл), высушивают и получают триазепин **71b**. Аналитически чистый образец (светло желтый порошок) получают кристаллизацией EtOH.

Метод В: Соединение **71k** (0.501 г, 82%, светло-желтый порошок) было получено из тиосемикарбазида **68d** (0.647 г, 1.98 ммоль) и AcOH (1.20 мл, 20.97 ммоль) в EtOH (22 мл) (кипячение, 8 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе В*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (20.12 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 60:25 до 60:30). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса до образования стабильной пены. Полученную пену растворяют в EtOH (3 мл) при нагревании. Раствор охлаждают до комнатной температуры, растирают шпателем, чтобы вызвать кристаллизацию, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса, растирают с петролейным эфиром, осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром (4 × 3 мл), высушивают и получают **71k**.

Т.пл. 115-116°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.11 (1H, ушир.д, ^{3}J = 2.4 Гц, NH), 7.68-7.74 (2H, м, ArH), 7.35-7.49 (3H, м, ArH), 7.24-7.30 (2H, м, ArH), 7.10-7.16 (2H, м, ArH), 4.88 (1H, ддд, ^{3}J = 9.0, ^{3}J = 4.6, ^{3}J = 2.4 Гц, 5-H), 3.63 (3H, с, NCH_3), 3.28 (1H, ддд, ^{2}J = 13.6, ^{3}J = 4.6, ^{4}J = 1.0 Гц, 6-H_A),

3.23 (1H, дд, ^2J = 13.6, ^3J = 9.0 Гц, 6-H_B), 2.25 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 179.9 (C3), 165.1 (C7), 140.4 (C), 136.6 (C), 135.0 (C), 130.6 (CH), 128.8 (2CH), 128.5 (2CH), 126.6 (2CH), 126.0 (2CH), 63.4 (C5), 45.2 (NCH_3), 35.2 (C6), 20.7 (CH_3). ИК спектр: 3368 (с) (NH), 3048 (сл), 3029 (сл) ($CH_{аром}$), 1609 (ср) (C=N), 1571 (ср), 1509 (сл) ($CC_{аром}$), 1488 (с) (тиоамид-II), 1249 (с) (NH + CN), 819 (с), 764 (с), 693 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.91; H, 6.23; N, 13.38. $C_{18}H_{19}N_3S$. Вычислено, %: C, 69.87; H, 6.19; N, 13.58.

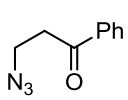
2-Метил-5,7-ди(4-метилфенил)-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (71l).



Соединение **71l** (0.679 г, 81%, светло-желтый порошок) было получено из тиосемикарбазида **68e** (0.881 г, 2.58 ммоль) и AcOH (1.50 мл, 26.21 ммоль) в EtOH (25 мл) (кипячение, 8 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе B*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (32.41 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 60:25 до 60:30). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса до образования стабильной пены. Полученную пену растворяют в EtOH (3 мл) при нагревании. Раствор охлаждают до комнатной температуры, растирают шпателем, чтобы вызвать кристаллизацию, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса, растирают с петролейным эфиром, осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром (4 × 3 мл), высушивают и получают **71l**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией EtOH.

Т.пл. 140.5-141.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.01 (1H, ушир.д, ^3J = 2.2 Гц, NH), 7.59-7.64 (2H, м, ArH), 7.25-7.30 (2H, м, ArH), 7.18-7.23 (2H, м, ArH), 7.11-7.17 (2H, м, ArH), 4.84 (1H, ддд, ^3J = 9.3, ^3J = 4.6, ^3J = 2.2 Гц, 5-H), 3.62 (3H, с, NCH_3), 3.25 (1H, ддд, ^2J = 13.5, ^3J = 4.6, ^4J = 1.0 Гц, 6-H_A), 3.19 (1H, дд, ^2J = 13.5, ^3J = 9.3 Гц, 6-H_B), 2.32 (3H, с, CH_3), 2.26 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 179.9 (C3), 165.1 (C7), 140.52 (C), 140.50 (C), 136.6 (C), 132.1 (C), 129.1 (2CH), 128.8 (2CH), 126.5 (2CH), 126.0 (2CH), 63.5 (C5), 45.1 (NCH_3), 35.0 (C6), 20.9 (CH_3), 20.6 (CH_3). ИК спектр: 3381 (сл), 3357 (с) (NH), 1611 (пл) (C=N), 1601 (ср), 1558 (сл), 1509 (пл) ($CC_{аром}$), 1492 (с) (тиоамид-II), 1256 (с) (NH + CN), 817 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 70.29; H, 6.83; N, 13.09. $C_{19}H_{21}N_3S$. Вычислено, %: C, 70.55; H, 6.54; N, 12.99.

3-Азидо-1-фенилпропан-1-он (75c).

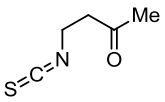


К перемешиваемому раствору винилфенилкетона (**76c**) (8.467 г, 64.07 ммоль) в AcOH (70 мл) прикапывают раствор NaN_3 (12.504 г, 192.34 ммоль) в H_2O (50 мл) в течение 25 мин пи комнатной температуре. Реакционную массу перемешивают в течение 4 ч, экстрагируют эфиром (2 × 50 мл, 2 × 30 мл). Экстракт последовательно промывают 7% водным раствором Na_2CO_3 (до pH 9), H_2O (до pH 7), насыщенным водным раствором NaCl и высушивают над $MgSO_4$. Растворитель отгоняют в вакууме и получают **75c** (9.882 г, 88%) в виде желтого масла.

Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 7.91-7.98 (2H, м, ArH), 7.41-7.61 (3H, м, ArH), 3.72 (2H, т, ^3J = 6.4 Гц, CH_2N), 3.23 (2H, т, ^3J = 6.4 Гц, CH_2C=O). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 197.1 (C=O), 136.3 (C), 133.5

(C), 128.7 (2CH), 128.0 (2CH), 46.1 (CH_2N_3), 37. 6 ($\underline{C}H_2C{=}O$). ИК спектр (пленка): 3087 (сл), 3063 (сл) ($CH_{аром}$), 2975 (ср), 2933 (ср), 2870 (ср) (CH_2), 2106 (оч.с) (N_3), 1686 (оч.с) (C=O), 1597 (ср), 1580 (ср) ($CC_{аром}$), 1449 (с) (CH_2), 749 (с), 690 (с) ($CH_{аром}$). Спектр ^{1}H ЯМР соединения **75c** в целом совпадает со спектром этого соединения в $CDCl_3$, описанном в работе [454].

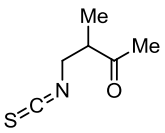
4-Изотиоцианатобутан-2-он (78a).



К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому раствору 4-азидобутан-2-она (**75a**) (3.650 г, 32.27 ммоль) в сухом ТГФ (31 мл) и CS_2 (6 мл) добавляют PPh_3 (8.463 г, 32.27 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2.5 ч, затем кипятят в течение 1.5 ч и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают со смесью эфир-петролейный эфир (10 мл, 1:1 v/v) до кристаллизации, осадок отфильтровывают, промывают смесью эфир-петролейный эфир (3 × 5 мл; 1:1 v/v). Полученный раствор упаривают в вакууме, остаток перегоняют в вакууме и получают **78a** (2.656 г, 64%) в виде желтоватого масла.

Т.кип. 88-90°C/0.1 mmHg. n_D^{20} 1.5193. Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 3.73 (2H, т, ^3J = 6.5 Гц, CH_2N), 2.81 (2H, т, ^3J = 6.5 Гц, $CH_2C{=}O$), 2.17 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 204.2 (C=O), 130.8 (N=C=S), 42.6 ($\underline{C}H_2C{=}O$), 39.3 (CH_2N), 30.0 (CH_3). ИК спектр (пленка): 2196 (с), 2121 (оч.с) (N=C=S), 1719 (с) (C=O). Найдено, %: C, 46.31; H, 5.63; N, 10.57. C_5H_7NOS. Вычислено, %: C, 46.49; H, 5.46; N, 10.84.

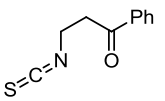
4-Изотиоцианато-3-метилбутан-2-он (78b).



К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому раствору 4-азидо-3-метилбутан-2-она (**75b**) (16.30 г, 0.128 моль) в CS_2 (70 мл) и прикапывают раствор PPh_3 (36.98 г, 0.141 моль) сухом ТГФ (60 мл) в течение 40 мин. Реакционную массу перемешивают, поддерживая температуру 20°C охлаждением на водяной бане, в течение 2 ч 20 мин, затем кипятят в течение 1 ч и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают со смесью эфир-петролейный эфир (40 мл, 1:1 v/v) до кристаллизации, осадок отфильтровывают, промывают смесью эфир-петролейный эфир (3 × 12 мл; 1:1 v/v). Полученный раствор упаривают в вакууме, остаток перегоняют в вакууме и получают **78b** (15.06 г, 82%) в виде желтоватого масла.

Т.кип. 89.5-92°C/0.1 mmHg. n_D^{20} 1.5150. Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 3.74 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 6.5 Гц, CH_A в CH_2N), 3.53 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 6.5 Гц, CH_B в CH_2N), 2.86 (1H, ткв, ^3J = 7.3, ^3J = 6.5, ^3J = 6.5 Гц, $CHC{=}O$), 2.21 (3H, с, $CH_3C{=}O$), 1.22 (3H, д, ^3J = 7.3 Гц, $C\underline{H}_3CH$). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 208.2 (C=O), 131.2 (N=C=S), 46.8 ($\underline{C}HC{=}O$), 46.3 (CH_2N), 28.5 ($\underline{C}H_3C{=}O$), 14. 5 ($\underline{C}H_3CH$). Найдено, %: C, 50.47; H, 6.41; N, 9.98. C_6H_9NOS. Вычислено, %: C, 50.32; H, 6.33; N, 9.78.

3-Изотиоцианато-1-фенилпропан-1-он (78c).

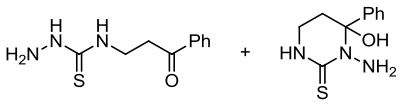


К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому раствору 3-азидо-1-фенилпропан-2-она **(75c)** (1.634 г, 9.33 ммоль) в CS_2 (6 мл) и сухом ТГФ (9 мл)

добавляют PPh_3 (2.508 г, 9.56 моль). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч 30 мин, затем кипятят в течение 4 ч и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают со смесью ацетон-петролейный эфир (6 мл, 8:5 v/v) до кристаллизации, суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают и промывают смесью ацетон-петролейный эфир (2 × 2 мл; 8:5 v/v). Раствор упаривают в вакууме, остаток экстрагируют эфиром (5 × 5 мл), экстракт упаривают, остаток экстрагируют кипящим гексаном (5 × 15 мл). После отгонки гексана в вакууме остаток кристаллизуют из смеси $CHCl_3$-гексан (1:4 v/v) и получают **78c** (0.910 г, 51%) в виде белого порошка. (*Замечание*: при загрузке **75c** более 3 г обработка реакционной массы становится очень трудоемкой).

Т.пл. 73.5-74°C ($CHCl_3$-гексан, 1:4 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.97-8.02 (2H, м, ArH), 7.64-7.71 (1H, м, ArH), 7.52-7.59 (2H, м, ArH), 3.99 (2H, т, ^3J = 6.2 Гц, CH_2N), 3.54 (2H, т, ^3J = 6.2 Гц, $CH_2C{=}O$). Спектр ^{13}C ЯМР: 196.8 (C=O), 135.9 (C), 133.6 (C), 128.8 (2CH), 128.0 (2CH), 127.3 (N=C=S), 39.9 (CH_2N), 37.8 ($\underline{C}H_2C{=}O$). ИК спектр: 2206 (с), 2125 (оч.с) (N=C=S), 1675 (с) (C=O), 1591 (ср) ($CC_{аром}$), 752 (с), 691 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.85; H, 4.85; N, 7.38. $C_{10}H_9NOS$. Вычислено, %: C, 62.80; H, 4.74; N, 7.32.

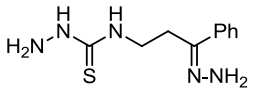
4-[(3-Оксо-3-фенил)проп-1-ил]тиосемикарбазид (80) и 1-амино-6-гидрокси-6-фенилгексагидропиримидин-2-тион (81).



К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому раствору изотиоцианатокетона **78c** (2.22 г, 79 мол% в смеси с Ph_3PS, 8.24 ммоль) в MeCN (9 мл) добавляют раствор $N_2H_4{\cdot}H_2O$ (0.522 г, 10.42 ммоль) в MeCN (3 мл) и перемешивают полученную суспензию в течение 10 мин. Реакционную массу охлаждают (-15°C), осадок отфильтровывают, промывают холодным (-15°C) MeCN (3 × 5 мл), холодным (-15°C) эфиром (2 × 5 мл), высушивают и получают продукт (1.84 г, 100%) в виде 98:2 смеси тиосемикарбазида **80** и пиримидина **81**. После кристаллизации из MeCN изомерный состав продукта не изменился.

Т.пл. 168-169°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР тиосемикарбазида **80**: 8.71 (1H, ушир.с, $N\underline{H}NH_2$), 7.96-8.02 (2H, м, ArH), ≈7.96 (1H, ушир.неразрешенный т, $N\underline{H}CH_2$), 7.61-7.68 (2H, м, ArH), 7.49-7.57 (2H, м, ArH), 4.46 (2H, ушир.с, NH_2), 3.81 (2H, дт, ^3J = 6.7, ^3J = 6.0 Гц, NCH_2), 3.32 (2H, т, ^3J = 6.7 Гц, $CH_2C{=}O$). Спектр ^{1}H ЯМР пиримидина **81**: 8.44 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.25-7.39 (5H, м, ArH), 6.70 (1H, с, OH), 4.73 (2H, ушир.с, NH_2), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов ациклического изомера. Спектр ^{13}C ЯМР тиосемикарбазида **80**: 199.2 (C=O), 181.0 (C=S), 136.4 (C), 133.4 (CH), 128.8 (2CH), 127.9 (2CH), 38.4, 38.3 (CH_2CH_2). ИК спектр: 3326 (с), 3279 (с), 3174 (пл), 3155 (ушир.с) (NH), 3084 (сл), 3065 (сл), 3057 (сл) ($CH_{аром}$), 1682 (с) (C=O), 1640 (с) (NH_2), 1594 (ср), 1578 (пл) ($CC_{аром}$), 1562 (с) (тиоамид-II), 1505 (ср) ($CC_{аром}$), 763 (с), 688 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 53.72; H, 5.91; N, 18.94. $C_{10}H_{13}N_3OS$. Вычислено, %: C, 53.79; H, 5.87; N, 18.82.

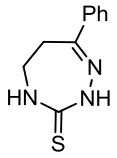
Гидразон 4-[(3-оксо-3-фенил)проп-1-ил]тиосемикарбазида (82).



Соединение **82** (0.529 г, 90%) в виде смеси геометрических изомеров в соотношении 92:8 было получено из тиосемикарбазида **80** (0.553 г, 2.48 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1.23 г, 24.5 ммоль) в EtOH (17 мл) (кипячение, 6 ч 20 мин) согласно методике, описанной для **70j**. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 97:3, соответственно.

Т.пл. 131.5-132.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.77 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 8.21 (1H, ушир.неразрешенный т, $^3J \approx 6.2$ Гц, N<u>H</u>CH), 7.72-7.78 (2H, м, ArH), 7.28-7.35 (2H, м, ArH), 7.19-7.26 (1H, м, ArH), 6.84 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.51 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 3.49-3.59 (2H, м, CH_2N), 2.76-2.85 (2H, м, CH_2C=N). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.60 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 7.43-7.50 (2H, м, ArH), 5.74 (2H, ушир.с, NH_2N=C), 4.42 (2H, ушир.с, N<u>H</u>$_2$NH), 3.62 (2H, дт, ^3J = 7.0, ^3J = 6.1 Гц, CH_2N), 2.63 (2H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_2C=N), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 180.9 (C=S), 141.2 (C=N), 138.9 (C), 128.1 (2CH), 126.9 (CH), 124.5 (2CH), 38.5 (CH_2N), 26.0 (<u>C</u>H_2C=N). ИК спектр: 3393 (ср), 3281 (пл), 3214 (ушир.с), 3195 (ушир.с) (NH), 3079 (сл), 3060 (сл), 3037 (сл), 3017 (сл) ($CH_{аром}$), 1627 (с) (C=N, NH_2), 1591 (сл) ($CC_{аром}$), 1557 (ушир.с) (тиоамид-II), 1500 (с) ($CC_{аром}$), 758 (с), 690 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 50.61; H, 6.57; N, 29.62. $C_{10}H_{15}N_5S$. Вычислено, %: C, 50.61; H, 6.37; N, 29.51.

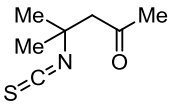
7-Фенил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (83).



Соединение **83** (0.616 г, 74%, светло-желтый порошок) было получено из тиосемикарбазида **80** (0.906 г, 4.06 ммоль) и AcOH (0.95 мл, 16.60 ммоль) в EtOH (40 мл) (кипячение, 3 ч) согласно методике, описанной для **71a** в *Методе B*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (31.24 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 1:1 до 2:3). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса до образования стабильной пены. Пену растирают с эфиром, полученную суспензию охлаждают (-15°C), осадок отфильтровывают на холодном (-15°C) фильтре, промывают холодным (-15°C) эфиром (3 × 5 мл), высушивают и получают триазепин **83**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией MeCN.

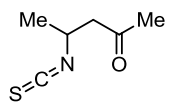
Т.пл. 152.5-153.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.63 (1H, ушир.д, ^4J = 2.3 Гц, $N_{(2)}$H), 8.95 (1H, ушир.дт, ^3J = 4.3, ^4J = 2.3 Гц, $N_{(4)}$H), 7.64-7.72 (2H, м, ArH), 7.35-7.45 (3H, м, ArH), 3.36-3.42 (2H, м, 5-H), 3.04-3.09 (2H, м, 6-H). Спектр ^{13}C ЯМР: 178.3 (C3), 156.6 (C7), 137.7 (C), 129.3 (CH), 128.3 (2CH), 126.0 (2CH), 43.1 (C5), 31.6 (C6). ИК спектр: 3374 (с), 3168 (ушир.с), 3115 (ср), 3081 (ср) (NH), 3060 (сл) ($CH_{аром}$), 1625 (ср) (C=N), 1577 (с) (тиоамид-II), 1504 (ср), 1486 (ср) ($CC_{аром}$), 1175 (оч.с) (NH + CN), 768 (с), 695 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 58.48; H, 5.52; N, 20.54. $C_{10}H_{11}N_3S$. Вычислено, %: C, 58.51; H, 5.40; N, 20.47.

4-Изотиоцианато-4-метилпентан-2-он (89a).



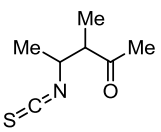
К перемешиваемой смеси 4-метилпент-3-ен-2-она (**90a**) (131.24 г, 1.337 моль) и NH_4SCN (106.91 г, 1.404 моль) в H_2O (130 мл) добавляют охлажденный (10-15°C) раствор H_2SO_4 (40.0 мл, 0.702 моль; d = 1.831 г/мл, 94%) в H_2O (40 мл) в течение 5 мин. Полученную эмульсию нагревают на водяной бане (70-80°C, температура бани) при интенсивном перемешивании в течение 15 мин и затем охлаждают. Органический слой отделяют, водный слой экстрагируют эфиром (2 × 45 мл). Эфирный экстракт нейтрализуют 7% водным раствором Na_2CO_3 до pH 8, промывают H_2O, насыщенным водным раствором NaCl и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перегоняют в вакууме под аргоном и получают соединение **89a** (158.71 г, 75%) в виде желтоватой жидкости. Т.кип. 102-113°C/20 mmHg; n_D^{20} 1.5008 (n_D^{20} литер. [402] 1.5030). Спектр ^{1}H ЯМР: 2.69 (2H, с, CH_2), 2.15 (3H, *с*, CH_3C=O), 1.46 (6H, *с*, $2CH_3$).

4-Изотиоцианатопентан-2-он (89b).



К перемешиваемому раствору 97:3 смеси 4-этоксипентан-2-она (**91a**) и пент-3-ен-2-она (**90b**) (19.92 г, 154.65 ммоль суммарно) и NH_4SCN (23.90 г, 313.97 ммоль) в H_2O (70 мл) добавляют охлажденный (10-15°C) раствор H_2SO_4 (9 мл, 158.07 ммоль; d = 1.831 г/мл, 94%) в H_2O (35 мл) в течение 5 мин. Полученную эмульсию нагревают на водяной бане (60°C, температура бани) при интенсивном перемешивании в течение 3 ч и охлаждают. Образовавшуюся смесь экстрагируют эфиром (100 мл, 2 × 50 мл), используя делительную воронку объемом 0.5 л. К экстракту постепенно добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) и затем твердый $NaHCO_3$ небольшими порциями, чтобы пенообразование не было чрезмерно интенсивным. После того, как нейтрализация почти закончена, признаком чего является ослабление газовыделения, водный слой отделяют, эфирный слой промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 × 50 мл, 25 мл) до pH 8, H_2O (2 × 50 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 50 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перегоняют в вакууме в токе аргона и получают соединение **89b** (18.03 г, 81%) в виде слегка желтоватой (в толще) жидкости. Т.кип. 58-67°C/0.1 mmHg, n_D^{20} 1.5079 (n_D^{20} литер. [468] 1.5074). Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 4.21 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.2, ^3J = 6.6, ^3J = 5.9 Гц, CHN), 2.83 (1H, дд, ^2J = 17.5, ^3J = 7.2 Гц, H_A в CH_2), 2.60 (1H, дд, ^2J = 17.5, ^3J = 5.9 Гц, H_B в CH_2), 2.15 (3H, с, CH_3C=O), 1.34 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3).

4-Изотиоцианато-3-метилпентан-2-он (89c).

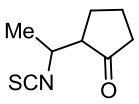


К перемешиваемой смеси 3-метилпент-3-ен-2-она (**90c**) (24.88 г, 253.52 ммоль) и NH_4SCN (48.86 г, 641.88 ммоль) в H_2O (100 мл) добавляют охлажденный (10-15°C) раствор H_2SO_4 (18.3 мл, 321.13 ммоль; d = 1.831 г/мл, 94%) в H_2O (50 мл) небольшими порциями (0.5-1 мл) в течение 7 мин. Полученную эмульсию нагревают на водяной бане (60°C, температура бани) при интенсивном перемешивании в течение 4 ч и охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагируют эфиром (100 мл, 3

× 50 мл). Нейтрализацию экстракта осуществляют так же, как описано для соединения **89b**. После нейтрализации экстракт промывают H_2O (2 × 50 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 50 мл, 25 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток, состоящий из **6c** (два изомера, 63:37) и **7c** в соотношении 96:4, перегоняют в вакууме в токе аргона и получают соединение **6c** (34.27 г, 86%; слегка желтоватая (в толще) жидкость) в виде смеси двух изомеров (60:40).

Т.кип. 65-75°C/0.1 mmHg; n_D^{20} = 1.5072 (n_D^{20} литер. [468] 1.5078). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера ($CDCl_3$): 4.06 (1H, д.кв, ^3J = 7.1, ^3J = 6.5 Гц, CHN), 2.60 (1H, д.кв, ^3J = 7.1, ^3J = 7.1 Гц, CHC=O), 2.15 (3H, с, CH_3C=O), 1.30 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, C$\underline{H}_3$CHN), 1.21 (3H, д, ^3J = 7.1 Гц, C$\underline{H}_3$CHC=O). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера ($CDCl_3$): 4.00 (1H, д.кв, ^3J = 7.2, ^3J = 6.6 Гц, CHN), 2.73 (1H, д.кв, ^3J = 7.2, ^3J = 7.2 Гц, CHC=O), 2.17 (3H, с, CH_3C=O), 1.30 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, C$\underline{H}_3$CHN), 1.10 (3H, д, ^3J = 7.2 Гц, C$\underline{H}_3$CHC=O). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера ($CDCl_3$): 208.6 (C=O), 132.0 (NCS), 54.9 (CHN), 52.5 (C$\underline{H}$C=O), 29.38 (C$\underline{H}_3$C=O), 20.5 (C$\underline{H}_3$CHN), 13.4 (C$\underline{H}_3$CHC=O). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера ($CDCl_3$): 208. 8 (C=O), 132.3 (NCS), 54.6 (CHN), 52.3 (C$\underline{H}$C=O), 29.36 (C$\underline{H}_3$C=O), 18.7 (C$\underline{H}_3$CHN), 12.8 (C$\underline{H}_3$CHC=O).

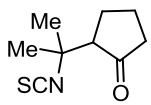
2-(1-Изотиоцианатоэтил)циклопентанон (89d).



К перемешиваемой 45:55 смеси 2-(1-этоксиэтил)циклопентанона (**91b**) и 2-этилиденциклопентанона (**90d**) (38.74 г, 295.98 ммоль суммарно) и NH_4SCN (47.48 г, 623.75 ммоль) в H_2O (120 мл) добавляют охлажденный (10-15°C) раствор H_2SO_4 (17.8 мл, 312.36 ммоль; d = 1.831 г/мл, 94%) в H_2O (50 мл) в течение 5 мин. Полученную эмульсию нагревают на водяной бане (60°C, температура бани) при интенсивном перемешивании в течение 4 ч и охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагируют эфиром (150 мл, 2 × 50 мл). Нейтрализацию экстракта осуществляют так же, как описано для соединения **89b**. После нейтрализации экстракт промывают H_2O (3 × 50 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 30 мл, 15 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток, состоящий из **89d** (два изомера, 68:32) и **90d** в соотношении 95:5, перегоняют в вакууме в токе аргона с небольшим дефлегматором и получают смесь 88:12 (40.34 г) соединения **89d** (два изомера, 70:30) и **90d** в виде желтой жидкости. Частично элиминирование HNCS происходит в процессе перегонки. Рассчитанный выход **89d** составляет 74% (37.05 г).

Т.кип. 72-97°C/0.1 mmHg; n_D^{20} = 1.5277. Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров (70:30): 4.26 (0.7H, д.кв, ^3J = 6.8, ^3J = 3.4 Гц, CHN в главном изомере), 4.08 (0.3H, д.кв, ^3J = 6.7, ^3J = 4.3 Гц, CHN в минорном изомере), 1.37 (2.1H, д, ^3J = 6.8 Гц, CH_3 в главном изомере), 1.29 (0.9H, д, ^3J = 6.7 Гц, CH_3 в минорном изомере), 1.98-2.57, 1.66-1.93 (5H и 2H соответственно, два м, $CH_2CH_2CH_2$ и CHC=O в обоих изомерах).

2-(2-Изотиоцианатопроп-2-ил)циклопентанон (89e).

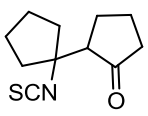


К перемешиваемой смеси 2-изопропилиденциклопентанона (**90e**) (11.89 г, 95.71 ммоль) и NH_4SCN (21.91 г, 287.83 ммоль) в H_2O (45 мл) добавляют охлажденный

(10-15°C) раствор H_2SO_4 (8.25 мл, 144.77 ммоль; d = 1.831 г/мл, 94%) в H_2O (25 мл) в течение 4 мин. Полученную эмульсию нагревают на водяной бане (60°C, температура бани) при интенсивном перемешивании в течение 7 ч, затем охлаждают. Полученную смесь экстрагируют эфиром (50 мл, 3 × 30 мл). Нейтрализацию экстракта осуществляют так же, как описано для соединения **89b**. После нейтрализации экстракт промывают H_2O (3 × 30 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 30 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток, состоящий из **89e** и **90e** в соотношении 95:5, дважды перегоняют в вакууме в токе аргона с небольшим дефлегматором (после первой перегонки получают коричневую жидкость; после второй – светло-желтую (в толще) жидкость) и получают 92:8 смесь (13.71 г) соединений **89e** и **90e**. Частичное элиминирование HNCS происходит в процессе перегонки. Рассчитанный выход **89e** составляет 74% (12.95 г).

Т.кип. (первая перегонка) 81-102°C/0.1 mmHg, т.кип. (вторая перегонка) 89-91°C/0.1 mmHg; n_D^{20} = 1.5239. Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 1.57-2.33 (7H, м, $CH_2CH_2CH_2$ и CHC=O), 1.45 (3H, с, CH_3), 1.42 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 216.0 (C=O), 132.0 (ушир., NCS), 61.8 (C-N), 57.2 (CHC=O), 39.7 (CH_2), 29.0 (CH_3), 26.7 (CH_2), 26.4 (CH_3), 19.8 (CH_2).

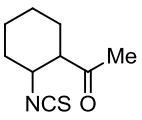
2-(1-Изотиоцианатоциклопентил)циклопентанон (89f).



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой смеси 2-циклопентилиден-циклопентанона (**90f**) (15.18 г, 101.05 ммоль) и NH_4SCN (19.24 г, 252.75 ммоль) в H_2O (40 мл) добавляют охлажденный (10-15°C) раствор H_2SO_4 (7.4 мл, 126.68 ммоль; d = 1.825 г/мл, 92%) в H_2O (20 мл) в течение 7 мин. Полученную эмульсию перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 2 ч и оставляют при 5-7°C (холодильник) на 23 ч. Образовавшуюся смесь экстрагируют эфиром (60 мл, 2 × 20 мл). Нейтрализацию экстракта осуществляют так же, как описано для соединения **89b**. После нейтрализации экстракт промывают H_2O (3 × 25 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 25 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток, состоящий из **89f** и **90f** в соотношении 92:8, перегоняют в вакууме в токе аргона с небольшим дефлегматором и получают 79:21 смесь (15.68 г) соединений **89f** и **90f** в виде светло-желтой (в толще) жидкости. Частичное элиминирование HNCS происходит в процессе перегонки. Рассчитанный выход **89f** составляет 62% (13.17 г).

Т.кип. 106-118°C/0.1 mmHg; n_D^{20} = 1.5433. Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 1.59-2.42 (15H, м, все протоны). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 216.4 (C=O), 132.6 (ушир., NCS), 72.8 (C-N), 55.9 (CH_2), 39.9 (CH_2), 39.3 (CH_2), 38.4 (CH_2), 27.1 (CH_2), 23.4 (CH_2), 22.2 (CH_2), 20.3 (CH_2).

1-Ацетил-2-изотиоцианатоциклогексан (89g).

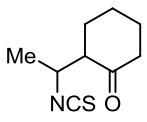


К перемешиваемой смеси 1-ацетилциклогексена (**90g**) (16.75 г, 134.88 ммоль) и NH_4SCN (10.78 г, 141.61 ммоль) в H_2O (11 мл) добавляют охлажденный (10-15°C) раствор H_2SO_4 (8.3 мл, 142.09 ммоль; d = 1.825 г/мл, 92%) в H_2O (15 мл) в течение 30 мин. Полученную эмульсию нагревают на водяной бане (60°C, температура бани) при

интенсивном перемешивании в течение 4 ч, затем охлаждают. Образовавшуюся смесь экстрагируют эфиром (20 мл, 2 × 10 мл). Нейтрализацию экстракта осуществляют так же, как описано для соединения **89b**. После нейтрализации экстракт промывают H_2O (3 × 20 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 20 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перегоняют в вакууме в токе аргона с небольшим дефлегматором и получают **89g** (14.47 г, 59%; желтая жидкость) в виде смеси двух изомеров в соотношении 56:44.

Т.кип. 90-114°C/0.1 mmHg. Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров (56:44) ($CDCl_3$): 4.36 (0.56H, неразрешенный м, полуширина на полувысоте равна 8.0 Гц, CHN в главном изомере), 3.79 (0.44H, ддд, ^3J = 10.9, ^3J = 10.0, ^3J = 4.2 Гц, CHN в минорном изомере), 2.62 (0.44H, ддд, ^3J = 11.2, ^3J = 10.0, ^3J = 3.8 Гц, CHC=O в минорном изомере), 2.36 (0.56H, ддд, ^3J = 12.1, ^3J = 3.6, ^3J = 3.0 Гц, CHC=O в главном изомере), 2.20 (1.32H, с, CH_3 в минорном изомере), 2.16 (1.68H, с, CH_3 в главном изомере), 1.15-2.23 (8H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$ в обоих изомерах). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера ($CDCl_3$): 207.5 (C=O), 56.4 (CHN), 53. 8 (CHC=O), 32.2 (CH_2), 28.04 (CH_3), 24.7 (CH_2), 23.0 (CH_2), 20.4 (CH_2), сигнал C=S в спектре не наблюдается. Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера ($CDCl_3$): 208.9 (C=O), 56.2 (CHN), 54.8 (CHC=O), 32.9 (CH_2), 29.7 (CH_3), 27.99 (CH_2), 24.4 (CH_2), 24.0 (CH_2), сигнал C=S в спектре не наблюдается.

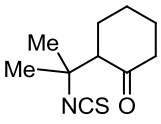
2-(1-Изоцианатоэтил)циклогексанон (89h).



К перемешиваемой смеси (87:13) 2-(1-этоксиэтил)циклогексанона (**91c**) и 2-этиленденциклогексанона (**90h**) (35.69 г, 217.27 ммоль суммарно) и NH_4SCN (32.35 г, 424.98 ммоль) в H_2O (100 мл) добавляют охлажденный (10-15°C) раствор H_2SO_4 (12.15 мл, 213.21 ммоль; d = 1.831 г/мл, 94%) в H_2O (50 мл) в течение 10 мин. Полученную эмульсию нагревают на водяной бане (60°C, температура бани) при интенсивном перемешивании в течение 3 ч, затем охлаждают. Образовавшуюся смесь экстрагируют эфиром (150 мл, 2 × 50 мл). Нейтрализацию экстракта осуществляют так же, как описано для соединения **89b** в делительной воронке объемом 1 л. После нейтрализации экстракт промывают H_2O (3 × 50 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 50 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток, состоящий из **89h** (два изомера, 62:38), перегоняют в вакууме в токе аргона с небольшим дефлегматором и получают 97:3 смесь (36.58 г) соединений **89h** (два изомера, 63:37) и **90h** в виде светло-желтой жидкости. Частичное элиминирование HNCS происходит в процессе перегонки. Рассчитанный выход **89h** составляет 90% (35.83 г).

Т.кип. 95-115°C/0.1 mmHg; n_D^{20} = 1.5359. Спектр ^{1}H ЯМР смеси 63:37 изомеров ($CDCl_3$): 4.25 (0.63H, д.кв, ^3J = 6.6, ^3J = 5.7 Гц, CHN в главном изомере), 4.21 (0.37H, кв, ^3J = 6.7, ^3J = 4.6 Гц, CHN в минорном изомере), 2.60 (0.37H, дддд, ^3J = 12.7, ^3J = 5.4, ^3J = 4.6, ^4J = 1.1 Гц, CHC=O в минорном изомере), 1.88-2.45, 1.43-1.75 (5.63H, и 3H соответственно, два м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$ в обоих изомерах и CHC=O в главном изомере), 1.35 (1.89H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3 в главном изомере), 1.31 (1.11H, д, ^3J = 6.7 Гц, CH_3 в минорном изомере).

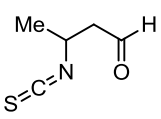
2-(2-Изоцианатопроп-2-ил)циклогексанон (89i).



К перемешиваемой смеси 2-(2-метоксипроп-2-ил)циклогексанона (**91d**) (23.77 г, 139.62 ммоль) и NH_4SCN (21.76 г, 285.86 ммоль) в H_2O (65 мл) добавляют охлажденный (10-15°C) раствор H_2SO_4 (8.15 мл, 143.02 ммоль; d = 1.831 г/мл, 94%) в H_2O (35 мл) небольшими порциями (0.3-0.5 мл) в течение 5 мин. Полученную эмульсию нагревают на водяной бане (60°C, температура бани) при интенсивном перемешивании в течение 3 ч, затем охлаждают. Образовавшуюся смесь экстрагируют эфиром (75 мл, 2 × 50 мл). Нейтрализацию экстракта осуществляют так же, как описано для соединения **89b**. После нейтрализации экстракт промывают H_2O (2 × 50 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 30 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перегоняют в вакууме в токе аргона с небольшим дефлегматором и получают **89i** (24.84 г, 90%) в виде светло-желтой (в толще) жидкости.

Т.кип. 90-104°C/0.1 mmHg; n_D^{20} = 1.5302. Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 2.52 (1H, ддд, ^3J = 12.5, ^3J = 4.9, ^4J = 1.0 Гц, CHC=O), 2.22-2.38, 1.88-2.14, 1.52-1.75 (3H, 2H и 3H соответственно, три м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$), 1.51 (3H, с, CH_3), 1.46 (3H, с, CH_3).

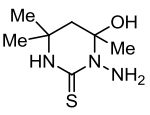
3-Изотиоцианатобутаналь (89j).



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой смеси бут-2-еналя (**90j**) (29.89 г, 426.45 ммоль) и NH_4SCN (45.77 г, 601.27 ммоль) в H_2O (30 мл) добавляют раствор H_2SO_4 (17.15 мл, 300.95 ммоль; d = 1.831 г/мл, 94%) в H_2O (18 мл) в течение 35 мин в атмосфере аргона. Полученную эмульсию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при нагревании на водяной бане (40°C, температура бани) в течение 1 ч и охлаждают до комнатной температуры. Образовавшуюся смесь экстрагируют эфиром (100 мл, 2 × 50 мл). Нейтрализацию экстракта осуществляют так же, как описано для соединения **89b**. После нейтрализации экстракт промывают H_2O, насыщенным водным раствором NaCl и высушивают над $MgSO_4$. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перегоняют в вакууме в токе аргона с небольшим дефлегматором и получают **89j** (30.94 г, 56%) в виде светло-желтой жидкости.

Т.кип. 54-64°C/0.1 mmHg. Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 9.73 (1H, дд, ^3J = 1.3, ^3J = 1.0 Гц, CH=O), 4.28 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.3, ^3J = 6.6, ^3J = 5.7 Гц, CHN), 2.82 (1H, ддд, ^2J = 17.8, ^3J = 7.3, ^3J = 1.3 Гц, H_A в CH_2), 2.66 (1H, ддд, ^2J = 17.8, ^3J = 5.7, ^3J = 1.0 Гц, H_B в CH_2), 1.40 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3).

3-Амино-4-гидрокси-4,6,6-триметилгексагидропиримидин-2-тион (93a).

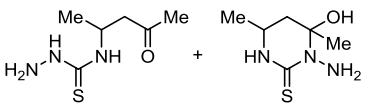


Пиримидин **93a** (3.451 г, 93%) был получен из свежеперегнанного изотиоцианата **89a** (3.073 г, 19.54 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1.030 г, 20.57 ммоль) в EtOH (20 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для соединения **93c** в *Методе A*.

Т.пл. 143.5-145.5°C (разл., MeCN) (т.пл. литер. [408] 153-154°C). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.17 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 5.91 (1H, д, ^4J = 1.2 Гц, OH), 4.89 (2H, ушир.с, NH_2), 2.00 (1H, дд, ^2J = 13.9, ^4J = 1.7 Гц, 5-H_e), 1.89 (1H, дд, ^2J = 13.9, ^4J = 1.2 Гц, 5-H_a), 1.48 (3H, с, 4-CH_3), 1.28 (3H, с, 6-CH_3), 1.14 (3H,

с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 176.3 (C3), 82.7 (C4), 49.3 (C6), 47.1 (C5), 30.0 (CH_3), 28.8 (CH_3), 28.1 (CH_3). ИК спектр: 3525 (ср), 3390 (ушир.ср), 3339 (ср), 3221 (оч.с), 3168 (ср), 3140 (ср), 1619 (ср), 1512 (с), 1270 (с), 1195 (с).

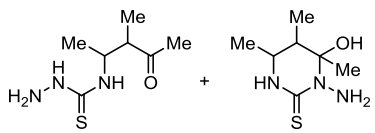
3-Амино-4-гидрокси-4,6-диметилгексагидропиримидин-2-тион (93b) и 4-(4-оксопент-2-ил)тиосемикарбазид (92b).



К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому раствору свежеперегнанного изотиоцианата **89b** (6.588 г, 46.01 ммоль) в MeCN (23 мл) прикапывают $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2.324 г, 46.42 ммоль) в течение 5 мин. Во время прикапывания начинает появляться белый осадок. Охлаждение удаляют и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель отгоняют в вакууме до половины первоначального объема и охлаждают полученную густую суспензию до -18°C. Осадок отфильтровывают на холодном (-18°C) фильтре, быстро промывают холодным (-18°C) MeCN (2 × 10 мл), холодным (-18°C) эфиром (2 × 20 мл), высушивают и получают продукт (7.485 г, 93%) в виде смеси (90:10, соответственно) пиримидина **93b** (два изомера, 75:25) и его ациклической формы **92b**. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров не меняется (68:22:10, соответственно).

Т.пл. 119.5-122.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера пиримидина **93b**: 8.12 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 6.06 (1H, д, ^4J = 1.2 Гц, OH), 4.85 (2H, ушир.с, NH_2), 3.51 (1H, д.д.кв, ^3J = 12.3, ^3J = 6.4, ^3J = 3.5 Гц, 6-H), 1.92 (1H, ддд, ^2J = 13.2, ^3J = 3.5, ^4J = 2.1 Гц, 5-H_e), 1.57 (1H, ддд, ^2J = 13.2, ^3J = 12.3, ^4J = 1.2 Гц, 5-H_a), 1.48 (3H, с, 4-CH_3), 1.08 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, 6-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера пиримидина **93b**: 7.94 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 6.01 (1H, с, OH), 4.91 (2H, ушир.с, NH_2), 3.38 (1H, д.д.кв, ^3J = 11.3, ^3J = 6.4, ^3J = 3.6 Гц, 6-H), 2.04 (1H, ддд, ^2J = 13.2, ^3J = 3.6, ^4J = 1.8 Гц, 5-H_e), 1.73 (1H, дд, ^2J = 13.2, ^3J = 11.3 Гц, 5-H_a), 1.44 (3H, с, 4-CH_3), 1.10 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, 6-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР ациклического изомера **92b**: 8.61 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 7.72 (1H, ушир.д, ^3J = 8.9 Гц, NH), 4.67 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 8.9, ^3J = 6.9, ^3J = 6.6, ^3J = 5.7 Гц, CHN), 4.42 (2H, ушир.с, NH_2), 2.78 (1H, дд, ^2J = 16.3, ^3J = 5.7 Гц, H_A в CH_2C=O), 2.61 (1H, дд, ^2J = 16.3, ^3J = 6.9 Гц, H_B в CH_2C=O), 2.10 (3H, с, CH_3C=O), 1.11 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера пиримидина **93b**: 177.6 (C2), 82.2 (C4), 43.6 (C5), 42.2 (C6), 27.5 (4-CH_3), 19.9 (6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера пиримидина **93b**: 175.3 (C2), 83.8 (C4), 43.8 (C6), 43.6 (C5), 26.2 (4-CH_3), 20.3 (6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР ациклической формы **92b**: 207.6 (C=O), 180.1 (C=S), 49.0 (<u>C</u>H_2C=O), 45.3 (CHN), 30.3 (<u>C</u>H_3C=O), 20.2 (<u>C</u>H_3CH). ИК спектр: 3276 (ушир.оч.с), 3239 (ушир.оч.с), 1617 (ср), 1527 (с), 1485 (с), 1264 (с), 1056 (с). Найдено, %: C, 41.32; H, 7.47; N, 23.84. $C_6H_{13}N_3OS$. Вычислено, %: C, 41.12; H, 7.48; N, 23.98.

3-Амино-4-гидрокси-4,5,6-триметилгексагидропиримидин-2-тион (93c) и 4-(3-метил-4-оксопент-2-ил)тиосемикарбазид (92c).



Метод А: К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому раствору свежеперегнанного изотиоцианата **89c** (10.112 г, 64.36

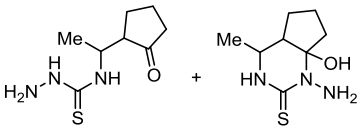
ммоль) в MeCN (50 мл) прикапывают $N_2H_4 \cdot H_2O$ (3.242 г, 64.76 ммоль) в течение 5 мин. Во время прикапывания начинает появляться белый осадок. Охлаждение удаляют и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с эфиром до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают (-18°C), осадок отфильтровывают, промывают холодным (4 × 25 мл) высушивают и получают продукт (11.079 г, 91%) в виде смеси (89:11, соответственно) пиримидина **93c** (четыре изомера, 45:26:18:11) и его ациклической формы **92c** (два изомера, 78:22).

Метод B: Продукт (0.791 г, 90%) в виде смеси (89:11, соответственно) пиримидина **93c** (четыре изомера, 46:26:19:9) и его ациклической формы **92c** (два изомера, 78:22) был получен из свежеперегнанного изотиоцианата **89c** (0.730 г, 4.64 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0.248 г, 4.95 ммоль) в EtOH (5 мл) (1 ч, 20°C) согласно методике, описанной в *Методе A*. Аналитически чистый образец (0.136 г) в виде смеси (89:11, соответственно) пиримидина **93c** (четыре изомера, 46:24:17:12) и его ациклической формы **92c** (два изомера, 80:20) был получен из технического продукта (0.356 г) кристаллизацией из MeCN (3 мл) в присутствии DBU (0.070 мл). (*Замечание*: кристаллизация из MeCN или EtOH без DBU приводит к частичной дегидратации продукта).

Т.пл. 109.5-113.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера (46%) пиримидина **93c**: 7.98 (1H, ушир.д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 6.16 (1H, с, OH), 4.89 (2H, ушир.с, NH_2), 3.85 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.9, ^3J = 3.5, ^4J = 0.8 Гц, 6-H), 1.67 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.0, ^3J = 3.5, ^4J = 1.8 Гц, 5-H), 1.47 (3H, с, 4-CH_3), 1.02 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, 6-CH_3), 0.71 (3H, д, ^3J = 7.0 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР первого минорного изомера пиримидина **93c** (26%): 8.09 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 5.89 (1H, д, ^4J = 0.9 Гц, OH), 4.90 (2H, ушир.с, NH_2), 3.10 (1H, д.кв, ^3J = 11.0, ^3J = 6.5 Гц, 6-H), 1.48 (1H, д.д.кв, ^3J = 11.0, ^3J = 6.7, ^4J = 0.9 Гц, 5-H), 1.48 (3H, с, 4-CH_3), 1.09 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, 6-CH_3), 0.90 (3H, д, ^3J = 6.7 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР второго минорного изомера пиримидина **93c** (19%): 7.86 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 5.97 (1H, с, OH), 4.97 (2H, ушир.с, NH_2), 3.06 (1H, д.кв, ^3J = 10.8, ^3J = 6.5 Гц, 6-H), 1.70 (1H, д.кв, ^3J = 10.8, ^3J = 6.9 Гц, 5-H), 1.26 (3H, с, 4-CH_3), 1.09 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, 6-CH_3, сигнал перекрывается с сигналом 6-CH_3 группы главного изомера), 0.91 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР третьего минорного изомера пиримидина **93c** (9%): 7.95 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 5.95 (1H, ушир.с, OH), 4.88 (2H, ушир.с, NH_2), 3.49 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.7, ^3J = 4.1, ^4J = 1.9 Гц, 4-H), 1.90 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.9, ^3J = 4.1, ^4J = 1.0 Гц, 5-H), 1.47 (3H, с, 4-CH_3 сигнал частично перекрывается с сигналом 4-CH_3 группы главного изомера), 1.06 (3H, д, ^3J = 6.7 Гц, 6-CH_3), 0.88 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера тиосемикарбазида **9c**: 8.67 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 7.65 (1H, ушир.д, ^3J = 9.5 Гц, N<u>H</u>CH), 4.69 (1H, д.д.кв, ^3J = 9.5, ^3J = 7.0, ^3J = 6.6 Гц, CHN), 4.47 (2H, ушир.с, NH_2), 2.82 (1H, д.кв, ^3J = 7.0, ^3J = 7.0 Гц, CHC=O), 2.14 (3H, с, CH_3C=O), 1.05 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, C<u>H</u>$_3$CHC=O), 0.99 (3H, д, ^3J = 7.0 Гц, C<u>H</u>$_3$CHN). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера тиосемикарбазида **92c**: 8.69 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 4.53-4.65 (1H, м, CHN), 2.95 (1H, д.кв, ^3J = 7.1, ^3J = 5.5 Гц, CHC=O), 2.15 (3H, с, CH_3C=O), 0.97 (3H, д, ^3J = 7.1 Гц, C<u>H</u>$_3$CHN), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера (46%) пиримидина **93c**: 176.97 (C2), 85.4 (C4), 44.7 (C6), 41.5 (C5), 25.6 (4-CH_3), 16.3 (6-CH_3), 8.2 (5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР первого минорного изомера пиримидина **93c** (26%): 177.04 (C2), 84.9 (C4), 47.43 (C6), 43.8 (C5),

24.3 (4-CH_3), 18.4 (6-CH_3), 11.9 (5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР второго минорного изомера (19%) пиримидина **10c**: 174.2 (C2), 86.6 (C4), 49.2 (C6), 44.2 (C5), 20.0 (4-CH_3), 18.7 (6-CH_3), 11.7 (5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР третьего минорного изомера (9%) пиримидина **93c**: 175.4 (C2), 85.8 (C4), 47.37 (C6), 40.5 (C5), 26.6 (4-CH_3), 16.7 (6-CH_3), 8.5 (5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера тиосемикарбазида **92c**: 210.74 (C=O), 50.91 (CHN), 49.87 (CHC=O), 29.29 (CH_3C=O), 18.55 (CH_3CHN), 12.65 (CH_3CHC=O), сигнал C=S не обнаружился в спектре. ИК спектр: 3327 (с), 3311 (с), 3288 (с), 3252 (с), 3230 (с), 3136 (с), 1620 (ср), 1523 (с), 1495 (с), 1256 (с), 1041 (с). Вычислено, %: $C_7H_{15}N_3OS$: C, 44.42; H, 7.99; N, 22.20. Найдено, %: C, 44.47; H, 8.22; N, 22.08.

1-Амино-7a-гидрокси-4-метилоктагидро-2*H*-циклопента[*d*]пиримидин-2-тион (93d) и 4-[1-(2-оксоциклопентил)этил]тиосемикарбазид (92d).

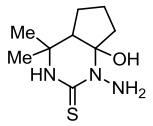


Продукт (2.089 г, 82%) в виде смеси (97:3, соответственно) пиримидина **93d** (четыре изомера, 71:26:2:1) и его ациклической формы **92d** (один изомер) был получен из 2.331 г свежеперегнанного изотиоцианата **89d** (88 мол% в смеси с **90d**; 2.141 г, 12.64 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0.633 г, 12.64 ммоль) в MeCN (10 мл) (1.5 ч, 20°C) согласно методике, описанной для **93c** в *Методе A*. Аналитически чистый образец (0.099 г) в виде смеси (96:4, соответственно) пиримидина **93d** (два изомера, 96:0:0:4, соответственно) и его ациклической формы **92d** (один изомер) был получен из технического продукта (0.304 г) кристаллизацией из MeCN (3 мл) в присутствии DBU (0.058 мл). (*Замечание*: кристаллизация из MeCN без DBU приводит к частичной дегидратации продукта).

Т.пл. 146-147.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера пиримидина **93d** (71%): 8.10 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 6.20 (1H, с, OH), 4.95 (2H, ушир.с, NH_2), 3.52 (1H, д.кв, ^3J = 6.7, ^3J = 3.5 Гц, 4-H), 2.07 (1H, ддт, $^3J_1 + {}^3J_2$ = 18.5, ^3J = 3.5, ^4J = 1.8 Гц, 4a-H), 2.37-2.53, 1.48-1.72 и 1.19-1.41 (1H, 3H и 2H соответственно, три м, 5-H, 6-H и 7-H), 1.02 (3H, д, ^3J = 6.7 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР первого минорного изомера пиримидина **93d** (26%): 8.10 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 5.93 (1H, с, OH), 4.93 (2H, ушир.с, NH_2), 3.31-3.41 (1H, м, 4-H, сигналы частично перекрываются с сигналом HOD в растворителе), 1.08 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с аналогичными сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{1}H ЯМР второго минорного изомера пиримидина **93d** (2%): 8.35 (1H, ушир.д, ^3J = 3.6 Гц, $N_{(3)}H$), 5.76 (1H, д, ^4J = 1.4 Гц, OH), 1.18 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с аналогичными сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{1}H ЯМР третьего минорного изомера пиримидина **93d** (1%): 8.31 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 5.79 (1H, с, OH), 4.91 (2H, ушир.с, NH_2), 2.85 (1H, д.д.кв, ^3J = 9.9, ^3J = 6.6, ^3J = 1.3 Гц, 4-H), 1.08 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с аналогичными сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{1}H ЯМР ациклической формы **92d**: 8.66 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 4.51 (1H, д.д.кв, ^3J = 9.2, ^3J = 6.5, ^3J = 6.5 Гц, CHN), 4.47 (2H, ушир.с, NH_2), 1.08 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов циклических изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера пиримидина **93d** (71%): 177.0 (C2), 92.9 (C-7a), 48.8 (C4), 43.3 (C-4a), 36.0 (CH_2), 21.2 (CH_2), 19.5 (CH_2), 17.3 (CH_3). ИК спектр: 3296 (ушир.с), 3231 (ушир.с), 3147 (с), 1603 (с), 1496 (с), 1230 (с), 1093 (с), 1050 (с). Вычислено,

%: C, 47.74; H, 7.51; N, 20.88. Найдено, %: C, 47.79; H, 7.47; N, 20.85. $C_8H_{15}N_3OS$.

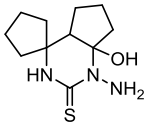
1-Амино-7а-гидрокси-4,4-диметилоктагидро-2*H*-циклопента[*d*]пиримидин-2-тион (93e).



Соединение **93e** (10.487 г, 96%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 60:40 было получено из 10.024 г свежеперегнанного изотиоцианата **89e** (92 мол% в смеси с **90e**; 9.466 г, 51.65 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2.539 г, 50.73 ммоль) в MeCN (50 мл) (20°C, 2 ч 5 мин) согласно методике, описанной для **93c** в *Методе А*. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменилось на 93:7.

Т.пл. 146-148°C (разл., EtOH) (при скорости нагревания больше 1°C/10-20 сек), Т.пл. 176.5-178°C (разл., EtOH) (при скорости нагревания 1°C/1 мин). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров (60:40): 8.22 (0.6H, ушир.с, $N_{(3)}$H главного изомера), 8.09 (0.4H, ушир.с, $N_{(3)}$H минорного изомера), 6.07 (0.4H, с, OH минорного изомера), 5.81 (0.6H, д, ^4J = 1.3 Гц, OH главного изомера), 4.97 (0.8H, ушир.с, NH_2 минорного изомера), 4.92 (1.2H, ушир.с, NH_2 главного изомера), 1.28-2.31 (7H, м, 4a-H, 5-H, 6-H, 7-H обоих изомеров), 1.25 (1.2H, с, 4-CH_3 минорного изомера), 1.24 (1.8H, с, 4-CH_3 главного изомера), 1.15 (1.8H, с, 4-CH_3 главного изомера), 1.04 (1.2H, с, 4-CH_3 минорного изомера). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 178.2 (C2), 88.9 (C-7a), 54.4 (C4), 52.3 (C-4a), 36.9 (CH_2), 30.9 (4-CH_3), 23.2 (4-CH_3), 22.4 (CH_2), 19.6 (CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 176.5 (C2), 93.1 (C-7a), 52.9 (C-4a), 50.9 (C4), 38.7 (CH_2), 27.4 (4-CH_3), 25.9 (CH_2), 25.9 (4-CH_3), 20.0 (CH_2). ИК спектр: 3303 (пл), 3288 (с), 3223 (ушир.с), 3144 (ср), 3023 (ср), 1610 (ср), 1531 (с), 1216 (с), 1077 (с), 1054 (ср). Найдено, %: C, 50.37; H, 8.35; N, 19.12. $C_9H_{17}N_3OS$. Вычислено, %: C, 50.20; H, 7.96; N, 19.52.

1'-Амино-7а'-гидроксигексагидроспиро[циклопентан-1,4'-циклопента[*d*]пиримидин]-2'(3'*H*)-тион (93f).

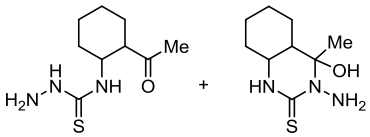


К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому раствору свежеперегнанного изотиоцианата **89f** (8.400 г, 79 мол% в смеси с **90f**; 7.054 г, 33.70 ммоль) в MeCN (30 мл) прикапывают $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1.808 г, 36.12 ммоль) в течение 3 мин. В процессе прикапывания начинает выпадать белый осадок. Образовавшуюся суспензию перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 10 мин, затем охлаждают до -18°C. Осадок отфильтровывают на холодном (-18°C) фильтре, быстро промывают холодным (-18°C) MeCN (10 мл), холодным (-18°C) эфиром (3 × 20 мл), высушивают и получают **93f** (7.548 г, 93%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 60:40. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 125-126.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров (61:39): 8.23 (1H, ушир.с, $N_{(3)}$H обоих изомеров), 6.02 (0.61H, с, OH главного изомера), 5.73 (0.39H, д, ^4J = 1.3 Гц, OH минорного изомера), 4.97 (1.22H, ушир.с, NH_2 главного изомера), 4.92 (0.78H, ушир.с, NH_2 минорного изомера), 2.07-2.36, 1.22-1.99 (2H, и 13H соответственно, два м, 4a-H, 5-H, 6-H, 7-H, и $CH_2CH_2CH_2CH_2$ обоих изомеров). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 176.5 (C2), 93.5 (C-7a), 61.7 (C4), 51.8 (C-4a), 38.0 (CH_2), 37.4 (CH_2), 35.6 (CH_2), 25.9 (CH_2), 23.06 (CH_2), 22.3 (CH_2), 20.1 (CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 177.7 (C2), 88.8 (C-7a), 64.4 (C4), 51.2 (C-4a), 40.3 (CH_2), 36.6

(CH_2), 33.8 (CH_2), 25.0 (CH_2), 23.1 (CH_2), 23.0 (CH_2), 19.8 (CH_2). ИК спектр: 3280 (ушир.с), 3209 (ушир.с), 3162 (ср), 1614 (ср), 1517 (с), 1247 (с), 1200 (с). Найдено, %: C, 54.82; H, 8.15; N, 17.61. $C_{11}H_{19}N_3OS$. Вычислено, %: C, 54.74; H, 7.93; N, 17.41.

3-Амино-4-гидрокси-4-метилдекагидрохиназолин-2-тион (93g) и 4-(2-ацетилциклогексил)тиосемикарбазид (92g).

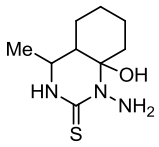


К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому раствору свежеперегнанного изотиоцианата **89g** (7.022 г, 38.32 ммоль) в MeCN (19 мл) прикапывают $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2.015 г, 40.24 ммоль) в течение 5 мин. В процессе прикапывания начинает выпадать белый осадок. Образовавшуюся суспензию перемешивают при 20°C в течение 1 ч, затем охлаждают до -18°C. Осадок отфильтровывают на холодном (-18°C) фильтре, быстро промывают холодным (-18°C) MeCN (3 × 10 мл), высушивают и получают продукт (7.225 г, 88%) в виде смеси (97:3, соответственно) пиримидина **93g** (четыре диастереомера, 50:29:13:8) и тиосемикарбазида **92g** (два изомера, 56:44). После кристаллизации из MeCN была получена смесь (97:3, соответственно) пиримидина **93g** (четыре диастереомера, 32:42:20:6) и тиосемикарбазида **92g** (два изомера, 27:73).

Т.пл. 127-140°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера пиримидина **93g** (50%): 8.02 (1H, ушир.д, ^3J = 1.7 Гц, $N_{(1)}H$), 6.09 (1H, с, OH), 4.88 (2H, ушир.с, NH_2), 3.76-3.81 (1H, м, 8a-H), 1.42 (3H, с, CH_3), 0.81-2.06 (9H, м, 4a-H, 5-H, 6-H, 7-H и 8-H). Спектр ^{1}H ЯМР первого минорного изомера пиримидина **93g** (29%): 8.15 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 5.92 (1H, д, ^4J = 0.8 Гц, OH), 4.89 (2H, ушир.с, NH_2), 3.02 (1H, ддд, ^3J = 11.0, ^3J = 11.0, ^3J = 4.1 Гц, 8a-H), 1.46 (3H, с, CH_3), 0.96-2.06 (9H, м, 4a-H, 5-H, 6-H, 7-H и 8-H, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров). Спектр ^{1}H ЯМР второго минорного изомера пиримидина **93g** (13%): 7.91 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 5.96 (1H, с, OH), 4.95 (2H, ушир.с, NH_2), 2.94 (1H, ддд, ^3J = 11.0, ^3J = 11.0, ^3J = 4.0 Гц, 8a-H), 1.29 (3H, с, CH_3), 0.96-2.06 (9H, и, 4a-H, 5-H, 6-H, 7-H и 8-H, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров). Спектр ^{1}H ЯМР третьего минорного изомера пиримидина **93g** (8%): 7.79 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 5.94 (1H, с, OH), 3.61-3.66 (1H, м, 8a-H), 1.44 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера тиосемикарбазида **92g**: 8.75 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 4.49 (2H, ушир.с, NH_2), 2.83 (1H, ддд, ^3J = 6.7, ^3J = 6.7, ^3J = 4.0 Гц, CHC=O), 2.12 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера тиосемикарбазида **92g** (44%): 8.61 (1H, ушир.с, N<u>H</u>NH_2), 7.66 (1H, ушир.д, ^3J = 8.9 Гц, N<u>H</u>CH), 4.43 (2H, ушир.с, NH_2), 2.64 (1H, ддд, ^3J = 10.5, ^3J = 10.5, ^3J = 3.8 Гц, CHC=O), 2.10 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера пиримидина **93g**: 177.4 (C2), 84.7 (C4), 45.2 (C-8a), 43.4 (C-4a), 27.9 (CH_2), 25.1 (CH_3), 24.1 (CH_2), 22.2 (CH_2), 19.4 (CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР первого минорного изомера пиримидина **93g** (29%): 176.9 (C2), 84.5 (C4), 49.7 (C-8a), 47.0 (C-4a), 30.9 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.5 (CH_2), 23.6 (CH_3), 23.5 (CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР второго минорного изомера пиримидина **93g** (13%): 174.4 (C2), 86.2 (C4), 50.8 (C-8a), 47.8 (C-4a), 31.4 (CH_2), 24.9 (CH_2), 24.4

(CH_2), 23.5 (CH_2), 20.9 (CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР третьего минорного изомера пиримидина **93g** (8%): 174.0 (C2), 85.5 (C4), 47.1 (C-8a), 42.8 (C-4a), 28.5 (CH_2), 28.4 (CH_2), 26.7 (CH_3), 20.6 (CH_2), 19.5 (CH_2). ИК спектр: 3232 (ушир.оч.с), 3123 (ср), 1598 (ср), 1545 (с), 1530 (с), 1258 (с), 1097 (с), 1080 (с), 1065 (с), 1049 (с). Найдено, %: C, 50.32; H, 7.80; N, 19.51. $C_9H_{17}N_3OS$. Вычислено, %: C, 50.20; H, 7.96; N, 19.52.

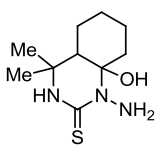
1-Амино-8a-гидрокси-4-метилдекагидрохиназолин-2-тион (93h).



Пиримидин **93h** (4.576 г, 96%) в виде смеси четырех изомеров в соотношении 36:35:27:2 был получен из 4.159 г свежеперегнанного изотиоцианата **89h** (97 мол% в смеси с **90h**; 4.074 г, 22.23 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1.163 г, 23.23 ммоль) в MeCN (21 мл) (20°C, 2 ч 20 мин) согласно методике, описанной для **93c** в *Методе A*. Аналитически чистый образец (0.158 г) в виде смеси трех изомеров в соотношении 0:53:42:5, соответственно, был получен из 0.398 г технического **93h** после кристаллизации из MeCN (3.6 мл) в присутствии DBU (0.070 мл). (*Замечание*: при кристаллизации из MeCN или EtOH без DBU происходит частичная дегидратация продуктов).

Т.пл. 139.5-145°C (разл., MeCN). Спектр ^1H ЯМР главного изомера (36%): 8.34 (1H, ушир.д, ^3J = 3.8 Гц, $N_{(3)}H$), 5.71 (1H, д, ^4J = 1.6 Гц, OH), 4.82 (2H, ушир.с, NH_2), 3.23 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.8, ^3J = 6.2, ^3J = 3.8 Гц, 4-H), 2.33-2.41 (1H, м, 8-H_e), 1.83-1.92 (1H, м, 8-H_a), 1.10-1.71 (6H, м, 5-H, 6-H, 7-H, сигналы перекрываются с сигналами протонов других изомеров), 1.13 (3H, д, ^3J = 6.8 Гц, CH_3). Спектр ^1H ЯМР первого минорного изомера (35%): 8.08 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 5.88 (1H, д, ^4J = 1.2 Гц, OH), 4.83 (2H, ушир.с, NH_2), 3.17 (1H, д.кв, ^3J = 10.9, ^3J = 6.4 Гц, 4-H), 2.39-2.48 (1H, м, 8-H_e), 1.10-1.71 (7H, м, 8-H_a, 5-H, 6-H, 7-H, сигналы перекрываются с сигналами протонов других изомеров), 1.06 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, CH_3). Спектр ^1H ЯМР второго минорного изомера (27%): 8.07 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 6.04 (1H, с, OH), 4.77 (2H, ушир.с, NH_2), 3.86 (1H, д.кв, ^3J = 6.9, ^3J = 3.3 Гц, 4-H), 2.60-2.68 (1H, м, 8-H_e), 0.76-1.71 (7H, м, 8-H_{ax}, 5-H, 6-H, 7-H, сигналы перекрываются с сигналами протонов других изомеров), 1.00 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, CH_3). Спектр ^1H ЯМР третьего минорного изомера (2%): 8.02 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 5.48 (1H, с, OH), 4.85 (2H, ушир.с, NH_2), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера (36%): 176.6 (C2), 83.8 (C-8a), 48.6 (C4), 42.4 (C-4a), 36.1 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.2 (CH_2), 21.7 (CH_2), 17.3 (4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР двух минорных изомеров (35 и 27%): 178.4, 177.5 (C2), 84.2, 82.6 (C-8a), 47.0, 46.6 (C4), 44.1, 43.7 (C-4a), 36.4, 34.5, 24.2, 24.1, 23.1, 22.36, 21.52, 21.1 ($CH_2CH_2CH_2CH_2$), 18.0, 15.7 (4-CH_3). ИК спектр: 3303 (ушир.с), 3237 (ср), 3142 (с), 1625 (ср), 1530 (с), 1489 (с), 1258 (с), 1071 (с), 1028 (с). Найдено, %: C, 50.28; H, 7.99; N, 19.47. $C_9H_{17}N_3OS$. Вычислено, %: C, 50.20; H, 7.96; N, 19.52.

1-Амино-8a-гидрокси-4,4-диметилдекагидрохиназолин-2-тион (93i).

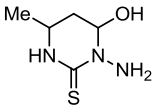


Пиримидин **93i** (5.163 г, 97%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 84:16 был получен из свежеперегнанного изотиоцианата **89i** (4.603 г, 23.33 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1.196 г, 23.90 ммоль) в MeCN (20 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для

93c в *Методе А*. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменилось на 95:5, соответственно.

Т.пл. 188-188.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.17 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 5.74 (1H, д, ^4J = 1.5 Гц, OH), 4.83 (2H, ушир.с, NH_2), 2.37-2.45 (1H, м, 8-H_e), 1.09-1.74 (8H, м, 4a-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H_{ax}), 1.17 (3H, с, 4-CH_3), 1.13 (3H, с, 4-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.13 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 5.76 (1H, с, OH), 4.78 (2H, ушир.с, NH_2), 2.50-2.59 (1H, м, 8-H_e, сигналы частично перекрываются с сигналами растворителя), 1.46 (3H, с, 4-CH_3), 1.08 (3H, с, 4-CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 176.3 (C2), 83.4 (C-8a), 53.0 (C4), 49.1 (C-4a), 36.3 (CH_2), 29.5 (4-CH_3), 24.9 (CH_2), 23.7 (4-CH_3), 22.4 (CH_2), 21.8 (CH_2). ИК спектр: 3326 (ср), 3231 (ушир.с), 3029 (ср), 1624 (ср), 1535 (с), 1286 (с), 1216 (с). Найдено, %: C, 52.31; H, 8.54; N, 18.24. $C_{10}H_{19}N_3OS$. Вычислено, %: C, 52.37; H, 8.35; N, 18.32.

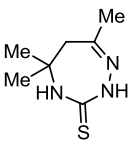
3-Амино-4-гидрокси-6-метилгексагидропиримидин-2-тион (93j).



К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому раствору свежеперегнанного изотиоцианата **89j** (8.581 г, 66.43 ммоль) в EtOH (50 мл) прикапывают $N_2H_4 \cdot H_2O$ (3.360 г, 67.11 ммоль) в течение 5 мин. В процессе прикапывания начинает выпадать белый осадок. Образовавшуюся суспензию перемешивают при 20°C в течение 1 ч, затем охлаждают до -18°C. Осадок отфильтровывают на холодном (-18°C) фильтре, быстро промывают холодным (-18°C) EtOH (3 × 20 мл), холодным (-18°C) эфиром (2 × 20 мл), высушивают и получают **93j** (7.977 г, 74%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 90:10. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 143.5-144°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.14 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 6.39 (1H, дд, ^3J = 4.8, ^4J = 1.0 Гц, OH), 5.15 (2H, ушир.с, NH_2), 4.88 (1H, ддд, ^3J = 4.8, ^3J = 3.4, ^3J = 2.2 Гц, 4-H), 3.49 (1H, д.кв, ^3J = 12.2, ^3J = 6.4, ^3J = 3.5 Гц, 6-H), 1.84 (1H, дддд, ^2J = 13.3, ^3J = 3.5, ^3J = 2.2, ^4J = 2.0 Гц, 5-H_e), 1.52 (1H, дддд, ^2J = 13.3, ^3J = 12.2, ^3J = 3.4, ^4J = 1.0 Гц, 5-H_a), 1.11 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.06 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 6.36 (1H, дд, ^3J = 5.5 Гц, OH), 5.13 (2H, ушир.с, NH_2), 4.94 (1H, ддд, ^3J = 6.3, ^3J = 5.5, ^3J = 5.1 Гц, 4-H), 2.11 (1H, дддд, ^2J = 13.5, ^3J = 5.1, ^3J = 4.4, ^4J = 1.0 Гц, 5-H_e), 1.68 (1H, ддд, ^2J = 13.5, ^3J = 7.8, ^3J = 6.3 Гц, 5-H_a), 1.14 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, CH_3), сигнал 6-H полностью перекрывается с сигналом аналогичного протона главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 176.57 (C2), 78.35 (C4), 41.89 (C6), 36.65 (C5), 19.83 (CH_3). ИК спектр: 3234 (ушир.оч.с), 1622 (ср), 1604 (ср), 1531 (с), 1502 (ср), 1486 (ср), 1265 (с), 1037 (с). Найдено, %: C, 37.62; H, 7.18; N, 25.80. $C_5H_{11}N_3OS$. Вычислено, %: C, 37.25; H, 6.88; N, 26.06.

5,5,7-Триметил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (94a).



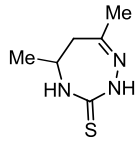
Метод А: К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой эмульсии изотиоцианата **89a** (34.80 г, 221.32 ммоль) в H_2O (240 мл) добавляют раствор NaOH (6.04 г, 151.00 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (12.25 г, 244.71 ммоль) в H_2O (60 мл) в течение 18 мин, затем

ледяную баню удаляют. После добавления исходный изотиоцианат практически растворяется и через 5 мин начинает выпадать осадок. Образовавшуюся суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч, охлаждают на ледяной бане в течение 2 мин и постепенно добавляют AcOH (8.75 мл, 152.88 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 мин и охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O (6 × 75 мл), петролейным эфиром (2 × 50 мл), холодным эфиром (4 × 50 мл), высушивают и получают триазепин **94a** (28.28 г, 75%).

Метод B: Триазепин **94a** (0.872 г, 93%) был получен из пиримидина **93a** (1.035 г, 5.47 ммоль) и NaOH (0.161 г, 4.03 ммоль) в H_2O (7 мл) (20°C, 1 ч 20 мин) согласно методике, описанной для **94b** в *Методе B.*

Т.пл. 213-213.5°C (разл., EtOH) (т.пл. литер. [387] 209-210°C). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.13 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 8.24 (1H, неразрешенный ушир.д, $N_{(4)}H$), 2.55 (2H, д, ^4J = 0.8 Гц, 6-H), 1.99 (3H, с, 7-CH_3), 1.21 (6H, с, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 175.3 (C3), 161.5 (C7), 57.6 (C5), 44.4 (C6), 29.7 (5-CH_3), 25.4 (7-CH_3). Масс спектр (EI) m/z 173 [3, $(M+2)^+$], 172 [8, $(M+1)^+$], 171 (59, M^+), 156 (1), 117 (3), 116 (12), 115 (100), 100 (60), 97 (32), 89 (13), 83 (12), 72 (24), 60 (15), 59 (16), 58 (14), 57 (16), 56 (32), 55 (15), 42 (18), 41 (24), 39 (11), 28 (10). ИК спектр: 3264 (с), 3220 (ушир.оч.с), 3097 (сл), 1674 (ср), 1561 (с), 1191 (с).

5,7-Диметил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (94b).



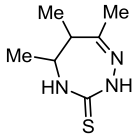
Метод A: К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой эмульсии изотиоцианата **89b** (0.453 г, 3.16 ммоль) в H_2O (3 мл) добавляют раствор NaOH (0.095 г, 2.37 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0.162 г, 3.24 ммоль) в H_2O (1 мл) в течение 1 мин, затем ледяную баню удаляют. После добавления исходный изотиоцианат практически растворяется и через 5 мин начинает выпадать осадок. Образовавшуюся суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, последовательно добавляют (0.140 мл, 2.45 ммоль) и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (1 мл) и охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепин **94b** (0.306 г, 61%).

Метод B: К перемешиваемому раствору NaOH (0.191 г, 4.78 ммоль) в H_2O (7 мл) добавляют пиримидин **93b** (1.122 г, 6.40 ммоль), образовавшуюся суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, затем последовательно добавляют AcOH (0.280 мл, 4.89 ммоль) и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (1 мл). Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепин **94b** (0.837 г, 83%).

Т.пл. 198°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.11 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 8.43 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.5, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(4)}H$), 3.62 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 7.0, ^3J = 6.5, ^3J = 3.5, ^3J = 2.7 Гц, 5-H), 2.58 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 2.7 Гц, 6-H_A), 2.49 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 7.0 Гц, 6-H_B), 1.96 (3H, с, 7-CH_3), 1.13 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 176.4 (C3), 161.0 (C7), 50.4 (C5), 39.6 (C6), 25.1 (7-CH_3), 22.2 (5-CH_3). Масс спектр (EI) m/z 159 [4, $(M+2)^+$], 158 [9, $(M+1)^+$], 157 (100, M^+), 142 (2), 124 (4), 115 (13), 101 (8), 97 (11), 99 (35), 89 (15), 86 (57), 83 (36), 82 (18), 81 (9), 74 (10), 72 (23), 71 (84), 69 (21), 68 (9), 67 (13), 60 (64), 59 (52), 57 (38), 56 (75), 54 (23), 53 (21), 44 (27), 43

(27), 42 (75), 41 (83), 39 (46), 30 (13), 29 (11), 28 (30), 27 (19). ИК спектр: 3222 (ушир.с), 3176 (ушир.с), 3134 (ушир.с), 3014 (ср), 1667 (ср), 1576 (ср), 1557 (сл), 1490 (с), 1210 (с). Найдено, %: C, 45.72; H, 7.17; N, 26.75. $C_6H_{11}N_3S$. Вычислено, %: C, 45.83; H, 7.05; N, 26.72.

5,6,7-Триметил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (94c).

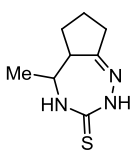


Метод А: Триазепин **94c** (0.188 г, 42%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 65:35 был получен из изотиоцианата **89c** (0.414 г, 2.63 ммоль), NaOH (0.106 г, 2.67 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0.146 г, 2.91 ммоль) в H_2O (3.5 мл) (20°C, 7 ч) согласно методике, описанной для **94b** в *Методе* А.

Метод В: Триазепин **94c** (0.962 г, 78%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 55:45 был получен из пиримидина **93c** (1.368 г, 7.22 ммоль) и NaOH (0.290 г, 7.25 ммоль) в H_2O (11 мл) (20°C, 6 ч) согласно методике, описанной для **94b** в *Методе* В. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменилось на 64:36, соответственно.

Т.пл. 175.5-181°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 10.14 (1H, ушир.д, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(2)}H$), 8.52 (1H, ушир.дд, ^3J = 4.1, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(4)}H$), 3.57 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.7, ^3J = 4.1, ^3J = 1.7 Гц, 5-H), 2.73 (1H, д.кв, ^3J = 7.2, ^3J = 1.7 Гц, 6-H), 1.91 (3H, с, 7-CH_3), 1.06 (3H, д, ^3J = 6.7 Гц, 5-CH_3), 1.02 (3H, д, ^3J = 7.2 Гц, 6-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 10.27 (1H, ушир.д, ^4J = 2.3 Гц, $N_{(2)}H$), 8.73 (1H, ушир.ддд, ^3J = 6.2, ^4J = 2.3, ^4J = 1.0 Гц, $N_{(4)}H$), 3.22 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.7, ^3J = 6.2, ^3J = 4.4 Гц, 5-H), 2.63 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.1, ^3J = 4.4, ^4J = 1.0 Гц, 6-H), 1.95 (3H, с, 7-CH_3), 1.05 (3H, д, ^3J = 6.7 Гц, 5-CH_3), 1.01 (3H, д, ^3J = 7.1 Гц, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 176.1 (C3), 162.3 (C7), 53.8 (C5), 42.6 (C6), 23.4 (7-CH_3), 18.3 (5-CH_3), 11.9 (6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 176.3 (C3), 159.4 (C7), 53.4 (C5), 44.48 (C6), 25.3 (7-CH_3), 21.3 (5-CH_3), 14.9 (6-CH_3). Масс спектр (EI) m/z 173 [6, $(M+2)^+$], 172 [10, $(M+1)^+$], 171 (100, M^+), 115 (32), 103 (41), 97 (22), 96 (9), 95 (16), 86 (43), 85 (86), 83 (10), 75 (12), 74 (10), 71 (12), 70 (48), 69 (36), 68 (63), 60 (36), 59 (28), 57 (16), 56 (41), 55 (38), 53 (16), 44 (32), 43 (19), 42 (39), 41 (26), 39 (13), 29 (11), 28 (17), 27 (13). ИК спектр: 3276 (с), 3190 (ушир.оч.с), 3106 (ср), 1666 (ср), 1568 (с), 1196 (с). Найдено, %: C, 49.15; H, 7.80; N, 24.27. $C_7H_{13}N_3S$. Вычислено, %: C, 49.09; H, 7.65; N, 24.54.

5-Метил-2,3,4,5,5a,6,7,8-октагидроциклопента[*f*][1,2,4]триазепин-3-тион (94d).

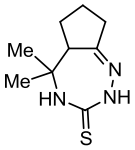


Триазепин **94d** (1.292 г, 90%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 92:8 был получен из пиримидина **93d** (1.573 г, 7.81 ммоль) и KOH (1.100 г, 19.60 ммоль) в EtOH (24 мл) (40°C, 4 ч) согласно методике, описанной для **94e**. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 97:3, соответственно.

Т.пл. 210.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 10.29 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 8.25 (1H, ушир.дд, ^4J = 2.1, ^3J = 1.5 Гц, $N_{(4)}H$), 3.33 (1H, д.д.кв, ^3J = 8.7, ^3J = 6.4, ^3J = 1.5 Гц, 5-H), 2.49-2.59 (1H, м, 5a-H), 2.26-2.44 (2H, м, 8-H), 1.89-2.01, 1.69-1.82, 1.47-1.63, 1.32-1.45 (1H, 1H, 1H и 1H соответственно, четыре м, 6-H и 7-H), 1.15 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 10.34 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 8.90 (1H, ушир.дд, ^3J = 6.6, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(4)}H$), 3.45 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.6, ^3J = 6.6, ^3J = 3.0 Гц, 5-H), 2.88 (1H, дт, $^3J_1$ + $^3J_2$= 17.2, ^3J = 3.0 Гц,

5a-H), 0.99 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 176.1 (C3), 167.6 (C-8a), 54.3 (C5), 49.2 (C-5a), 33.4 (CH_2), 29.6 (CH_2), 22.7 (CH_2), 19.8 (CH_3). Масс спектр (EI) m/z 185 [7, $(M+2)^+$], 184 [12, $(M+1)^+$], 183 (100, M^+), 168 (12), 128 (7), 115 (39), 114 (15), 112 (6), 109 (9), 97 (62), 95 (11), 86 (16), 82 (43), 81 (19), 80 (23), 79 (10), 77 (10), 70 (41), 69 (24), 67 (22), 65 (9), 60 (16), 59 (17), 55 (19), 54 (14), 53 (14), 44 (20), 42 (11), 41 (27), 39 (15), 28 (16). ИК спектр: 3188 (ушир.оч.с), 3140 (ушир.ср), 3011 (ср), 1667 (ср), 1573 (с), 1557 (ср), 1492 (с), 1216 (с). Найдено, %: C, 52.43; H, 7.14; N, 22.97. $C_8H_{13}N_3S$. Вычислено, %: C, 52.43; H, 7.15; N, 22.93.

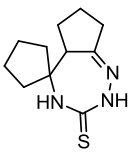
5,5-Диметил-2,3,4,5,5a,6,7,8-октагидроциклопента[*f*][1,2,4]триазепин-3-тион (94e).



К раствору KOH (1.116 г, 19.88 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляют пиримидин **93e** (1.718 г, 7.98 ммоль) и перемешивают полученную смесь при нагревании на водяной бане (40°C, температура бани) в течение 4 ч. В начале реакции образуется прозрачный раствор, через 15 мин начинает выпадать осадок. После окончания реакции образовавшуюся суспензию охлаждают, добавляют AcOH (1.15 мл, 20.09 ммоль) и отгоняют растворитель в вакууме. К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (5 мл), смесь растирают до кристаллизации и охлаждают полученную суспензию. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепин **94e** (1.439 г, 91%).

Т.пл. 254°C (разл., MeCN) (т.пл. литер. [406] 225-228°C). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.37 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 8.41 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(4)}H$), 2.74 (1H, т, $^3J_1 + {}^3J_2$ = 17.4 Гц, 5a-H), 2.29-2.38 (2H, м, 8-H), 1.89-2.03, 1.70-1.84, 1.41-1.63 (1H, 1H и 2H соответственно, три м, 6-H и 7-H), 1.20 (3H, с, 5-CH_3), 1.05 (3H, с, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 175.2 (C3), 165.9 (C-8a), 57.7 (C5), 52.9 (C-5a), 34.5 (CH_2), 28.4 (CH_2), 27.5 (5-CH_3), 24.5 (5-CH_3), 23.1 (CH_2). Масс спектр (EI) m/z 199 [5, $(M+2)^+$], 198 [9, $(M+1)^+$], 197 (100, M^+), 182 (6), 164 (9), 128 (12), 123 (6), 116 (5), 115 (67), 100 (16), 97 (16), 95 (5), 94 (6), 84 (7), 83 (18), 82 (21), 81 (7), 80 (6), 79 (7), 60 (6), 59 (7), 58 (13), 55 (6), 54 (6), 53 (7), 43 (5), 42 (10), 41 (14), 39 (9), 28 (9). ИК спектр: 3250 (пл), 3223 (пл), 3187 (ушир.оч.с), 3091 (ср), 1686 (ср), 1562 (с), 1196 (с). Найдено, %: C, 54.70; H, 7.60; N, 21.30. $C_9H_{15}N_3S$. Вычислено, %: C, 54.79; H, 7.66; N, 21.30.

5a',6',7',8'-Тетрагидро-2'*H*-спиро[циклопентан-1,5'-циклопента[*f*][1,2,4]триазепин]-3'(4'*H*)-тион (94f).

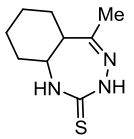


Триазепин **94f** (4.125 г, 93%) был получен из пиримидина **93f** (4.805 г, 19.91 ммоль) и KOH (2.790 г, 49.72 ммоль) в EtOH (50 мл) (40°C, 4 ч) согласно методике, описанной для **94e**.

Т.пл. 237-237.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.47 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 8.56 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(4)}H$), 2.82 (1H, ддд, J = 10.2, J = 8.0, J = 1.8 Гц, 5a-H), 2.27-2.45 (2H, м, 8-H), 1.70-2.04, 1.35-1.68 (4H и 8H соответственно, два м, 6-H, 7-H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$). Спектр ^{13}C ЯМР: 175.6 (C3), 165.9 (C-8a), 67.3 (C5), 52.5 (C-5a), 36. 6 (CH_2), 34.8 (CH_2), 34.6 (CH_2), 28.8

(CH_2), 24.7 (CH_2), 24.0 (CH_2), 22.9 (CH_2). Масс спектр (EI) m/z 225 [4, $(M+2)^+$], 224 [15, $(M+1)^+$], 223 (100, M^+), 194 (5), 191 (6), 190 (44), 155 (11), 129 (9), 128 (19), 116 (5), 115 (81), 110 (8), 109 (9), 97 (12), 91 (7), 84 (10), 83 (8), 82 (20), 80 (8), 79 (12), 77 (12), 67 (25), 60 (10), 59 (6), 55 (7), 54 (7), 53 (6), 41 (12), 28 (11). ИК спектр: 3247 (ушир.оч.с), 3170 (ушир.оч.с), 3086 (ушир.ср), 1673 (ср), 1561 (с), 1539 (ср), 1216 (с). Найдено, %: C, 59.11; H, 7.80; N, 18.96. $C_{11}H_{17}N_3S$. Вычислено, %: C, 59.16; H, 7.67; N, 18.81.

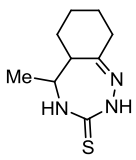
5-Метил-1,3,5a,6,7,8,9,9a-октагидро-2*H*-бензо[*e*][1,2,4]триазепин-2-тион (94g).



Триазепин **94g** (2.346 г, 93%) в виде смеси двух изомеров (93:7) был получен из пиримидина **93g** (2.765 г, 12.84 ммоль) и KOH (1.801 г, 32.10 ммоль) в EtOH (33 мл) (40°C, 5 ч 30 мин) согласно методике, описанной для **94e**. Аналитически чистый образец (0.163 г, смесь изомеров, 97:3) получают из технического **94g** (0.408 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (12.72 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 1:1 до 1:4), с последующей кристаллизацией из EtOH (9 мл).

Т.пл. 210.5-211.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 10.03 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(3)}H$), 7.90 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(1)}H$), 3.29 (1H, ддд, ^3J = 10.6, ^3J = 10.2, ^3J = 4.1 Гц, 9a-H), 2.68 (1H, ддд, ^3J = 12.2, ^3J = 10.6, ^3J = 3.8 Гц, 5a-H), 1.99-2.11, 1.83-1.93, 1.51-1.69, 1.08-1.40 (1H, 1H, 2H и 4H соответственно, четыре м, 6-H, 7-H, 8-H и 9-H), 1.92 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 10.17 (1H, ушир.д, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(3)}H$), 8.26 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 3.75-3.80 (1H, неразрешенный м, полуширина 7.4 Гц, 9a-H), 1.90 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 177.7 (C2), 168.1 (C5), 60.0 (C-9a), 43.0 (C-5a), 35.0 (CH_2), 27.2 (CH_2), 24.0 (CH_2), 23.5 (CH_2), 20.1 (CH_3). Масс спектр (EI) m/z 199 [4, $(M+2)^+$], 198 [13, $(M+1)^+$], 197 (100, M^+), 182 (3), 164 (7), 140 (8), 139 (65), 137 (13), 128 (16), 127 (15), 123 (10), 122 (15), 116 (7), 115 (12), 114 (8), 110 (8), 109 (33), 107 (9), 98 (12), 97 (18), 96 (26), 95 (62), 91 (11), 85 (12), 83 (20), 82 (26), 81 (77), 79 (43), 77 (24), 72 (14), 70 (14), 69 (29), 68 (19), 67 (46), 65 (17), 60 (32), 59 (24), 57 (17), 56 (18), 55 (24), 54 (21), 53 (19), 42 (22), 41 (42), 40 (10), 39 (23), 29 (11), 28 (19), 27 (11). ИК спектр: 3215 (ушир.оч.с), 3190 (ушир.оч.с), 3120 (ушир.ср), 3019 (ср), 1657 (ср), 1580 (ср), 1549 (с), 1185 (с), 1171 (с). Найдено, %: C, 54.83; H, 7.89; N, 21.15. $C_9H_{15}N_3S$. Вычислено, %: C, 54.79; H, 7.66; N, 21.30.

5-Метил-2,4,5,5a,6,7,8,9-октагидро-3*H*-бензо[*f*][1,2,4]триазепин-3-тион (94h).

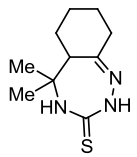


Триазепин **94h** (1.110 г, 93%) в виде вмеси двух изомеров (58:42) был получен из пиримидина **93h** (1.307 г, 6.07 ммоль) и Na (0.357 г, 15.55 ммоль) в безводном MeOH (24 мл) (кипячение, 5 ч 20 мин) согласно методике, описанной для **94i**. Аналитически чистый образец (0.224 г, смесь изомеров, 76:24) получают из технического **94h** (0.504 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (9.98 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 1:1 до 1:2), с последующей кристаллизацией из EtOH (8 мл).

Т.пл. 170-179.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 10.00 (1H, ушир.д, ^4J = 2.5 Гц, $N_{(2)}H$), 8.58 (1H, ушир.дд, ^3J = 4.8, ^4J = 2.5 Гц, $N_{(4)}H$), 3.34 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.8, ^3J = 6.1, ^3J = 4.8 Гц,

5-H), 2.34 (1H, ддд, ^3J = 11.8, ^3J = 6.1, ^3J = 4.3 Гц, 5a-H), 1.21-2.07 (8H, м, 6-H, 7-H, 8-H и 9-H, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 1.16 (3H, д, ^3J = 6.8 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 9.91 (1H, ушир.д, ^4J = 2.5 Гц, $N_{(2)}H$), 8.72 (1H, ушир.дд, ^3J = 4.7, ^4J = 2.5 Гц, $N_{(4)}H$), 3.81 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.9, ^3J = 4.7, ^3J = 2.7 Гц, 5-H), 2.49 (1H, ддд, ^3J = 12.7, ^3J = 4.6, ^3J = 2.7 Гц, 5a-H, сигналы частично перекрываются с сигналами растворителя), 1.21-2.07 (8H, м, 6-H, 7-H, 8-H и 9-H, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 1.09 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 182.5 (C3), 160.90 (C-9a), 53.2 (C5), 47.9 (C-5a), 37.0 (CH_2), 32.3 (CH_2), 27.4 (CH_2), 24.5 (CH_2), 18.9 (CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 181.2 (ушир., C3), 160.85 (C-9a), 51.6 (C5), 46.0 (C-5a), 36.1 (CH_2), 27.1 (CH_2), 26.0 (ушир., CH_2), 23.7 (CH_2), 16.8 (CH_3). Масс спектр (EI) m/z 199 [6, $(M+2)^+$], 198 [11, $(M+1)^+$], 197 (100, M^+), 182 (12), 164 (4), 154 (5), 129 (23), 115 (13), 114 (19), 113 (9), 111 (18), 101 (7), 96 (35), 95 (15), 94 (11), 91 (9), 86 (9), 84 (10), 81 (16), 79 (12), 77 (11), 70 (33), 69 (19), 67 (26), 65 (9), 60 (13), 59 (10), 55 (14), 54 (9), 53 (11), 44 (20), 42 (15), 41 (26), 39 (12), 28 (18). ИК спектр: 3210 (ушир.оч.с), 1660 (ср), 1553 (с), 1202 (оч.с). Найдено, %: C, 54.81; H, 7.68; N, 21.28. $C_9H_{15}N_3S$. Вычислено, %: C, 54.79; H, 7.66; N, 21.30.

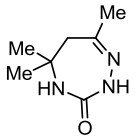
5,5-Диметил-2,4,5,5a,6,7,8,9-октагидро-3*H*-бензо[*f*][1,2,4]триазепин-3-тион (94i).



К раствору, образовавшемуся при взаимодействии Na (0.589 г, 25.63 ммоль) с безводным MeOH (25 мл), добавляют пиримидин **93i** (1.156 г, 5.04 ммоль) и полученную реакционную массу кипятят при перемешивании в течение 8 ч с защитой от влаги воздуха ($CaCl_2$-трубка). Образовавшийся раствор охлаждают, добавляют AcOH (1.55 мл, 27.08 ммоль) и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) до кристаллизации, суспензию охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепин **94i** (1.002 г, 94%).

Т.пл. 188-191°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.21 (1H, ушир.д, ^4J = 2.3 Гц, $N_{(2)}H$), 8.19 (1H, ушир.д, ^4J = 2.3 Гц, $N_{(4)}H$), 2.49 (1H, дд, ^3J = 11.1, ^3J = 4.9 Гц, 5a-H, сигнал частично перекрывается с сигналом ДМСО-d_6), 2.13-2.34 (2H, м, 9-H), 1.68-1.91, 1.48-1.64, 1.28-1.46 (3H, 1H, и 2H, три м, 6-H, 7-H, и 8-H), 1.24 (3H, с, 5-CH_3), 1.15 (3H, с, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 177.9 (C3), 163.0 (C-9a), 58.0 (C5), 50.4 (C-5a), 34.7 (CH_2), 27.5 (5-CH_3), 27.0 (CH_2), 25.7 (5-CH_3), 25.1 (CH_2), 23.0 (CH_2). Масс спектр (EI) m/z 213 [3, $(M+2)^+$], 212 [10, $(M+1)^+$], 211 (73, M^+), 196 (8), 178 (7), 168 (6), 155 (8), 137 (14), 129 (79), 128 (48), 115 (79), 114 (47), 113 (15), 112 (10), 111 (41), 109 (14), 101 (14), 100 (59), 97 (16), 96 (100), 95 (49), 94 (30), 91 (15), 84 (55), 83 (59), 82 (22), 81 (33), 80 (17), 79 (35), 77 (21), 70 (9), 69 (26), 68 (15), 67 (44), 65 (13), 60 (23), 59 (19), 58 (43), 56 (9), 55 (25), 54 (14), 53 (17), 43 (12), 42 (26), 41 (51), 39 (15), 28 (12). ИК спектр: 3217 (ушир.оч.с), 3163 (ушир.оч.с), 3125 (ср), 3100 (ушир.с), 1658 (ср), 1568 (с), 1548 (ср), 1483 (с), 1198 (с). Найдено, %: C, 56.85; H, 8.13; N, 20.01. $C_{10}H_{17}N_3S$. Вычислено, %: C, 56.84; H, 8.11; N, 19.88.

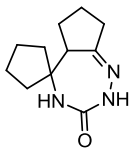
5,5,7-Триметил-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-он (98a).



В 250-мл круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают раствор KOH (13.67 г, 243.63 ммоль) в H_2O (70 мл), триазепинтион **94a** (11.92 г, 69.60 ммоль) и EtOH (70 мл). К полученной перемешиваемой суспензии прикапывают H_2O_2 (28.0 мл, 415.96 ммоль; d = 1.175 г/мл, 43%) с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 30°C. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в течение 1 ч, нейтрализуют конц. HCl до pH 7 при охлаждении на ледяной бане. Суспензию охлаждают (-10°C), осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепинон **98a** (10.28 г, 95%).

Т.пл. 233-234°C (H_2O) (т.пл. литер. [387] 214°C). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.81 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 6.63 (1H, неразрешенный ушир.д, $N_{(4)}H$), 2.45 (2H, д, ^4J = 0.8 Гц, 6-H), 1.95 (3H, с, 7-CH_3), 1.16 (6H, с, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 157.4, 155.2 (C3, C7), 53.6 (C5), 43.9 (C6), 30.2 (5-CH_3), 25.5 (7-CH_3). Масс спектр (EI) m/z 156 [1, $(M+1)^+$], 155 (6, M^+), 140 (1), 100 (12), 99 (100), 97 (33), 84 (45), 72 (41), 70 (7), 67 (5), 58 (11), 57 (13), 56 (32), 53 (5), 43 (5), 42 (19), 41 (18), 39 (10), 29 (5), 28 (6). ИК спектр: 3235 (ушир.с), 3167 (ср), 3098 (ушир.с), 3024 (ср), 1682 (с), 1651 (с).

5a',6',7',8'-Тетрагидро-2'*H*-спиро[циклопентан-1,5'-циклопента[*f*][1,2,4]триазепин]-3'(4'*H*)-он (98b).

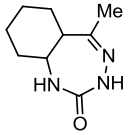


К перемешиваемому раствору KOH (0.816 г, 14.55 ммоль) в H_2O (3 мл) добавляют триазепинтион **94f** (0.646 г, 2.89 ммоль) и EtOH (11 мл). К полученной суспензии добавляют H_2O_2 (1.95 мл, 28.97 ммоль; d = 1.175 г/мл, 43%) в течение 1 мин. Через 10-15 мин реакционная масса начинает нагреваться, исходный **94f** постепенно растворяется и выпадает новый осадок. (*Замечание*: при увеличении загрузки необходимо поддерживать внутреннюю температуру реакции не выше 55°C). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч, добавляют AcOH (0.7 мл, 12.23 ммоль) и отгоняют растворитель в вакууме (температура бани не выше 35°C). К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (3 мл) и охлаждают полученную суспензию. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепинон **98b** (0.539 г, 90%).

Т.пл. 233.5-234.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.18 (1H, ушир.д, ^4J = 2.4 Гц, $N_{(2)}H$), 7.06 (1H, ушир.д, ^4J = 2.4 Гц, $N_{(4)}H$), 2.69 (1H, ддд, J = 10.9, J = 8.1, J = 1.8 Гц, 5a-H), 2.24-2.38 (2H, м, 8-H), 1.92-2.03, 1.33-1.85 (1H и 11H соответственно, два м, 6-H, 7-H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$). Спектр ^{13}C ЯМР: 158.3, 155.4 (C3, C-8a), 62.1 (C5), 51.8 (C-5a), 37.0 (CH_2), 34.5 ($2CH_2$), 28.8 (CH_2), 24.3 (CH_2), 23.8 (CH_2), 22.4 (CH_2). Масс спектр (EI) m/z 208 [37, $(M+1)^+$], 207 (100, M^+), 190 (25), 178 (8), 135 (12), 122 (9), 121 (11), 112 (28), 109 (21), 108 (12), 107 (11), 100 (15), 99 (88), 97 (12), 94 (12), 93 (12), 91 (22), 84 (61), 82 (18), 81 (16), 80 (18), 79 (23), 78 (11), 77 (19), 68 (12), 67 (60), 65 (21), 55 (20), 54 (37), 53 (23), 42 (15), 41 (46), 39 (20), 28 (14). ИК спектр: 3281 (ушир.с), 3205 (ушир.с), 3125 (с),

3079 (ушир.с), 1691 (с), 1655 (с). Найдено, %: C, 63.75; H, 8.24; N, 20.32. $C_{11}H_{17}N_3O$. Вычислено, %: C, 63.74; H, 8.27; N, 20.27.

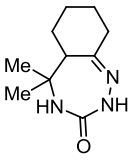
5-Метил-1,3,5a,6,7,8,9,9a-октагидро-2*H*-бензо[*e*][1,2,4]триазепин-2-он (98c).



К перемешиваемому раствору KOH (0.885 г, 15.78 ммоль) в H_2O (5 мл) добавляют триазепинтион **94g** (1.038 г, 5.26 ммоль; смесь диастереомеров 93:7) и EtOH (15 мл) и охлаждают полученную суспензию на ледяной бане. Затем добавляют H_2O_2 (2.2 мл, 32.68 ммоль; d = 1.175 г/мл, 43%) в течение 9 мин. В процессе добавления осадок растворяется и практически в тот же момент появляется новый осадок. Через 5 мин после завершения добавления ледяную баню удаляют. (*Замечание*: При увеличении загрузки необходимо поддерживать внутреннюю температуру реакционной массы не выше 20°C). Образовавшуюся суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, добавляют AcOH (0.80 мл, 13.97 ммоль), затем твердый $NaHCO_3$ до pH = 8. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток соупаривают с толуолом (2 × 15 мл), колбу с остатком помещают в вакуумный эксикатор и сушат (над P_2O_5) до постоянной массы. Остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (18.41 г), элюируя системой MeOH-$CHCl_3$ (от 1:100 до 1:50). Основную фракцию концентрируют, полученную пену растирают с эфиром до кристаллизации, суспензию охлаждают (-18°C). Осадок отфильтровывают, промывают холодным (-18°C) эфиром (3 × 2 мл), высушивают и получают триазепинон **98c** (0.563 г, 59%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 95:5. (*Замечание*: соединение **98c** хорошо растворимо в воде, выделение продукта аналогично тому, как это описано для других триазепинонов, дало **98c** с выходом 39%). После кристаллизации из EtOH был получен единственный изомер.

Т.пл. 226-227°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.64 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(3)}H$), 6.38 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(1)}H$), 3.11 (1H, ддд, ^3J = 11.0, ^3J = 10.3, ^3J = 4.1 Гц, 9a-H), 2.58 (1H, ддд, ^3J = 12.1, ^3J = 11.0, ^3J = 3.6 Гц, 5a-H), 1.89 (3H, с, CH_3), 1.82-1.97, 1.55-1.69, 1.09-1.39 (2H, 2H и 4H соответственно, три м, 6-H, 7-H, 8-H и 9-H). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.85 (1H, ушир.д, ^4J = 2.5 Гц, $N_{(3)}H$), 6.80 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 3.63-3.68 (1H, неразрешенный м, полувысота на полуширине равна 7.4 Гц, 9a-H), 1.83 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 163.7, 156.6 (C2, C5), 56.3 (C-9a), 43.4 (C-5a), 35.3 (CH_2), 27.3 (CH_2), 24.3 (CH_2), 23.6 (CH_2), 20.1 (CH_3). Масс спектр (EI) m/z 182 [5, $(M+1)^+$], 181 (46, M^+), 166 (1), 153 (11), 140 (13), 139 (14), 138 (10), 137 (13), 123 (15), 112 (11), 111 (9), 110 (20), 109 (47), 100 (10), 99 (24), 97 (43), 96 (55), 95 (100), 93 (9), 91 (14), 86 (10), 85 (96), 83 (40), 82 (49), 81 (50), 80 (25), 79 (52), 77 (24), 72 (20), 70 (21), 69 (50), 68 (36), 67 (74), 65 (19), 57 (40), 56 (56), 55 (50), 54 (42), 53 (37), 44 (13), 43 (17), 42 (34), 41 (54), 39 (25), 29 (14), 28 (20), 27 (13). ИК спектр: 3225 (ушир.оч.с), 3089 (ушир.оч.с), 1685 (оч.с), 1632 (ср). Найдено, %: C, 59.63; H, 8.21; N, 23.16. $C_9H_{15}N_3O$. Вычислено, %: C, 59.65; H, 8.34; N, 23.19.

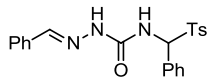
5,5-Диметил-2,4,5,5a,6,7,8,9-октагидро-3*H*-бензо[*f*][1,2,4]триазепин-3-он (98d).



К перемешиваемому раствору KOH (0.599 г, 10.67 ммоль) в H_2O (3 мл) добавляют триазепинтион **94i** (0.751 г, 3.55 ммоль) и EtOH (11 мл) и охлаждают полученную суспензию на ледяной бане. Затем добавляют H_2O_2 (1.5 мл, 21.54 ммоль; d = 1.163 г/мл, 42%) в течение 12 мин. После добавления осадок растворяется и практически в тот же момент появляется новый осадок. За сменой осадков необходимо следить (с этой загрузкой потребовалось примерно 20 мин) и только после того, как осадки сменились, ледяную баню удаляют. (*Замечание*: При увеличении загрузки *внутренняя* температура реакционной массы должна поддерживаться не выше 20°C). Образовавшуюся суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч, добавляют AcOH (0.402 мл, 7.02 ммоль) и отгоняют растворитель в вакууме (температура бани не выше 35°C). К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и охлаждают полученную суспензию. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают триазепинон **98d** (0.582 г, 84%).

Т.пл. 195-196°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.93 (1H, ушир.д, ^4J = 2.5 Гц, $N_{(2)}H$), 6.61 (1H, ушир.д, ^4J = 2.5 Гц, $N_{(4)}H$), 2.22-2.35, 2.07-2.18, 1.71-1.88, 1.22-1.55 (2H, 1H, 3H и 3H соответственно, четыре м, 5a-H, 6-H, 7-H, 8-H и 9-H), 1.22 (3H, с, 5-CH_3), 1.10 (3H, с, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 157.4 ушир., 157.2 (C3, C-9a), 52.3 (C5), 51.1 (C-5a), 36.5 (CH_2), 28.5 (5-CH_3), 27.8 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.0 (5-CH_3), 24.1 (CH_2). Масс спектр (EI) m/z 196 [5, $(M+1)^+$], 195 (37, M^+), 180 (6), 166 (2), 152 (12), 139 (9), 138 (11), 137 (16), 127 (7), 126 (6), 113 (24), 112 (63), 111 (58), 109 (10), 99 (95), 96 (14), 95 (25), 94 (14), 93 (9), 91 (10), 84 (45), 82 (14), 81 (29), 80 (12), 79 (26), 77 (18), 69 (15), 68 (10), 67 (32), 65 (11), 58 (100), 55 (19), 54 (11), 53 (17), 43 (8), 42 (18), 41 (24), 39 (9), 28 (9). ИК спектр: 3253 (ушир.оч.с), 3120 (ушир.с), 1689 (оч.с), 1645 (с). Найдено, %: C, 61.51; H, 8.69; N, 21.49. $C_{10}H_{17}N_3O$. Вычислено, %: C, 61.51; H, 8.78; N, 21.52.

(*E*)-1-Бензилиден-4-[(фенил)(тозил)метил]семикарбазид (99a).

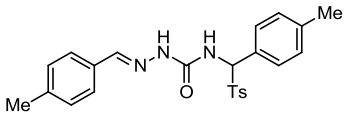


К перемешиваемому раствору бензальдегида (14.78 г, 139.28 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляют сульфиновую кислоту **2** (21.76 г, 139.31 ммоль) и EtOH (50 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. К образовавшемуся раствору добавляют (*E*)-семикарбазон бензальдегида (15.17 г, 92.95 ммоль) и EtOH (50 мл) и перемешивают реакционную массу при комнатной температуре в течение 192 ч. Полученную суспензию охлаждают (-18°C), осадок отфильтровывают, промывают холодным (-18°C) EtOH (75 мл), ледяной H_2O (6 × 75 мл), петролейным эфиром (2 × 75 мл), высушивают и получают сульфон **99a** (36.33 г, 96%).

Т.пл. 150.5°C (разл., MeCN-AcOEt, 2.5:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.75 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.90 (1H, с, CH=N), 7.75-7.80 (2H, м, ArH), 7.69-7.75 (2H, м, ArH), 7.72 (1H, д, ^3J = 10.9 Гц, NH, сигналы частично перекрываются с сигналами ароматических протонов), 7.58-7.65 (2H, м, ArH), 7.42-7.51 (6H, м, ArH), 7.37-7.42 (2H, м, ArH), 6.34 (1H, д, ^3J = 10.9 Гц, CHN), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts). Спектр

^{13}C ЯМР: 153.5 (C=O), 144.8 (C), 141.9 (CH=N), 134.1 (C), 133.8 (C), 130.9 (C), 129.7 (CH), 129.6 (2CH), 129.4 (CH), 129.3 (2CH), 129.1 (2CH), 128.8 (2CH), 128.4 (2CH), 126.9 (2CH), 72.6 (CHN), 21.2 (CH_3). ИК спектр: 3362 (с), 3188 (ушир.ср), 3088 (ушир.ср) (NH), 3066 (сл), 3037 (сл) ($CH_{аром}$), 1680 (оч.с) (амид-I), 1600 (ср) (C=N), 1519 (с) (амид-II), 1498 (пл) ($CC_{аром}$), 1312 (ср), 1148 (с) (SO_2), 813 (ср), 762 (ср), 700 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.74; H, 5.28; N, 10.24. $C_{22}H_{21}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 64.85; H, 5.19; N, 10.31.

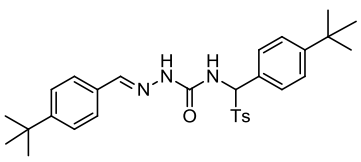
(*E*)-1-(4-Метилбензилиден)-4-[(4-метилфенил)(тозил)метил]семикарбазид (99b).



Сульфон **99b** (51.46 г, 98%) был получен из 4-метилбензальдегида (21.74 г, 180.94 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (28.27 г, 180.97 ммоль) и (*E*)-семикарбазона 4-метилбензальдегида (21.37 г, 120.60 ммоль) в EtOH (193 мл) (20°C, 144 ч) согласно методике, описанной для **99a**. Технический продукт был выделен в аналитически чистом виде. Кристаллизация из кипящих растворителей (EtOH или MeCN) привела к частичному разложению сульфона **99b**. Переосаждение водой из раствора в ДМФА не привело к дополнительной очистке сульфона **99b**.

Т.пл. 156.5-157°C (разл.). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.64 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.86 (1H, с, CH=N), 7.68-7.73 (2H, м, ArH), 7.62-7.67 (2H, м, ArH), 7.62 (1H, д, ^3J = 10.9 Гц, NH), 7.45-7.50 (2H, м, ArH), 7.36-7.42 (2H, м, ArH), 7.22-7.31 (4H, м, ArH), 6.27 (1H, д, ^3J = 10.9 Гц, CHN), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.35 (3H, с, CH_3), 2.34 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 153.4 (C=O), 144.7 (C), 142.0 (CH=N), 139.4 (C), 138.9 (C), 133.8 (C), 131.4 (C), 129.6 (2CH), 129.4 (2CH), 129.1 (2CH), 129.0 (2CH), 128.9 (2CH), 127.9 (C), 126.8 (2CH), 72.4 (CHN), 21.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.8 (CH_3). ИК спектр: 3408 (с), 3347 (сл), 3197 (ушир.с), 3100 (ушир.с) (NH), 3054 (сл), 3026 (сл) ($CH_{аром}$), 1685 (оч.с) (амид-I), 1614 (ср) (C=N), 1595 (ср), 1580 (сл) ($CC_{аром}$), 1521 (с), 1508 (с) (амид-II), 1321 (с), 1146 (с) (SO_2), 819 (ср), 808 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 65.95; H, 5.67; N, 9.93. $C_{24}H_{25}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 66.19; H, 5.79; N, 9.65.

(*E*)-1-(4-*трет*-Бутилбензилиден)-4-[(4-*трет*-бутилфенил)(тозил)метил]семикарбазид (99c).

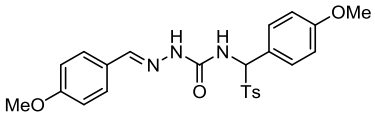


Сульфон **99c** (22.76 г, 96%) был получен из 4-*трет*-бутилбензальдегида (9.29 г, 57.26 ммоль), сульфиновой кислоты **2** (8.97 г, 57.39 ммоль) и (*E*)-семикарбазона 4-*трет*-бутилбензальдегида (10.05 г, 45.82 ммоль) в EtOH (90 мл) (20°C, 72 ч) согласно методике, описанной для **99a**. Технический продукт был выделен в аналитически чистом виде.

Т.пл. 160-160.5°C (разл.). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.66 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.86 (1H, с, CH=N), 7.71-7.77 (2H, м, ArH), 7.64-7.70 (2H, м, ArH), 7.60 (1H, д, ^3J = 10.9 Гц, NH), 7.44-7.56 (6H, м, ArH), 7.37-7.43 (2H, м, ArH), 6.26 (1H, д, ^3J = 10.9 Гц, CHN), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.31 (9H, с, 3×CH_3 в *t*-Bu), 1.30 (9H, с, 3×CH_3 в *t*-Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 153.3 (C=O), 152. 5 (C), 152.0 (C), 144.7 (C), 141.7 (CH=N), 134.0 (C), 131.4 (C), 129.6 (2CH), 129.0 (2CH), 128.9 (2CH), 127.9 (C), 126.6 (2CH), 125.6 (2CH), 125.2 (2CH), 72.1 (CH-N), 34.5 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 34.4 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 32.0 (3×CH_3 в *t*-Bu), 31.0 (3×CH_3 в *t*-Bu), 21.1 (CH_3). ИК спектр: 3398 (ср), 3194 (ушир.ср), 3102 (ушир.ср) (NH), 3060 (сл), 3036 (сл)

($CH_{аром}$), 1693 (оч.с) (амид-I), 1615 (ср) (C=N), 1596 (сл), 1576 (сл) ($CC_{аром}$), 1522 (с), 1509 (с) (амид-II), 1318 (с), 1149 (с) (SO_2), 833 (ср), 812 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.12; H, 7.14; N, 8.27. $C_{30}H_{37}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 69.33; H, 7.18; N, 8.09.

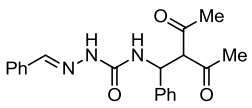
(*E*)-1-(4-Метоксибензилиден)-4-[(4-метоксифенил)(тозил)метил]семикарбазид (99d).



Сульфон **99d** (57.56 г, 99%) был получен из 4-метоксибензальдегида (25.40 г, 186.56 ммоль), сульфиновой кислоты (29.15 г, 186.61 ммоль) и (*E*)-семикарбазона 4-метоксибензальдегида (24.03 г, 124.74 ммоль) в EtOH (200 мл) (20°C, 144 ч) согласно методике, описанной для **99a**. Технический продукт был выделен в аналитически чистом виде. Кристаллизация из кипящих растворителей (EtOH или MeCN) привела к частичному разложению сульфона **99d**. Переосаждение водой из раствора в ДМФА не привело к дополнительной очистке сульфона **99d**.

Т.пл. 159-159.5°C (разл.). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.57 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.84 (1H, с, CH=N), 7.67-7.73 (4H, м, ArH), 7.58 (1H, д, ^3J = 10.9 Гц, NH), 7.49-7.55 (2H, м, ArH), 7.36-7.42 (2H, м, ArH), 6.96-7.06 (4H, м, ArH), 6.25 (1H, д, ^3J = 10.9 Гц, CHN), 3.81 (3H, с, OCH_3), 3.78 (3H, с, OCH_3), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts). Спектр ^{13}C ЯМР: 160.5 (C), 160.1 (C), 153.5 (C=O), 144.6 (C), 141.7 (CH=N), 133.9 (C), 130.6 (2CH), 129.6 (2CH), 129.0 (2CH), 128.4 (2CH), 126.7 (C), 122.7 (C), 114.3 (2CH), 113.8 (2CH), 72.1 (CH-N), 55.3 (OCH_3), 55.2 (OCH_3), 21.1 (CH_3). ИК спектр: 3398 (ср), 3344 (сл), 3205 (ушир.ср), 3180 (пл), 3118 (ушир.ср) (NH), 3074 (сл), 3030 (сл) ($CH_{аром}$), 1687 (оч.с) (амид-I), 1607 (с) (C=N), 1578 (сл) ($CC_{аром}$), 1508 (с) (амид-II), 1313 (с) (SO_2), 1252 (с) (C-O), 1142 (с) (SO_2), 1029 (ср) (C-O), 841 (ср), 812 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.50; H, 5.57; N, 9.22. $C_{24}H_{25}N_3O_5S$. Вычислено, %: C, 61.66; H, 5.39; N, 8.99.

(*E*)-4-[(2-Ацетил-3-оксо-1-фенил)бут-1-ил]-1-бензилиденсемикарбазид (101a).

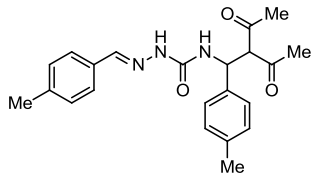


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии NaH (0.289 г, 12.03 ммоль) в сухом MeCN (10 мл) добавляют раствор ацетилацетона (1.233 г, 12.31 ммоль) в MeCN (10 мл) и перемешивают полученную суспензию в течение 30 мин, далее добавляют сульфон **99a** (4.091 г, 10.04 ммоль) и MeCN (7 мл) и перемешивают реакционную массу при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), полученную суспензию выдерживают на водяной бане при температуре 40°C в течение 4 ч и оставляют при комнатной температуре в течение ночи. Суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **101a** (3.464 г, 98%).

Т.пл. 167-167.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.53 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.86 (1H, с, CH=N), 7.69-7.74 (2H, м, ArH), 7.61 (1H, д, ^3J = 9.7 Гц, NH), 7.37-7.47 (5H, м, ArH), 7.29-7.37 (2H, м, ArH), 7.20-7.27 (1H, м, ArH), 5.59 (1H, дд, ^3J = 9.7, ^3J = 8.0 Гц, CHN), 4.91 (1H, д, ^3J = 8.0 Гц, CHC=O), 2.14 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.13 (3H, с, CH_3 в Ac). Спектр ^{13}C ЯМР: 204. 6 (C=O в Ac), 202.3 (C=O в Ac), 154.8 (NHC=O), 141.0 (C), 140.2 (CH=N), 134.5 (C), 129.3 (CH), 128.7 (2CH), 128.3 (2CH),

127.2 (CH), 126.8 (2CH), 126.5 (2CH), 69.7 (<u>C</u>HAc$_2$), 52.1 (CHN), 31.1 (CH_3 в Ac), 30.0 (CH_3 в Ac). ИК спектр: 3367 (пл), 3348 (с), 3192 (ушир.ср), 3089 (ушир.ср) (NH), 3065 (сл), 3026 (сл) ($CH_{аром}$), 1725 (с) (C=O), 1697 (пл), 1678 (оч.с) (амид-I), 1604 (ср) (C=N), 1530 (с) (амид-II), 757 (ср), 696 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 68.38; H, 5.99; N, 12.09. $C_{20}H_{21}N_3O_3$. Вычислено, %: C, 68.36; H, 6.02; N, 11.96.

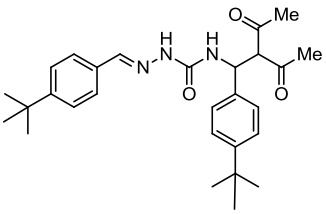
(*E*)-4-{[2-Ацетил-1-(4-метилфенил)-3-оксо]бут-1-ил}-1-(4-метилбензилиден)семикарбазид (101b).



Соединение **101b** (3.398 г, 98%) было получено из ацетилацетона (1.019 г, 10.18 ммоль), NaH (0.239 г, 9.98 ммоль) и сульфона **99b** (3.963 г, 9.10 ммоль) в сухом MeCN (27 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **101a**.

Т.пл. 183.5-184°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.39 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.82 (1H, с, CH=N), 7.57-7.62 (2H, м, ArH), 7.51 (1H, д, ^3J = 9.8 Гц, NH), 7.21-7.31 (4H, м, ArH), 7.10-7.15 (2H, м, ArH), 5.55 (1H, дд, ^3J = 9.8, ^3J = 8.0 Гц, CHN), 4.87 (1H, д, ^3J = 8.0 Гц, CHC=O), 2.33 (3H, с, CH_3), 2.25 (3H, с, CH_3), 2.14 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.12 (3H, с, CH_3 в Ac). Спектр ^{13}C ЯМР: 204.5 (C=O в Ac), 202.8 (C=O в Ac), 154.8 (NHC=O), 140.3 (CH=N), 139.0 (C), 138.1 (C), 136.2 (C), 131.8 (C), 129.3 (2CH), 128.8 (2CH), 126.7 (2CH), 126.5 (2CH), 69.0 (<u>C</u>HAc$_2$), 51.0 (CH-N), 31.00 (CH_3 в Ac), 30.0 (CH_3 в Ac), 21.0 (CH_3 в $CH_3C_6H_4$), 20.6 (CH_3 в $CH_3C_6H_4$). ИК спектр: 3398 (с), 3326 (сл), 3196 (ср), 3168 (ср), 3093 (ушир.с) (NH), 3055 (сл), 3024 (сл) ($CH_{аром}$), 1715 (с), 1704 (с) (C=O), 1673 (оч.с) (амид-I), 1615 (ср) (C=N), 1576 (сл) ($CC_{аром}$), 1529 (с), 1513 (с) (амид-II), 815 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.40; H, 6.94; N, 11.25. $C_{22}H_{25}N_3O_3$. Вычислено, %: C, 69.64; H, 6.64; N, 11.07.

(*E*)-4-{[2-Ацетил-1-(4-*трет*-бутилфенил)-3-оксо]бут-1-ил}-1-(4-*трет*-бутилбензилиден)семикарбазид (101c).

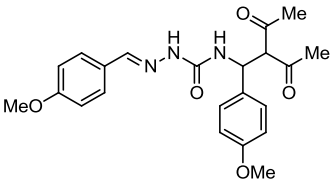


Соединение **101c** (4.245 г, 98%) было получено из ацетилацетона (1.146 г, 11.45 ммоль), NaH (0.270 г, 11.24 ммоль) и сульфона **99c** (4.878 г, 9.39 ммоль) в сухом MeCN (26 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **101a**.

Т.пл. 208-208.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.47 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.83 (1H, с, CH=N), 7.60-7.66 (2H, м, ArH), 7.56 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, NH), 7.42-7.47 (2H, м, ArH), 7.28-7.37 (4H, м, ArH), 5.56 (1H, дд, ^3J = 9.9, ^3J = 7.8 Гц, CHN), 4.89 (1H, д, ^3J = 7.8 Гц, CHC=O), 2.15 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.14 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.29 (9H, с, 3×CH_3 в *t*-Bu), 1.24 (9H, с, 3×CH_3 в *t*-Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 204.7 (C=O в Ac), 203.0 (C=O в Ac), 154.8 (NHC=O), 152.0 (C), 149.4 (C), 140.1 (CH=N), 138.1 (C), 131.8 (C), 126.4 (2CH), 126.3 (2CH), 125.5 (2CH), 125.1 (2CH), 69.6 (<u>C</u>HAc$_2$), 51.6 (CHN), 34.5 (<u>C</u>$(CH_3)_3$), 34.1 (<u>C</u>$(CH_3)_3$), 31.1 (CH_3 в Ac), 31.1 (3×CH_3 в *t*-Bu), 31.0 (3×CH_3 в *t*-Bu), 29.9 (CH_3 в Ac). ИК спектр: 3402 (ср), 3332 (сл), 3189 (ушир.ср), 3088 (ушир.ср) (NH), 3029 (сл) ($CH_{аром}$), 1718 (с), 1699 (с) (C=O), 1678 (с) (амид-I), 1611 (ср) (C=N), 1534 (с) (амид-II), 828 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 72.77; H, 8.11; N, 9.13. $C_{28}H_{37}N_3O_3$. Вычислено, %: C,

72.54; H, 8.04; N, 9.06.

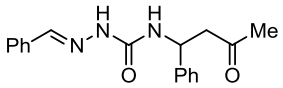
(*E*)-4-{[2-Ацетил-1-(4-метоксифенил)-3-оксо]бут-1-ил}-1-(4-метоксибензилиден)семикарбазид (101d).



Соединение **101d** (4.582 г, 97%) было получено из ацетилацетона (1.288 г, 12.86 ммоль), NaH (0.302 г, 12.57 ммоль) и сульфона **99d** (5.357 г, 11.46 ммоль) в сухом MeCN (27 мл) (20°C, 8 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **101a**.

Т.пл. 173.5-174°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.31 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.80 (1H, с, CH=N), 7.62-7.68 (2H, м, ArH), 7.48 (1H, д, ^3J = 9.8 Гц, NH), 7.29-7.35 (2H, м, ArH), 6.96-7.02 (2H, м, ArH), 6.85-6.91 (2H, м, ArH), 5.53 (1H, дд, ^3J = 9.8, ^3J = 8.2 Гц, CHN), 4.84 (1H, д, ^3J = 8.2 Гц, CHC=O), 3.80 (3H, с, OCH_3), 3.72 (3H, с, OCH_3), 2.14 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.11 (3H, с, CH_3 в Ac). Спектр ^{13}C ЯМР: 204.4 (C=O в Ac), 202.8 (C=O в Ac), 160.2 (C), 158.2 (C), 154.8 (NHC=O), 140.1 (CH=N), 133.1 (C), 128.0 (2CH), 127.9 (2CH), 127.1 (C), 114.2 (2CH), 113.6 (2CH), 70.1 ($\underline{C}HAc_2$), 55.2 (OCH_3), 55.0 (OCH_3), 51.6 (CH-N), 30.9 (CH_3 в Ac), 29.9 (CH_3 в Ac). ИК спектр: 3363 (ср), 3196 (ср), 3182 (ушир.ср), 3092 (ушир.ср) (NH), 1718 (с), 1701 (с) (C=O), 1686 (с) (амид-I), 1608 (с) (C=N), 1575 (сл) ($CC_{аром}$), 1509 (с) (амид-II), 1249 (с), 1031 (с) (C-O), 832 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.18; H, 6.00; N, 10.19. $C_{22}H_{25}N_3O_5$. Вычислено, %: C, 64.22; H, 6.12; N, 10.21

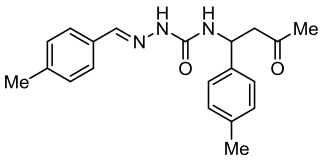
(*E*)-1-Бензилиден-4-[(3-оксо-1-фенил)бут-1-ил]семикарбазид (102a).



К раствору KOH (2.852 г, 50.83 ммоль) в H_2O (14 мл) добавляют семикарбазон **101a** (3.452 г, 9.82 ммоль) и EtOH (14 мл) и перемешивают реакционную массу при комнатной температуре в течение 3 ч. В начале реакции образуется раствор, примерно через 20 мин начинает выпадать осадок. После окончания реакции к полученной суспензии добавляют H_2O (14 мл) и охлаждают до -10°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают соединение **102a** (2.877 г, 95%).

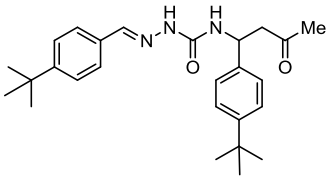
Т.пл. 168-169°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.43 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.86 (1H, с, CH=N), 7.71-7.77 (2H, м, ArH), 7.28-7.46 (8H, м, ArH и NH), 7.18-7.25 (1H, м, ArH), 5.29 (1H, ддд, ^3J = 8.9, ^3J = 8.1, ^3J = 5.6 Гц, CHN), 3.19 (1H, дд, ^2J = 16.6, ^3J = 8.1 Гц, H_A в CH_2), 2.99 (1H, дд, ^2J = 16.6, ^3J = 5.6 Гц, H_B в CH_2), 2.11 (3H, с, CH_3 в Ac). Спектр ^{13}C ЯМР: 206.8 (C=O в Ac), 154.8 (NHC=O), 143.5 (C), 139.8 (CH=N), 134.6 (C), 129.2 (CH), 128.6 (2CH), 128.2 (2CH), 126.7 (CH), 126.6 (2CH), 126.4 (2CH), 49.1 (CHN), 48.9 (CH_2), 30.2 (CH_3 в Ac). ИК спектр: 3388 (с), 3341 (сл), 3194 (ушир.ср), 3091 (ушир.с), 3058 (ср) (NH), 3022 (сл) ($CH_{аром}$), 1710 (с) (C=O), 1678 (оч.с) (амид-I), 1615 (ср) (C=N), 1599 (ср) ($CC_{аром}$), 1539 (с) (амид-II), 1496 (сл) ($CC_{аром}$), 753 (с), 688 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.87; H, 6.18; N, 13.75. $C_{18}H_{19}N_3O_2$. Вычислено, %: C, 69.88; H, 6.19; N, 13.58.

(*E*)-1-(4-Метилбензилиден)-4-{[1-(4-метилфенил)-3-оксо]бут-1-ил}семикарбазид (102b).



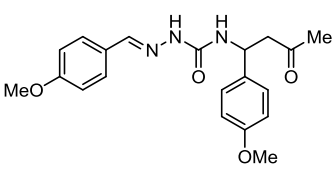
Соединение **102b** (2.886 г, 96%) было получено из семикарбазона **101b** (3.382 г, 8.91 ммоль) и KOH (2.547 г, 45.39 ммоль) в EtOH (13 мл) и H_2O (13 мл для реакции, 13 мл для разбавления реакционной массы после завершения реакции) (20°C, 3 ч) согласно методике, описанной для **102a**. Т.пл. 198-198.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.33 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.81 (1H, с, CH=N), 7.59-7.65 (2H, м, ArH), 7.29 (1H, д, ^3J = 8.8 Гц, NH, сигналы частично перекрываются с сигналами ароматических протонов), 7.18-7.29 (4H, м, ArH), 7.09-7.15 (2H, м, ArH), 5.24 (1H, ддд, ^3J = 8.8, ^3J = 8.0, ^3J = 5.9 Гц, CHN), 3.16 (1H, дд, ^2J = 16.4, ^3J = 8.0 Гц, H_A в CH_2), 2.96 (1H, дд, ^2J = 16.4, ^3J = 5.9 Гц, H_B в CH_2), 2.32 (3H, с, CH_3 в $CH_3C_6H_4$), 2.26 (3H, с, CH_3 в $CH_3C_6H_4$), 2.10 (3H, с, CH_3 в Ac). Спектр ^{13}C ЯМР: 206.9 (C=O в Ac), 154.8 (NHC=O), 140.5 (C), 139.9 (CH=N), 138.8 (C), 135.8 (C), 131.9 (C), 129.2 (2CH), 128.7 (2CH), 126.6 (2CH), 126.3 (2CH), 49.0 (CH_2), 48.8 (CHN), 30.3 (CH_3 в Ac), 21.0 (CH_3 в $CH_3C_6H_4$), 20.6 (CH_3 в $CH_3C_6H_4$). ИК спектр: 3382 (с), 3188 (ушир.ср), 3087 (ушир.с) (NH), 3053 (сл) ($CH_{аром}$), 1708 (с) (C=O), 1675 (оч.с) (амид-I), 1610 (ср) (C=N), 1540 (с) (амид-II), 1519 (пл) ($CC_{аром}$), 810 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 71.14; H, 6.89; N, 12.24. $C_{20}H_{23}N_3O_2$. Вычислено, %: C, 71.19; H, 6.87; N, 12.45.

(*E*)-1-(4-*трет*-Бутилбензилиден)-4-{[1-(4-*трет*-бутилфенил)-3-оксо]бут-1-ил}семикарбазид (102c).



Соединение **102c** (2.472 г, 97%) было получено из семикарбазона **101c** (2.795 г, 6.03 ммоль) и KOH (1.693 г, 30.18 ммоль) в EtOH (9 мл) и H_2O (9 мл для реакции, 18 мл для разбавления реакционной массы после завершения реакции) (20°C, 6 ч) согласно методике, описанной для **102a**. Т.пл. 164.5-167°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.36 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.83 (1H, с, CH=N), 7.62-7.68 (2H, м, ArH), 7.40-7.45 (2H, м, ArH), 7.26-7.36 (5H, м, ArH и NH), 5.25 (1H, ддд, ^3J = 8.9, ^3J = 8.0, ^3J = 5.7 Гц, CHN), 3.17 (1H, дд, ^2J = 16.5, ^3J = 8.0 Гц, H_A в CH_2), 2.98 (1H, дд, ^2J = 16.5, ^3J = 5.7 Гц, H_B в CH_2), 2.11 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.29 (9H, с, 3×CH_3 в *t*-Bu), 1.25 (9H, с, 3×CH_3 в *t*-Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 206.9 (C=O в Ac), 154.8 (NHC=O), 151.9 (C), 149.0 (C), 140.4 (C), 139.7 (CH=N), 131.9 (C), 126.4 (2CH), 126.1 (2CH), 125.4 (2CH), 124.9 (2CH), 48.9 (CH_2), 48.7 (CHN), 34.5 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 34.1 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 31.1 (3×CH_3 в *t*-Bu), 31.0 (3×CH_3 в *t*-Bu), 30.2 (CH_3 в Ac). ИК спектр: 3338 (с), 3183 (ушир.ср), 3085 (ушир.с) (NH), 3028 (сл) ($CH_{аром}$), 1712 (с) (C=O), 1669 (оч.с) (амид-I), 1606 (ср) (C=N), 1525 (с) (амид-II), 841 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 74.06; H, 8.49; N, 9.83. $C_{26}H_{35}N_3O_2$. Вычислено, %: C, 74.08; H, 8.37; N, 9.97.

(*E*)-1-(4-Метоксибензилиден)-4-{[1-(4-метоксифенил)-3-оксо]бут-1-ил}семикарбазид (102d).

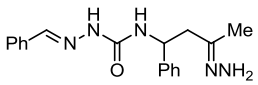


К раствору KOH (2.177 г, 38.79 ммоль) в H_2O (11 мл) добавляют семикарбазон **101d** (3.197 г, 7.77 ммоль) и EtOH (11 мл) и перемешивают образовавшуюся реакционную массу при комнатной температуре в течение 6 ч. В начале реакции образуется раствор,

примерно через 3 ч выпадает желтое масло. После окончания реакции к полученной эмульсии добавляют H_2O (22 мл) и охлаждают смесь (-10°C). При охлаждении выпадает дополнительный осадок, который отфильтровывают на фильтре под вакуумом вместе с маслом и возвращают обратно в колбу. К веществу добавляют H_2O и при охлаждении растирают до кристаллизации. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **102d** (2.877 г, 95%) в виде желтоватого порошка. Аналитически чистый образец (0.239 г, белый порошок) получают из технического **102d** (0.427 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (9.40 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 1.5:1 до 0:1). Основную фракцию концентрируют, остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса до образования устойчивой пены. Пену растирают с H_2O и петролейным эфиром, в результате получается масло, которое кристаллизуется в течение ночи при комнатной температуре. Закристаллизовавшееся вещество растирают, полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром, высушивают и получают 0.346 г семикарбазона **102d**, который кристаллизуют из EtOH (2.8 мл).

Т.пл. 137-143°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.23 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.80 (1H, с, CH=N), 7.63-7.69 (2H, м, ArH), 7.27-7.33 (2H, м, ArH), 7.22 (1H, д, ^3J = 9.0 Гц, NH), 6.94-7.00 (2H, м, ArH), 6.84-6.91 (2H, м, ArH), 5.22 (1H, ддд, ^3J = 9.0, ^3J = 7.9, ^3J = 6.0 Гц, CHN), 3.79 (3H, с, OCH_3), 3.72 (3H, с, OCH_3), 3.14 (1H, дд, ^2J = 16.3, ^3J = 7.9 Гц, H_A в CH_2), 2.96 (1H, дд, ^2J = 16.3, ^3J = 6.0 Гц, H_B в CH_2), 2.09 (3H, с, CH_3 в Ac). Спектр ^{13}C ЯМР: 206.9 (C=O в Ac), 160.1 (C), 158.0 (C), 154.8 (NHC=O), 139.67 (CH=N), 135.4 (C), 128.1 (2CH), 127.5 (2CH), 127.2 (C), 114.1 (2CH), 113.5 (2CH), 55.2 (OCH_3), 55.0 (OCH_3), 49.1 (CH_2), 48.5 (CHN), 30.2 (CH_3 в Ac). ИК спектр: 3378 (с), 3335 (пл), 3185 (ушир.ср), 3073 (ушир.с) (NH), 1709 (с) (C=O), 1673 (оч.с) (амид-I), 1609 (с) (C=N), 1535 (с), 1511 (с) (амид-II), 1248 (оч.с), 1036 (с) (C-O), 825 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 65.08; H, 6.24; N, 11.19. $C_{20}H_{23}N_3O_4$. Вычислено, %: C, 65.03; H, 6.28; N, 11.38.

Гидразон (*E*)-1-бензилиден-4-[(3-оксо-1-фенил)бут-1-ил]семикарбазида (103a).

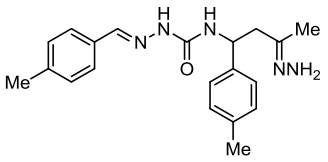


К перемешиваемой смеси семикарбазона **102a** (1.556 г, 5.03 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляют раствор $N_2H_4 \cdot H_2O$ (7.575 г, 151.32 ммоль) в EtOH (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Жидкости отгоняют в вакууме при 55-60°C (температура бани). Полученный остаток соупаривают с толуолом (2 × 15 мл), образовавшийся твердый остаток растирают с H_2O и петролейным эфиром до кристаллизации и охлаждают полученную суспензию. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром и высушивают на фильтре в вакуумном эксикаторе. После этого садок промывают холодным (-10°C) эфиром (4 × 5 мл), высушивают и получают гидразон **103a** (1.587 г, 98%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 92:8. Аналитически чистый образец (смесь изомеров в соотношении 98:2) получают кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 167.5-169.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 10.41 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.86 (1H, с, CH=N), 7.71-7.77 (2H, м, ArH), 7.27 (1H, д, ^3J = 8.0 Гц, NH, сигналы частично перекрываются с сигналами ароматических протонов), 7.17-7.47 (8H, м, ArH), 5.65 (2H, ушир.с,

C=NNH$_2$), 5.05 (1H, ддд, ^3J = 8.0, ^3J = 7.5, ^3J = 6.6 Гц, CHN), 2.65 (1H, дд, ^2J = 14.1, ^3J = 7.5 Гц, H$_A$ в CH$_2$), 2.63 (1H, дд, ^2J = 14.1, ^3J = 6.6 Гц, H$_B$ в CH$_2$), 1.62 (3H, с, CH$_3$). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 5.81 (2H, ушир.с, C=NNH$_2$), 5.17 (1H, ддд, ^3J = 10.1, ^3J = 8.6, ^3J = 5.7 Гц, CHN), 2.99 (1H, дд, ^2J = 14.1, ^3J = 10.1 Гц, H$_A$ в CH$_2$), 2.46 (1H, дд, ^2J = 14.1, ^3J = 5.7 Гц, H$_B$ в CH$_2$), 1.74 (3H, с, CH$_3$), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 154.8 (NHC=O), 144.6 (C=NNH$_2$), 144.1 (C), 139.6 (CH=N), 134.6 (C), 129.1 (CH), 128.7 (2CH), 128.1 (2CH), 126.6 (2CH), 126.5 (CH), 126.3 (2CH), 51.3 (CHN), 45.0 (CH$_2$), 14.3 (CH$_3$). ИК спектр: 3392 (сл), 3343 (ушир.ср), 3181 (ушир.ср), 3079 (ушир.ср) (NH), 3023 (сл) (CH$_{аром}$), 1675 (оч.с) (амид-I, NH$_2$), 1606 (ср) (C=N), 1577 (сл) (CC$_{аром}$), 1532 (с) (амид-II), 1495 (сл) (CC$_{аром}$), 769 (ср) (CH$_{аром}$). Найдено, %: C, 68.86; H, 6.49; N, 21.66. $C_{18}H_{21}N_5O$. Вычислено, %: C, 66.85; H, 6.55; N, 21.66.

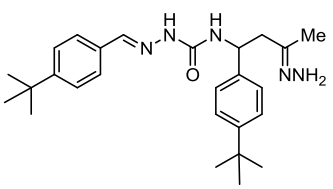
Гидразон (*E*)-1-(4-метилбензилиден)-4-{[1-(4-метилфенил)-3-оксо]бут-1-ил}-семикарбазида (103b).



Гидразон **103b** (1.061 г, 96%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 91:9 был получен из семикарбазона **102b** (1.059 г, 3.14 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (4.727 г, 94.42 ммоль) в EtOH (16 мл) (20°C, 5 ч) согласно методике, описанной для **103a**. Аналитически чистый образец (смесь изомеров в соотношении 95:5) получают кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 169-171.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 10.29 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.82 (1H, с, CH=N), 7.58-7.64 (2H, м, ArH), 7.20-7.27 (4H, м, ArH), 7.16 (1H, д, ^3J = 8.2 Гц, NH), 7.07-7.13 (2H, м, ArH), 5.61 (2H, ушир.с, C=NNH$_2$), 5.00 (1H, ддд, ^3J = 8.2, ^3J = 7.2, ^3J = 6.9 Гц, CHN), 2.61 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 7.2 Гц, H$_A$ в CH$_2$), 2.60 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 6.9 Гц, H$_B$ в CH$_2$), 2.33 (3H, с, CH$_3$ в CH$_3$C=N), 2.26 (3H, с, CH$_3$ в CH$_3$C=N), 1.61 (3H, с, CH$_3$ в CH$_3$C=N). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 10.31 (1H, ушир.с, C=NNH), 5.77 (2H, ушир.с, C=NNH$_2$), 5.11 (1H, ддд, ^3J = 9.8, ^3J = 8.9, ^3J = 5.9 Гц, CHN), 2.95 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 9.8 Гц, H$_A$ в CH$_2$), 2.44 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 5.9 Гц, H$_B$ в CH$_2$), 1.71 (3H, с, CH$_3$ в CH$_3$C=N), остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 154.7 (NHC=O), 144.7 (C=NNH$_2$), 141.1 (C), 139.7 (CH=N), 138.7 (C), 135.4 (C), 131.9 (C), 129.3 (2CH), 128.6 (2CH), 126.5 (2CH), 126.2 (2CH), 51.0 (CHN), 45.03 (CH$_2$), 21.0 (CH$_3$ в CH$_3$C$_6$H$_4$), 20.6 (CH$_3$ в CH$_3$C$_6$H$_4$), 14.2 (CH$_3$ в CH$_3$C=N). ИК спектр: 3393 (ср), 3320 (ушир.ср), 3191 (ушир.ср), 3083 (ушир.с) (NH), 1663 (оч.с) (амид-I, NH$_2$), 1607 (ср) (C=N), 1531 (с), 1516 (с) (амид-II), 811 (ср) (CH$_{аром}$). Найдено, %: C, 68.44; H, 7.27; N, 19.89. $C_{20}H_{25}N_5O$. Вычислено, %: C, 68.35; H, 7.17; N, 19.93.

Гидразон (*E*)-1-(4-*трет*-бутилбензилиден)-4-{[1-(4-*трет*-бутилфенил)-3-оксо]бут-1-ил}-семикарбазида (103c).

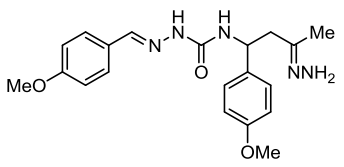


Гидразон **103c** (1.044 г, 96%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 95:5 был получен из семикарбазона **102c** (1.058 г, 2.51 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (3.768 г, 75.26 ммоль) в EtOH (12 мл) (20°C, 5 ч)

согласно методике, описанной для **103e**. Аналитически чистый образец (смесь изомеров в соотношении 98:2) получают кристаллизацией из смеси EtOAc-петролейный эфир (1:2 v/v).

Т.пл. 153-155°C (разл., EtOAc-петролейный эфир). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 10.31 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.83 (1H, с, CH=N), 7.61-7.67 (2H, м, ArH), 7.42-7.48 (2H, м, ArH), 7.25-7.35 (4H, м, ArH), 7.13 (1H, д, ^3J = 8.2 Гц, NH), 5.64 (2H, ушир.с, C=NNH$_2$), 5.01 (1H, дт, ^3J = 8.2, ^3J = 7.0 Гц, CHN), 2.61 (2H, д, ^3J = 7.0 Гц, CH$_2$), 1.64 (3H, с, CH$_3$ в CH$_3$C=N), 1.30 (9H, с, 3×CH$_3$ в *t*-Bu), 1.26 (9H, с, 3×CH$_3$ в *t*-Bu). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 5.80 (2H, ушир.с, C=NNH$_2$), 5.11 (1H, ддд, ^3J = 10.2, ^3J = 7.8, ^3J = 5.9 Гц, CHN), 2.97 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 10.2 Гц, H$_A$ в CH$_2$), 2.41 (1H, дд, ^2J = 14.4, ^3J = 5.9 Гц, H$_B$ в CH$_2$), 1.75 (3H, с, CH$_3$ в CH$_3$C=N), остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 154.7 (NHC=O), 151.8 (C), 148.7 (C), 144.7 (C=NNH$_2$), 141.1 (C), 139.5 (CH=N), 131.9 (C), 126.3 (2CH), 125.9 (2CH), 125.4 (2CH), 124.8 (2CH), 50.8 (CHN), 45.0 (CH$_2$), 34.5 (C(CH$_3$)$_3$), 34.1 (C(CH$_3$)$_3$), 31.1 (3×CH$_3$ в *t*-Bu), 31.0 (3×CH$_3$ в *t*-Bu), 14.1 (CH$_3$ в CH$_3$C=N). ИК спектр: 3403 (ср), 3383 (ср), 3327 (сл), 3303 (сл), 3192 (ушир.ср), 3091 (ушир.ср) (NH), 3054 (сл), 3023 (сл) (CH$_{аром}$), 1677 (оч.с) (амид-I, NH$_2$), 1611 (ср) (C=N), 1525 (с) (амид-II), 829 (ср) (CH$_{аром}$). Найдено, %: C, 71.67; H, 8.39; N, 15.95. $C_{26}H_{37}N_5O$. Вычислено, %: C, 71.69; H, 8.56; N, 16.08.

Гидразон (*E*)-1-(4-метоксибензилиден)-4-{[1-(4-метоксифенил)-3-оксо]бут-1-ил}-семикарбазида (103d).

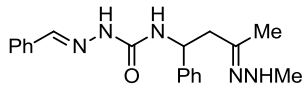


Гидразон **103d** (2.790 г, 94%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 93:7 был получен из семикарбазона **102d** (1.059 г, 7.26 ммоль) и $N_2H_4 \cdot H_2O$ (10.92 г, 218.67 ммоль) в EtOH (31 мл) (20°C, 5 ч) согласно методике, описанной для **103a**. Согласно данным ЯМР спектроскопии технический продукт образует устойчивый сольват с толуолом (22 мол%), который не удаляется после продолжительной сушки в вакууме. Аналитически чистый образец (смесь изомеров в соотношении 94:6) как сольват с толуолом был получен кристаллизацией из этого растворителя. Получить аналитически чистый образец кристаллизацией технического продукта из других растворителей или их смесей не удалось. Очистка с использованием колоночной хроматографии на силикагеле привела к частичному разложению гидразона **103d**.

Т.пл. 101-104°C (разл., толуол). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 10.20 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.79 (1H, с, CH=N), 7.63-7.69 (2H, м, ArH), 7.24-7.30 (2H, м, ArH), 7.10 (1H, д, ^3J = 8.2 Гц, NH), 6.96-7.02 (2H, м, ArH), 6.83-6.89 (2H, м, ArH), 5.61 (2H, ушир.с, C=NNH$_2$), 4.98 (1H, ддд, ^3J = 8.2, ^3J = 7.4, ^3J = 6.7 Гц, CHN), 3.79 (3H, с, OCH$_3$), 3.72 (3H, с, OCH$_3$), 2.54-2.66 (2H, м, CH$_2$), 1.61 (3H, с, CH$_3$). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 5.77 (2H, ушир.с, C=NNH$_2$), 5.09 (1H, ддд, ^3J = 9.5, ^3J = 8.2, ^3J = 6.0 Гц, CHN), 3.78 (3H, с, OCH$_3$), 3.73 (3H, с, OCH$_3$), 2.93 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 9.5 Гц, H$_A$ в CH$_2$), 2.44 (1H, дд, ^2J = 14.2, ^3J = 6.0 Гц, H$_B$ в CH$_2$), 1.71 (3H, с, CH$_3$), остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 160.1 (C), 157.9 (C), 154.8 (NHC=O), 144.7 (C=NNH$_2$), 139. 5 (CH=N), 136.1 (C), 128.0 (2CH), 127.4 (2CH), 127.3 (C), 114.1 (2CH), 113.4 (2CH), 55.2 (OCH$_3$), 55.0 (OCH$_3$), 50.6 (CHN), 45.1 (CH$_2$), 14.2

(CH_3 в CH_3C=N). HRMS ESI: *m*/*z* $[M+H]^+$ вычислено для $C_{20}H_{26}N_5O_3$: 384.2037; найдено: 384.2040. ИК спектр: 3396 (ср), 3357 (ср), 3197 (ушир.ср), 3093 (ушир.ср) (NH), 1681 (с) (амид-I, NH_2), 1610 (с) (C=N), 1579 (сл) ($CC_{аром}$), 1536 (с), 1512 (с) (амид-II), 1247 (с), 1035 (с) (C-O), 833 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 65.13; H, 6.63; N, 16.62. $C_{20}H_{25}N_5O_3 \cdot 0.35C_6H_5CH_3$. Вычислено, %: C, 64.87; H, 6.74; N, 16.85.

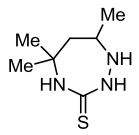
_N_-Метилгидразон (_E_)-1-бензилиден-4-[(3-оксо-1-фенил)бут-1-ил]семикарбазида (103e).



Перемешиваемой суспензии семикарбазона **102a** (0.184 г, 0.59 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляют раствор метилгидразина (0.830 г, 18.02 ммоль) в EtOH (1 мл) и перемешивают полученный раствор при комнатной температуре в течение 5 ч. Жидкости отгоняют в вакууме при 55-60°C (температура бани). Полученный остаток соупаривают с толуолом (2 × 5 мл), образовавшееся прозрачное масло растирают с H_2O и петролейным эфиром до кристаллизации и охлаждают полученную суспензию. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают метилгидразон **103e** (0.182 г, 91%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 92:8. Аналитически чистый образец (смесь изомеров в соотношении 97:3) получают кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 126-133°C (разл., MeCN) (мутный расплав, который становится прозрачным при 143°C). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 10.41 (1H, ушир.с, C=NNH), 7.88 (1H, с, CH=N), 7.70-7.76 (2H, м, ArH), 7.27-7.45 (7H, м, ArH), 7.17-7.24 (2H, м, ArH и NH), 5.47 (1H, ушир.кв, ^3J = 5.0 Гц, NH в CH_3NH), 5.02 (1H, д.кв, ^3J = 7.7, ^3J = 7.0 Гц, CHN), 2.72 (3H, д, ^3J = 5.0 Гц, CH_3N), 2.62 (2H, д, ^3J = 7.0 Гц, CH_2), 1.61 (3H, с, CH_3 в CH_3C=N). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.86 (1H, с, CH=N), 5.82 (1H, ушир.кв, ^3J = 4.5 Гц, NH в CH_3NH), 5.16 (1H, ддд, ^3J = 10.6, ^3J = 8.3, ^3J = 5.1 Гц, CHN), 2.96 (1H, дд, ^2J = 14.0, ^3J = 10.6 Гц, H_A в CH_2), 2.66 (3H, д, ^3J = 4.5 Гц, CH_3N), 2.43 (1H, дд, ^2J = 14.0, ^3J = 5.1 Гц, H_B в CH_2), 1.76 (3H, с, CH_3 в CH_3C=N), остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР: 154.7 (NHC=O), 144.1 (C), 143.2 (C=NNH), 139.7 (CH=N), 134.6 (C), 129.2 (CH), 128.6 (2CH), 128.0 (2CH), 126.5 (2CH), 126.4 (CH), 126.2 (2CH), 51.3 (CHN), 45.1 (CH_2), 37.6 (CH_3NH), 15.0 (CH_3 в CH_3C=N). ИК спектр: 3383 (с), 3309 (сл), 3190 (ушир.ср), 3079 (ушир.с) (NH), 3028 (сл) ($CH_{аром}$), 1668 (оч.с) (амид-I), 1601 (ср) (C=N), 1577 (сл) ($CC_{аром}$), 1530 (с) (амид-II), 1498 (сл) ($CC_{аром}$), 764 (с), 700 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 67.72; H, 6.87; N, 20.63. $C_{19}H_{23}N_5O$. Вычислено, %: C, 67.63; H, 6.87; N, 20.76.

5,5,7-Триметил-1,2,4-триазепан-3-тион (104a).

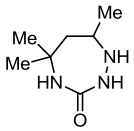


К перемешиваемой, охлажденной на водяной бане (10-15°C) суспензии $NaBH_3CN$ (0.381 г, 6.07 ммоль) и триазепина **94a** (1.037 г, 6.06 ммоль) с небольшим кристалликом метилоранжа в MeOH (15 мл) прикапывают 2 *N* HCl в MeOH с такой скоростью, чтобы поддерживать красную окраску реакционной массы. Через 10-15 мин цвет начинает изменяться очень медленно, охлаждение удаляют и перемешивают полученную реакционную массу при комнатной температуре в течение 1 ч, при этом при

необходимости добавляют раствор HCl, чтобы окраска оставалась красной. Затем растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и $CHCl_3$ (15 мл) и перемешивают смесь в течение 10 мин. Органический слой отделяют, водный слой экстрагируют $CHCl_3$ (2 × 15 мл), экстракт промывают H_2O (2 × 10 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 10 мл) и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают с петролейным эфиром до кристаллизации, осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром, высушивают и получают **104a** (0.979 г, 93%).

Т.пл. 161.5-162°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.55 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.3, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 7.08 (1H, ушир. неразрешенный дд, $N_{(4)}H$), 4.94 (1H, дд, ^3J = 5.5, ^3J = 3.3 Гц, $N_{(1)}H$), 3.00 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 10.4, ^3J = 6.5, ^3J = 5.5, ^3J = 5.1 Гц, 7-H), 1.64 (1H, ддд, ^2J = 14.5, ^3J = 5.1, ^4J = 1.1 Гц, 6-H_{eq}), 1.57 (1H, дд, ^2J = 14.5, ^3J = 10.4 Гц, 6-H_{ax}), 1.30 (3H, с, 5-CH_3), 1.21 (3H, с, 5-CH_3), 0.96 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 185.9 (C=S), 55.8 (C5), 49.3 (C7), 46.5 (C6), 32.4 (5-CH_3), 26.9 (5-CH_3), 20.4 (7-CH_3). ИК спектр: 3280 (с), 3254 (с), 3186 (ушир.с), 3126 (ср) (NH), 1574 (с), 1535 (с) (тиоамид-II), 1246 (с), 1208 (с), 769 (с). Вычислено, %: $C_7H_{15}N_3S$: C, 48.52; H, 8.73; N, 24.25. Найдено, %: C, 48.55; H, 8.88; N, 24.41.

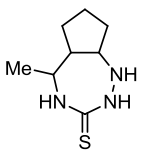
5,5,7-Триметил-1,2,4-триазепан-3-он (104b).



К перемешиваемой, охлажденной на водяной бане (10-15°C) суспензии $NaBH_3CN$ (0.291 г, 4.63 ммоль) и триазепина **98a** (0.717 г, 4.62 ммоль) с небольшим кристалликом метилоранжа в MeOH (20 мл) прикапывают 2 *N* HCl в MeOH с такой скоростью, чтобы поддерживать красную окраску реакционной массы. Через 10-15 мин цвет начинает изменяться очень медленно, охлаждение удаляют и перемешивают полученную реакционную массу при комнатной температуре в течение 1 ч, при этом при необходимости добавляют раствор HCl, чтобы окраска массы оставалась красной. Далее добавляют K_2CO_3 (0.103 г) и перемешивают в течение 10 мин. Полученную суспензию доводят до кипения и отфильтровывают в вакууме, осадок промывают горячим MeOH (3 × 5 мл), фильтрат упаривают в вакууме. Остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.45 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 100:1 до 25:1). Основную фракцию концентрируют, остаток растирают с петролейным эфиром до кристаллизации, осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром, высушивают и получают **104b** (0.393 г, 54%).

Т.пл. 185-186.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.06 (1H, ушир.д, ^4J = 2.4 Гц, $N_{(2)}H$), 6.60 (1H, ушир.дд, ^4J = 2.4, ^4J = 1.4 Гц, $N_{(4)}H$), 4.23 (1H, д, ^3J = 8.7 Гц, $N_{(1)}H$), 2.95 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 11.3, ^3J = 8.7, ^3J = 6.6, ^3J = 3.3 Гц, 7-H), 1.61 (1H, ддд, ^2J = 13.9, ^3J = 3.3, ^4J = 1.4 Гц, 6-H_{eq}), 1.42 (1H, дд, ^2J = 13.9, ^3J = 11.3 Гц, 6-H_{ax}), 1.23 (3H, с, 5-CH_3), 1.15 (3H, с, 5-CH_3), 0.93 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.3 (C=O), 51.2 (C5), 50.8 (C7), 49.7 (C6), 32.4 (5-CH_3), 26.6 (5-CH_3), 20.8 (7-CH_3). ИК спектр: 3267 (ушир.оч.с), 3121 (ушир.с) (NH), 1681 (оч.с) (амид-I). Вычислено, %: $C_7H_{15}N_3O$: C, 53.48; H, 9.62; N, 26.73. Найдено, %: C, 53.69; H, 9.47; N, 26.77.

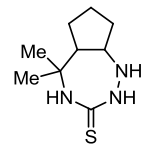
(5*R,6*R**,7*R**)-5-Метил-6,7-триметилен-1,2,4-триазепан-3-тион (104c).**



К перемешиваемой, охлажденной на водяной бане (10-15°C) суспензии $NaBH_3CN$ (0.198 г, 3.16 ммоль) и триазепина **94d** (0.572 г, 3.12 ммоль) [смесь (5*R**,5a*R**)- и (5*S**,5a*R**)-изомеров в соотношении 92:8] с небольшим кристалликом метилоранжа в MeOH (12 мл) прикапывают 2 *N* HCl в MeOH с такой скоростью, чтобы поддерживать красную окраску реакционной массы. Через 10-15 мин цвет начинает изменяться очень медленно, охлаждение удаляют и перемешивают полученную реакционную массу при комнатной температуре в течение 1 ч, при этом при необходимости добавляют раствор HCl, чтобы окраска оставалась красной. Растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ $NaHCO_3$ (5 мл), суспензию перемешивают в течение 30 мин, чтобы гомогенизировать осадок, и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **104c** (0.543 г, 94%, светло-желтый порошок) в виде практически чистого (5*R**,6*R**,7*R**)-изомера (> 96%). Аналитически чистый образец (0.403 г, белый порошок) в виде (5*R**,6*R**,7*R**)-изомера был получен из технического **104c** (0.671 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.06 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 100:0 до 100:1), с последующей кристаллизацией из EtOH (40 мл).

Т.пл. 209.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.71 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.1, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 7.32 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.1, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(4)}H$), 5.51 (1H, дд, ^3J = 10.8, ^3J = 3.1 Гц, $N_{(1)}H$), 4.02 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.5, ^3J = 6.6, ^3J = 3.1 Гц, 5-H), 3.53 (1H, дддд, ^3J = 10.8, ^3J = 8.2, ^3J = 8.2, ^3J = 8.2 Гц, 7-H), 1.85-2.03 (2H, м, CH в CH_2 и 6-H), 1.60-1.70 (1H, м, CH в CH_2), 1.48-1.58 (1H, м, CH в CH_2), 1.07 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, 5-CH_3), 1.00-1.29 (3H, м, CH в CH_2, сигналы частично перекрываются с сигналами протонов CH_3 группы). Спектр ^{13}C ЯМР: 179.8 (C=S), 62.5 ушир. (C7), 50.4 (C6), 50.1 (C5), 32.0 (CH_2), 30.2 (CH_2), 23.5 (CH_2), 19.4 ушир (5-CH_3). ИК спектр: 3204 (ушир.оч.с) (NH), 1561 (с), 1535 (с) (тиоамид-II), 1237 (с), 753 (с). Найдено, %: C, 51.91; H, 8.18; N, 22.77. $C_8H_{15}N_3S$. Вычислено, %: C, 51.86; H, 8.16; N, 22.68.

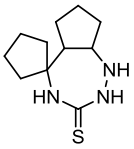
(6*R,7*S**)-5,5-Диметил-6,7-триметилен-1,2,4-триазепан-3-тион (104d).**



Соединение **104d** (0.433 г, 88%) в виде (6*R**,7*S**)-изомера было получено из триазепина **94e** (0.487 г, 2.46 ммоль) и $NaBH_3CN$ (0.228 г, 3.63 ммоль) в MeOH (13 мл) (20°C, 3 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **104c**. Аналитически чистый образец был получен кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 204-204.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.70 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.5, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(2)}H$), 6.93 (1H, ушир. неразрешенный дд, $N_{(4)}H$), 5.07 (1H, дд, ^3J = 4.2, ^3J = 3.5 Гц, $N_{(1)}H$), 3.35 (1H, дддд, ^3J = 7.9, ^3J = 7.9, ^3J = 4.7, ^3J = 4.2 Гц, 7-H), 1.80-1.93 (2H, м, CH в CH_2 и H-6), 1.52-1.77 (3H, м, CH в CH_2), 1.45 (3H, с, 5-CH_3), 1.20-1.49 (2H, м, CH в CH_2), 1.22 (3H, с, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 182.8 (C=S), 58.0 (C7), 57.3 (C5), 52.5 (C6), 30.9 (CH_2), 30.8 (5-CH_3), 30.3 (5-CH_3), 26.6 (CH_2), 22.9 (CH_2). ИК спектр: 3240 (ушир.с), 3168 (ушир.с), 3126 (ушир.ср) (NH), 1578 (с), 1546 (с) (тиоамид-II), 1508 (ср), 1250 (с), 723 (с). Найдено, %: C, 54.50; H, 8.83; N, 21.21. $C_9H_{17}N_3S$. Вычислено, %: C, 54.23; H, 8.60; N, 21.08.

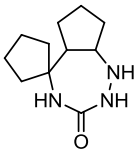
(6*R,7*S**)-5,5-Тетраметилен-6,7-триметилен-1,2,4-триазепан-3-тион (104e).**



Соединение **104e** (0.493 г, 92%) в виде (6*R**,7*S**)-изомера было получено из триазепина **94f** (0.533 г, 2.39 ммоль) и $NaBH_3CN$ (0.242 г, 3.85 ммоль) в MeOH (12 мл) (20°C, 3 ч) согласно методике, описанной для **104c**. Аналитически чистый образец был получен кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 214-214.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.73 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.0, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(2)}H$), 7.04 (1H, ушир.дд, ^4J = 2.2, ^4J = 1.0 Гц, $N_{(4)}H$), 5.02 (1H, ушир.дд, ^3J = 4.3, ^3J = 3.0 Гц, $N_{(1)}H$), 3.35 (1H, дддд, ^3J = 8.1, ^3J = 8.1, ^3J = 5.3, ^3J = 4.3 Гц, 7-H), 2.15-2.28 (1H, м, CH в CH_2), 1.95 (1H, дддд, ^3J = 11.5, ^3J = 8.1, ^3J = 7.5, ^4J = 1.0 Гц, 6-H), 1.20-1.90 (13H, м, CH в CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР: 182.2 ушир. (C=S), 67.6 (C5), 59.0 (C7), 52.4 (C6), 40.6 ушир. (CH_2), 40.1 ушир. (CH_2), 30.1 (CH_2), 27.1 ушир. (CH_2), 24.1 (CH_2), 23.5 ушир. (CH_2), 23.4 (CH_2). ИК спектр: 3204 (ушир.оч.с) (NH), 1553 (с), 1501 (с) (тиоамид-II), 1243 (с), 773 (с). Найдено, %: C, 58.89; H, 8.55; N, 18.71. $C_{11}H_{19}N_3S$. Вычислено, %: C, 58.63; H, 8.50; N, 18.65.

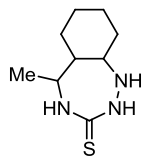
5,5-Тетраметилен-6,7-триметилен-1,2,4-триазепан-3-он (104f).



Соединение **104f** (0.653 г, 91%) в виде смеси (6*R**,7*S**)- и (6*R**,7*R**)-изомеров (99:1) было получено из триазепина **98b** (0.707 г, 3.41 ммоль) и $NaBH_3CN$ (0.318 г, 5.07 ммоль) в MeOH (15 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **104a**. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 191-191.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера (22°C): 7.01 (1H, ушир.с, полуширина 6.0 Гц, $N_{(2)}H$), 5.57 (1H, ушир.с, полуширина 41.6 Гц, $N_{(4)}H$), 4.47 (1H, ушир.с, полуширина 48.0 Гц, $N_{(1)}H$), 3.19-3.30 (1H, неразрешенный м, 7-H), 1.23-2.17 (15H, м, 6-H и CH в CH_2). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера (36°C): 6.94 (1H, ушир.д, ^4J = 2.4 Гц, $N_{(2)}H$), 5.47 (1H, ушир.с, полуширина 15.0 Гц, $N_{(4)}H$), 4.43 (1H, ушир.с, полуширина 20.8 Гц, $N_{(1)}H$), 3.20-3.33 (1H, м, 7-H, сигнал частично перекрывается с сигналом HOD), 1.24-2.17 (15H, м, 6-H и CH в CH_2). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера (22°C): 7.17 (1H, ушир.д, ^4J = 2.4 Гц, $N_{(2)}H$), 5.68 (1H, ушир.д, ^4J = 2.4 Гц, $N_{(4)}H$), 4.28 (1H, д, ^3J = 11.1 Гц, $N_{(1)}H$), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера (36°C): 7.10 (1H, ушир.д, ^4J = 2.4 Гц, $N_{(2)}H$), 5.56 (1H, ушир.д, ^4J = 2.4 Гц, $N_{(4)}H$), 4.22 (1H, д, ^3J = 11.1 Гц, $N_{(1)}H$), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера (50°C): 164.6 ушир. (C=O), 63.2 (C5), 59.8 ушир. (C7), 52.6 (C6), 39.7 (CH_2, сигнал перекрывается с сигналом DMSO-d_6), 39.6 ушир. (CH_2), 30.1 (CH_2), 24.9 ушир. (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.0 ушир. (CH_2). ИК спектр: 3279 (с), 3259 (ушир.оч.с), 3102 (ушир.с) (NH), 1681 (оч.с), 1648 (ср) (амид-I). Найдено, %: C, 63.09; H, 9.08; N, 20.30. $C_{11}H_{19}N_3O$. Вычислено, %: C, 63.13; H, 9.15; N, 20.08.

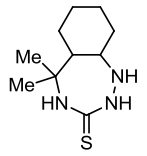
5-Метил-6,7-тетраметилен-1,2,4-триазепан-3-тион (104g).



Соединение **4g** (0.429 г, 84%, светло-желтый порошок) в виде смеси (5*R**,6*R**,7*R**)- и (5*R**,6*S**,7*S**)-изомеров (60:40) было получено из триазепина **94h** (0.505 г, 2.56 ммоль) [смесь (5*R**,5a*R**)- и (5*R**,5a*S**)- изомеров в соотношении 60:40] и $NaBH_3CN$ (0.162 г, 2.57 ммоль) в MeOH (13 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **104c**. Аналитически чистый образец (0.244 г, белый порошок) в виде смеси (5*R**,6*R**,7*R**)- и (5*R**,6*S**,7*S**)-изомеров (69:31) был получен из технического **104g** (0.544 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.86 г), элюируя системой $CHCl_3$-петролейный эфир (от 3:1 до 1:0), с последующей кристаллизацией из MeCN (16 мл).

Т.пл. 177°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.55 (1H, ушир.дд, ^3J = 2.7, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(2)}H$), 7.30 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.1, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(4)}H$), 5.25 (1H, дд, ^3J = 10.1, ^3J = 2.7 Гц, $N_{(1)}H$), 3.62 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.6, ^3J = 6.8, ^3J = 3.1 Гц, 5-H), 3.10 (1H, дддд, $^3J_1$ = 10.1, $^3J_2$ + $^3J_3$ + $^3J_4$ = 15.7 Гц, 7-H), 1.18-1.80 (9H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$ и 6-H, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 1.12 (3H, д, ^3J = 6.8 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.33 (1H, ушир.дд, ^3J = 2.4, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 7.15 (1H, ушир.дд, ^3J = 2.4, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(4)}H$), 5.17 (1H, дд, ^3J = 8.6, ^3J = 2.1 Гц, $N_{(1)}H$), 3.43 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.0, ^3J = 2.1, ^3J = 1.3 Гц, 5-H), 2.82 (1H, дддд, $^3J_1$ = 9.6, $^3J_2$ + $^3J_3$ + $^3J_4$ = 9.7 Гц, 7-H), 1.18-1.80 (9H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$ и 6-H, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 1.14 (3H, д, ^3J = 7.0 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 184.3 (C=S), 56.0 (C5), 51.4 (C7), 42.4 (C6), 29.0 (CH_2), 25.6 (CH_2), 23.0 (CH_2), 22.2 (CH_2), 18.2 (5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 191.5 (C=S), 58.1 (C5), 56.1 (C7), 43.2 (C6), 31.2 (CH_2), 25.0 (CH_2), 20.3 (CH_2), 17.9 (CH_2), 19.4 (5-CH_3). ИК спектр: 3224 (ушир.оч.с) (NH), 1543 (с), 1498 (ср) (тиоамид-II), 1222 (с), 742 (ушир.с). Найдено, %: C, 54.40; H, 8.52; N, 21.32. $C_9H_{17}N_3S$. Вычислено, %: C, 54.23; H, 8.60; N, 21.08.

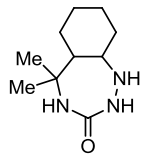
5,5-Диметил-6,7-тетраметилен-1,2,4-триазепан-3-тион (104h).



Соединение **104h** (0.590 г, 93%) в виде смеси (6*R**,7*S**)- и (6*R**,7*R**)-изомеров (98:2) было получено из триазепина **94i** (0.627 г, 2.97 ммоль) и $NaBH_3CN$ (0.280 г, 4.46 ммоль) в MeOH (15 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **104c**. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 99:1.

Т.пл. 199.5-200°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.63 (1H, ушир.дд, ^4J = 2.4, ^3J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 6.63 (1H, ушир.д, ^4J = 2.4 Гц, $N_{(4)}H$), 5.13 (1H, дд, ^3J = 10.1, ^3J = 2.1 Гц, $N_{(1)}H$), 3.27 (1H, д псевдо-кв, ^3J = 10.1, ^3J + ^3J + ^3J = 10.0 Гц, 7-H), 1.05-1.74 (9H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$ и H-6), 1.29 (3H, с, 5-CH_3), 1.18 (3H, с, 5-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.68 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.1, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(2)}H$), 6.90 (1H, ушир.д, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(4)}H$), 5.00 (1H, дд, ^3J = 6.0, ^3J = 3.1 Гц, $N_{(1)}H$), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 190.4 (C=S), 57.9 (C5), 52.1 (C7), 47.1 (C6), 31.7 (CH_2), 28.9 (5-CH_3), 25.7 (5-CH_3), 25.4 (CH_2), 19.9 (CH_2), 19.6 (CH_2). ИК спектр: 3237 (ушир.с), 3207 (ушир.с) (NH), 1542 (с), 1493 (ср) (тиоамид-II), 1236 (с), 753 (ушир.с). Найдено, %: C, 56.59; H, 9.25; N, 19.89. $C_{10}H_{19}N_3S$. Вычислено, %: C, 56.30; H, 8.98; N, 19.70.

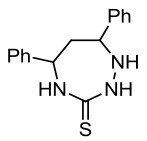
5,5-Диметил-6,7-тетраметилен-1,2,4-триазепан-3-он (104i).



Соединение **104i** (0.592 г, 94%) в виде смеси (6*R**,7*S**)- и (6*R**,7*R**)-изомеров (88:12) было получено из триазепина **98d** (0.625 г, 3.20 ммоль) и $NaBH_3CN$ (0.203 г, 3.24 ммоль) в MeOH (12 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **104a**. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 90:10.

Т.пл. 219.5-224.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.02 (1H, ушир.д, ^4J = 2.5 Гц, $N_{(2)}H$), 5.26 (1H, ушир.дд, ^4J = 2.5, ^4J = 0.9 Гц, $N_{(4)}H$), 4.72 (1H, д, ^3J = 11.4 Гц, $N_{(1)}H$), 3.27 (1H, д псевдо-кв, ^3J = 11.4, ^3J + ^3J + ^3J = 9.0 Гц, 7-H), 1.05-1.75 (9H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$ и 6-H), 1.31 (3H, с, 5-CH_3), 1.09 (3H, с, 5-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.18 (1H, ушир.с, $N_{(2)}H$), 5.45 (1H, ушир.д, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(4)}H$), 4.26 (1H, ушир.д, ^3J = 8.6 Гц, $N_{(1)}H$), 2.36-2.49 (1H, м, 7-H), 1.14 (3H, с, 5-CH_3), 1.13 (3H, с, 5-CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 166.2 (C=O), 53.4 (C5), 53.3 (C7), 47.5 (C6), 32.2 (CH_2), 28.9 (5-CH_3), 27.0 (5-CH_3), 25.6 (CH_2), 19.8 (CH_2), 19.7 (CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 59.1 (C7), 54.6 (C5), 32.7 (CH_2), 30.2 (5-CH_3), 27.3 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.5 (CH_2), сигналов (C=O, C-6 и 5-CH_3) не наблюдается. ИК спектр: 3291 (с), 3265 (ушир.с), 3227 (ушир.с), 3157 (ушир.ср), 3110 (ушир.с) (NH), 1670 (оч.с) (амид-I). Найдено, %: C, 60.96; H, 9.61; N, 21.38. $C_{10}H_{19}N_3O$. Вычислено, %: C, 60.88; H, 9.71; N, 21.30.

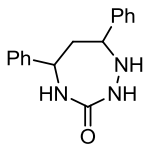
5,7-Дифенил-1,2,4-триазепан-3-тион (104j).



Соединение **104j** (0.605 г, 99%) в виде смеси (5*R**,7*R**)- и (5*R**,7*S**)-изомеров (74:26) было получено из триазепина **71a** (0.602 г, 2.14 ммоль) и $NaBH_3CN$ (0.203 г, 3.23 ммоль) в MeOH (15 мл) (20°C, 3 ч) согласно методике, описанной для **104a**. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 98:2.

Т.пл. 165-166°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 9.06 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.3, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 8.04 (1H, ушир.дд, ^3J = 5.2, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(4)}H$), 7.19-7.49 (10H, м, 5-Ph и 7-Ph), 5.27 (1H, дд, ^3J = 5.2, ^3J = 3.3 Гц, $N_{(1)}H$), 4.84 (1H, ддд, ^3J = 6.5, ^3J = 5.2, ^3J = 2.5 Гц, 5-H), 3.75 (1H, ддд, ^3J = 9.2, ^3J = 5.9, ^3J = 5.2 Гц, 7-H), 2.81 (1H, ддд, ^2J = 14.9, ^3J = 6.5, ^3J = 5.9 Гц, 6-H_{eq}), 2.27 (1H, ддд, ^2J = 14.9, ^3J = 9.2, ^3J = 2.5 Гц, 6-H_{ax}). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.98 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.3, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(2)}H$), 6.36 (1H, дд, ^3J = 4.6, ^3J = 3.3 Гц, $N_{(1)}H$), 5.04 (1H, д неразрешенного дд, ^3J = 10.5 Гц, 5-H), 4.21 (1H, ддд, ^3J = 10.8, ^3J = 6.1, ^3J = 4.6 Гц, 7-H), 2.36 (1H, ддд, ^2J = 14.3, ^3J = 10.8, ^3J = 10.5 Гц, 6-H_{ax}), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 184.8 (C=S), 142.9 (C), 142.7 (C), 128.4 (2CH), 128.2 (2CH), 126.8 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (2CH), 126.25 (2CH), 57.3 (C7), 56.0 (C5), 39.6 (C6). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 185.2 (C=S), 143.6 (C), 143.2 (C), 128.6 (2CH), 127.9 (2CH), 127.6 (CH), 126.6 (2CH), 126.4 (CH), 126.27 (2CH), 59.8 (C7), 58.8 (C5), 43.4 (C6). ИК спектр: 3330 (ср), 3173 (ушир.оч.с) (NH), 3060 (сл), 3022 (сл) ($CH_{аром}$), 1602 (сл), 1583 (ср) ($CC_{аром}$), 1561 (с), 1543 (с), 1506 (с) (тиоамид-II), 1492 (ср) ($CC_{аром}$), 1236 (с), 702 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 67.87; H, 6.04; N, 14.96. $C_{16}H_{17}N_3S$. Вычислено, %: C, 67.81; H, 6.05; N, 14.83.

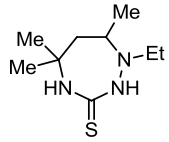
5,7-Дифенил-1,2,4-триазепан-3-он (104k).



Соединение **104k** (0.359 г, 93%, светло-желтый порошок) в виде смеси (5*R**,7*R**)- и (5*R**,7*S**)-изомеров (82:18) было получено из триазепина **64a** (0.388 г, 1.46 ммоль) и $NaBH_3CN$ (0.092 г, 1.46 ммоль) в MeOH (16 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **104c**. Аналитически чистый образец (0.341 г, белый порошок) [смесь (5*R**,7*R**)- и (5*R**,7*S**)-изомеров в соотношении 95:5] получают из технического **104k** (0.554 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.94 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 100:0 до 100:1), с последующей кристаллизацией из MeCN (32 мл).

Т.пл. 197-205.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.47-7.53 (2H, м, ArH), 7.44 (1H, ушир.дд, ^4J = 2.2, ^3J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 7.16-7.42 (8H, м, ArH), 6.61 (1H, ушир.дд, ^3J = 5.5, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(4)}H$), 4.78 (1H, ушир.дд, ^3J = 7.0, ^3J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 4.65 (1H, ддд, ^3J = 5.9, ^3J = 5.5, ^3J = 2.9 Гц, 5-H), 3.60 (1H, ддд, ^3J = 9.9, ^3J = 7.0, ^3J = 4.9 Гц, 7-H), 2.71 (1H, ддд, ^2J = 14.6, ^3J = 5.9, ^3J = 4.9 Гц, 6-H_{eq}), 2.31 (1H, ддд, ^2J = 14.6, ^3J = 9.9, ^3J = 2.9 Гц, 6-H_{ax}). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 5.92 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(4)}H$), 5.64 (1H, ушир.дд, ^3J = 6.3, ^3J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 4.71 (1H, дд, ^3J = 10.9, ^3J = 1.6 Гц, 5-H), 4.04 (1H, ддд, ^3J = 10.9, ^3J = 6.3, ^3J = 5.3 Гц, 7-H), 2.25 (1H, ддд, ^2J = 13.9, ^3J = 10.9, ^3J = 10.9 Гц, 6-H_{ax}), 2.11 (1H, дддд, ^2J = 13.9, ^3J = 5.3, ^3J = 1.6, ^4J = 1.5 Гц, H_{ax}-6), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 163.9 (C=O), 143.6 (C), 143.4 (C), 128.5 (2CH), 128.1 (2CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (2CH), 126.1 (2CH), 57.6 (C7), 52.4 (C5), 40.5 (C6). ИК спектр: 3326 (ср), 3225 (ушир.оч.с), 3084 (ушир.оч.с) (NH), 3024 (сл) ($CH_{аром}$), 1678 (оч.с) (амид-I), 1601 (ср), 1580 (ср), 1494 (с) ($CC_{аром}$), 742 (с), 710 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 71.27; H, 6.43; N, 16.03. $C_{16}H_{17}N_3O \cdot 0.05H_2O$. Вычислено, %: C, 71.65; H, 6.43; N, 15.67.

5,5,7-Триметил-1-этил-1,2,4-триазепан-3-тион (105a).

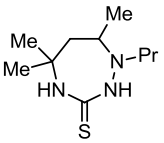


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии триазепина **94a** (0.735 г, 4.29 ммоль) и $NaBH_4$ (0.973 г, 25.72 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) прикапывают AcOH (15 мл, 262.08 ммоль) в течение 1 ч. Затем охлаждение удаляют и перемешивают полученный раствор при комнатной температуре в течение 24 ч. Жидкости отгоняют в вакууме при 50-60°C (температура бани). К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), смесь нейтрализуют твердым Na_2CO_3 до pH 12 (в водном слое) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **105a** (0.771 г, 89%).

Т.пл. 200-200.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.45 (1H, ушир.с, $N_{(2)}H$), 6.97 (1H, ушир.с, $N_{(4)}H$), 3.04 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.7, ^3J = 6.5, ^3J = 6.1 Гц, 7-H), 2.71-2.82 (1H, м, CH_A в NCH_2), 2.46-2.57 (1H, м, CH_B в NCH_2), 1.66 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 6.5 Гц, 6-H_{eq}), 1.44 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 10.7 Гц, 6-H_{ax}), 1.36 (3H, с, 5-CH_3), 1.15 (3H, с, 5-CH_3), 0.96 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в Et), 0.87 (3H, д, ^3J = 6.1 Гц, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 180.8 (C=S), 55.9 (C5), 52.8 (C7), 45.5 (NCH_2), 44.8 (C6), 32.5 (5-CH_3), 27.6 (5-CH_3), 13.0 (CH_3 в Et), 12.7 (7-CH_3). ИК спектр: 3251 (ушир.с), 3159 (ушир.оч.с) (NH),

1561 (с), 1522 (оч.с) (тиоамид-II), 1190 (с), 721 (ушир.с). Найдено, %: C, 53.49; H, 9.80; N, 20.94. $C_9H_{19}N_3S$. Вычислено, %: C, 53.69; H, 9.51; N, 20.87.

5,5,7-Триметил-1-пропил-1,2,4-триазепан-3-тион (105b).

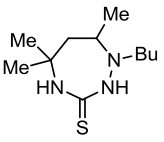


Метод А: Соединение **105b** (0.835 г, 90%) было получено из триазепина **94a** (0.742 г, 4.33 ммоль), $NaBH_4$ (0.982 г, 25.94 ммоль) и C_2H_5COOH (20 мл, 267.82 ммоль) в ТГФ (8 мл) (20°C, 24 ч) согласно методике, описанной для **105a**.

Метод В: К перемешиваемой суспензии триазепина **104a** (0.154 г, 0.89 ммоль) и $NaBH_3CN$ (0.084 г, 1.33 ммоль) в MeOH (1.6 мл) добавляют раствор пропаналя (0.300 г, 5.17 ммоль) в MeOH (3.8 мл), к полученному раствору добавляют AcOH (0.038 мл, 0.66 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч 10 мин, затем добавляют AcOH (0.038 мл, 0.66 ммоль) и продолжают перемешивание в течение 50 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (3 мл) и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **105b** (0.172 г, 90%).

Т.пл. 174.5-175°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.40 (1H, ушир.с, $N_{(2)}H$), 6.96 (1H, ушир.с, $N_{(4)}H$), 3.00 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.7, ^3J = 6.5, ^3J = 6.0 Гц, 7-H), 2.76-2.84 (1H, м, CH_A в NCH_2), 2.28-2.37 (1H, м, CH_B в NCH_2), 1.67 (1H, ддд, ^2J = 14.7, ^3J = 6.5, ^4J = 0.9 Гц, 6-H_{eq}), 1.45 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 10.7 Гц, 6-H_{ax}), 1.32-1.44 (2H, м, $NCH_2C\underline{H}_2CH_3$, сигналы частично перекрываются с сигналами 6-H_{ax} и 5-CH_3), 1.37 (3H, с, 5-CH_3), 1.16 (3H, с, 5-CH_3), 0.88 (3H, д, ^3J = 6.0 Гц, 7-CH_3), 0.84 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Pr). Спектр ^{13}C ЯМР: 180.7 (C=S), 56.0 (C5), 53.6 (C7), 52.8 (NCH_2), 44.9 (C6), 32.5 (5-CH_3), 27.6 (5-CH_3), 20.4 ($NCH_2\underline{C}H_2CH_3$), 12.9 (7-$CH_3$), 11.7 ($CH_3$ в Pr). ИК спектр: 3254 (ушир.с), 3154 (ушир.оч.с) (NH), 1561 (с), 1519 (оч.с) (тиоамид-II), 1180 (с), 723 (ушир.с). Найдено, %: C, 55.74; H, 10.18; N, 19.81. $C_{10}H_{21}N_3S$. Вычислено, %: C, 55.77; H, 9.83; N, 19.51.

1-Бутил-5,5,7-триметил-1,2,4-триазепан-3-тион (105c).

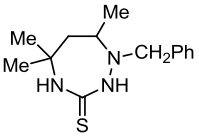


Соединение **105c** (0.616 г, 95%) было получено из триазепина **104a** (0.491 г, 2.83 ммоль), $NaBH_3CN$ (0.275 г, 4.37 ммоль), бутаналя (1.227 г, 17.02 ммоль) и AcOH (0.125 мл, 2.18 ммоль в начале, затем 0.125 мл, 2.18 ммоль через 1 ч после начала реакции) в MeOH (13 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **105b** в *Методе В*.

Т.пл. 161-162°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.38 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 6.93 (1H, ушир.дд, ^4J = 2.0, ^4J = 1.0 Гц, $N_{(4)}H$), 3.00 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.7, ^3J = 6.5, ^3J = 6.1 Гц, 7-H), 2.73-2.83 (1H, м, CH_A в NCH_2), 2.35-2.46 (1H, м, CH_B в NCH_2), 1.66 (1H, ддд, ^2J = 14.7, ^3J = 6.5, ^4J = 1.0 Гц, 6-H_{eq}), 1.45 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 10.7 Гц, 6-H_{ax}), 1.36 (3H, с, 5-CH_3), 1.20-1.43 (4H, м, $NCH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$, сигналы частично перекрываются с сигналами 6-H_{ax} и 5-CH_3), 1.16 (3H, с, 5-CH_3), 0.88 (3H, д, ^3J = 6.1 Гц, 7-CH_3), 0.85 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 180.7 (C=S), 55.9 (C-5), 53.6 (C-7), 50.6 (NCH_2), 44.9 (C6), 32.5 (5-CH_3), 29.3 ($NCH_2\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 27.5 (5-$CH_3$), 19.6 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2CH_3$), 13.8 ($CH_3$ в Bu), 12.8 (7-CH_3). ИК спектр: 3224 (ушир.с), 3170 (ушир.с) (NH),

1555 (с), 1508 (с) (тиоамид-II), 1178 (с), 733 (с). Найдено, %: C, 57.53; H, 10.03; N, 18.57. $C_{11}H_{23}N_3S$. Вычислено, %: C, 57.60; H, 10.11; N, 18.32.

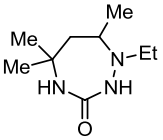
1-Бензил-5,5,7-триметил-1,2,4-триазепан-3-тион (105d).



Соединение **105d** (0.179 г, 90%) было получено из триазепина **104a** (0.131 г, 0.76 ммоль), $NaBH_3CN$ (0.143 г, 2.77 ммоль), бензальдегида (0.495 г, 4.67 ммоль) и AcOH (0.065 мл, 1.14 ммоль в начале, затем 0.065 мл, 1.14 ммоль через 1 ч после начала реакции) в MeOH (3.2 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **105b** в *Методе B*.

Т.пл. 188-188.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.64 (1H, ушир.с, $N_{(2)}H$), 7.17-7.33 (5H, м, Ph), 6.91 (1H, ушир.с, $N_{(4)}H$), 3.99 (1H, д, ^2J = 14.7 Гц, CH_A в NCH_2), 3.79 (1H, д, ^2J = 14.7 Гц, CH_B в NCH_2), 3.13 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.7, ^3J = 6.5, ^3J = 6.1 Гц, 7-H), 1.73 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 6.5 Гц, 6-H_{eq}), 1.51 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 10.7 Гц, 6-H_{ax}), 1.45 (3H, с, 5-CH_3), 1.19 (3H, с, 5-CH_3), 1.01 (3H, д, ^3J = 6.1 Гц, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 180.6 (C=S), 138.2 (C), 128.0 (2CH), 127.8 (2CH), 126.6 (CH), 55.9 (C-5), 55.5 (NCH_2), 53.6 (C7), 44.8 (C6), 32.5 (5-CH_3), 27.6 (5-CH_3), 13.1 (7-CH_3). ИК спектр: 3216 (ушир.с), 3148 (ушир.с) (NH), 3087 (сл), 3068 (сл), 3047 (сл) ($CH_{аром}$), 1556 (с), 1514 (с) (тиоамид-II), 1198 (с), 737 (с), 692 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.98; H, 8.45; N, 15.60. $C_{14}H_{21}N_3S \cdot 0.15H_2O$. Вычислено, %: C, 63.19; H, 8.07; N, 15.79.

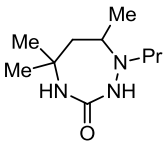
5,5,7-Триметил-1-этил-1,2,4-триазепан-3-он (105e).



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии триазепина **98a** (0.675 г, 4.35 ммоль) и $NaBH_4$ (0.986 г, 26.06 ммоль) в сухом ТГФ (7 мл) прикапывают AcOH (15 мл, 262.08 ммоль) в течение 36 мин. Затем охлаждение удаляют и перемешивают полученный раствор при комнатной температуре в течение 24 ч. Жидкости отгоняют в вакууме при 50-60°C (температура бани). К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и $CHCl_3$ (25 мл), смесь нейтрализуют твердым Na_2CO_3 до pH 12 (водный слой) и перемешивают в течение 30 мин на магнитной мешалке. Органический слой отделяют, водный слой экстрагируют $CHCl_3$ (3 × 15 мл), экстракт промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), H_2O (4 × 25 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 10 мл), растворитель отгоняют в вакууме. Твердый остаток растирают с эфиром до кристаллизации, осадок отфильтровывают, промывают эфиром (3 × 5 мл), высушивают и получают **105e** (0.406 г, 50%).

Т.пл. 144.5-145.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.09 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 5.53 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(4)}H$), 3.02-3.14 (1H, м, 7-H), 2.63-2.74 (1H, м, CH_A в NCH_2), 2.46-2.57 (1H, м, CH_B в NCH_2), 1.50-1.60 (2H, м, 6-H), 1.29 (3H, с, 5-CH_3), 1.11 (3H, с, 5-CH_3), 0.98 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в Et), 0.89 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 161.8 (C=O), 53.5 (C7), 51.3 (C5), 45.1 (C6), 43.8 ушир. (NCH_2), 32.8 (5-CH_3), 27.3 (5-CH_3), 14.5 ушир. (7-CH_3), 13.0 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3239 (ушир.оч.с), 3122 (ушир.с) (NH), 1686 (оч.с), 1656 (ср) (амид-I). Найдено, %: C, 58.51; H, 10.36; N, 22.78. $C_9H_{19}N_3O$. Вычислено, %: C, 58.35; H, 10.34; N, 22.68.

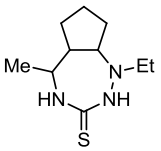
1-Пропил-5,5,7-триметил-1,2,4-триазепан-3-он (105f).



Соединение **105f** (0.444 г, 50%) было получено из триазепина **98a** (0.686 г, 4.42 ммоль), $NaBH_4$ (0.997 г, 26.33 ммоль) и C_2H_5COOH (20 мл, 267.82 ммоль) в ТГФ (8 мл) (20°C, 23.5 ч) согласно методике, описанной для **105e**. Остаток после упаривания экстракта растирают с петролейным эфиром до кристаллизации, осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром и высушивают.

Т.пл. 117-118.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.03 (1H, ушир.с, $N_{(2)}H$), 5.48 (1H, ушир.с, $N_{(4)}H$), 2.96-3.08 (1H, м, 7-H), 2.64-2.72 (1H, м, CH_A в NCH_2), 2.29-2.39 (1H, м, CH_B в NCH_2), 1.47-1.60 (2H, м, 6-H), 1.34-1.47 (2H, м, $NCH_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.29 (3H, с, 5-$CH_3$), 1.11 (3H, с, 5-$CH_3$), 0.89 (3H, д, ^3J = 6.2 Гц, 7-CH_3), 0.85 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Pr). Спектр ^{13}C ЯМР: 161.7 (C=O), 50.1 (C7), 51.7 ушир. (NCH_2), 51.4 (C5), 45.4 (C6), 32.9 (5-CH_3), 27.4 (5-CH_3), 20.3 ($NCH_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.3 ушир. (7-$CH_3$), 11.8 ($CH_3$ в Pr). ИК спектр: 3307 (ср), 3246 (ушир.оч.с), 3118 (ушир.с) (NH), 1680 (оч.с) (амид-I). Найдено, %: C, 60.65; H, 10.64; N, 21.42. $C_{10}H_{21}N_3O$. Вычислено, %: C, 60.27; H, 10.62; N, 21.08.

5-Метил-1-этил-6,7-триметилен-1,2,4-триазепан-3-тион (105g).



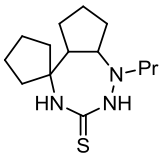
Метод A: К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии триазепина **94d** (0.516 г, 2.82 ммоль) [смесь (5*R**,5a*R**)- и (5*S**,5a*R**)-изомеров в соотношении 92:8] и $NaBH_4$ (1.074 г, 28.36 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) прикапывают AcOH (16.8 мл, 293.53 ммоль) в течение 53 мин. Затем охлаждение удаляют и перемешивают полученный раствор при комнатной температуре в течение 24 ч. Жидкости отгоняют в вакууме при 50-60°C (температура бани), остаток соупаривают с толуолом (2 × 20 мл), добавляют $CHCl_3$ (15 мл) и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (15 мл), смесь нейтрализуют твердым Na_2CO_3 до pH 12 (водный слой) и перемешивают в течение 1 ч. Органический слой отделяют, водный слой экстрагируют $CHCl_3$ (3 × 5 мл), экстракт промывают H_2O (4 × 15 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 15 мл), растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с петролейным эфиром и H_2O до кристаллизации. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают технический **105g** [0.520 г, смесь (5*R**,6*R**,7*R**)- и (5*S**,6*R**,7*R**)-изомеров в соотношении 91:9], который очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.42 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 50:50 до 45:55), с последующей кристаллизацией из (3 мл) и получают **105g** (0.186 г, 31%, белый порошок) в виде 91:9 смеси (5*R**,6*R**,7*R**)- и (5*S**,6*R**,7*R**)-изомеров.

Метод B: К перемешиваемой, охлажденной на ледяной бане суспензии триазепина *(5R*,6R*,7R*)*-**104c** (0.164 г, 0.88 ммоль) и $NaBH_3CN$ (0.084 г, 1.37 ммоль) добавляют раствор свежеперегнанного этаналя (0.246 г, 5.59 ммоль) в MeOH (4.2 мл), затем AcOH (0.039 мл, 0.66 ммоль) и перемешивают при комнатной в течение 1 ч, добавляют AcOH (0.039 мл, 0.66 ммоль) и продолжают перемешивание. Через 1.5 ч после начала реакции образуется раствор. Суммарное время реакции составляет 2 ч. Затем растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2 мл) и охлаждают полученную суспензию. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **105g**

(0.164 г, 87%) в виде *(5R*,6R*,7R*)*-изомера.

Т.пл. 178-178.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера (21°C): 8.57 (1H, ушир.с, $N_{(2)}H$), 7.32 (1H, ушир.с, полуширина 83 Гц, $N_{(4)}H$), 3.52 (1H, ушир.с, полуширина 55 Гц, 5-H), 3.27 (1H, ушир.с, полуширина 26 Гц, 7-H), 2.61-2.72 (1H, м, H_A в NCH_2), 2.47-2.58 (1H, м, H_B в NCH_2, сигналы частично перекрываются с сигналами остаточных протонов ДМСО-d_6), 1.97-2.08 (1H, м, 6-H), 1.11-1.82 (9H, м, 5-CH_3 и $CH_2CH_2CH_2$), 0.97 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в NEt). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера (50°C): 8.39 (1H, ушир.с, $N_{(2)}H$), 7.13 (1H, ушир.с, $N_{(4)}H$), 3.57 (1H, ушир.д.д.кв, $^3J_1$ = 6.6, $^3J_2$ + $^3J_3$ = 10.9 Гц, 5-H), 3.29 (1H, ддд, $^3J_1$ + $^3J_2$ + $^3J_3$ = 24.0 Гц, 7-H), 2.64-2.76 (1H, м, H_A в NCH_2), 2.50-2.62 (1H, м, H_B в NCH_2), 1.99-2.11 (1H, m, 6-H), 1.20-1.82 (6H, м, $CH_2CH_2CH_2$), 1.24 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, 5-CH_3), 0.99 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в NEt). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера (21°C): 8.53 (1H, ушир.с, $N_{(2)}H$), 6.95(1H, ушир.с, $N_{(4)}H$), 4.28 (1H, оч.ушир.с, полуширина 22 Гц, 5-H), 1.07 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, 5-CH_3), 0.96 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в NEt), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера (50°C): 6.76 (1H, ушир.с, $N_{(4)}H$), 4.29 (1H, ушир.кв, ^3J = 6.9 Гц, 5-H), 1.10 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, 5-CH_3), 0.98 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в NEt), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера (50°C): 178.7 (C=S), 65.0 ушир. (C7), 51.7 (C5), 47.0 (NCH_2), 46.9 (C6), 28.8 (CH_2), 26.8 ушир. (CH_2), 23.4 (CH_2), 21.4 ушир. (5-CH_3), 12.5 (CH_3 в NEt). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 178.0 (C=S), 65.1 (C7), 50.4 (C5), 48.0 (C6), 47.7 (NCH_2), 24.4 (CH_2), 24.13 (CH_2), 24.1 (CH_2), 20.8 (5-CH_3), 12.7 (CH_3 в NEt). ИК спектр: 3220 (ушир.с), 3147 (ушир.с), 3088 (ушир.ср) (NH), 1567 (с), 1549 (с) (тиоамид-II), 1225 (с), 745 (ушир.ср). Найдено, %: C, 56.44; H, 8.84; N, 19.50. $C_{10}H_{19}N_3S$. Вычислено, %: C, 56.30; H, 8.98; N, 19.70.

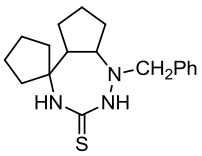
(6*R,7*S**)-5,5-Тетраметилен-6,7-триметилен-1-пропил-1,2,4-триазепан-3-тион (105h).**



Соединение **105h** (0.725 г, 95%) было получено из триазепина (6*R**,7*S**)-**104e** (0.641 г, 2.85 ммоль), $NaBH_3CN$ (0.268 г, 4.27 ммоль), пропаналя (1.004 г, 17.29 ммоль) и AcOH (0.122 мл, 2.13 ммоль в начале, затем 0.122 мл, 2.13 ммоль через 1 ч после начала реакции) в MeOH (16 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **105b** в *Методе B*.

Т.пл. 131.5-135.5°C (AcOEt-петролейный эфир,1:4). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.58 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(2)}H$), 6.85 (1H, ушир. неразрешенный дд, $N_{(4)}H$), 3.29-3.37 (1H, м, 7-H, сигналы частично перекрываются с сигналом HOD), 2.64-2.73 (1H, m, H_A в NCH_2), 2.27-2.36 (1H, м, H_B в NCH_2), 2.19-2.29 (1H, м, CH в CH_2), 1.19-2.11 (16H, м, CH в CH_2 и 6-H), 0.84 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 177.6 (C=S), 68.0 (C5), 64.0 (C7), 54.5 (NCH_2), 51.7 (C6), 41.6 (CH_2), 40.6 (CH_2), 27.0 (CH_2), 24.5 (CH_2), 24.1 ушир. (CH_2), 23.6 (CH_2), 23.3 (CH_2), 20.1 ($NCH_2\underline{C}H_2CH_3$), 11.7 ($CH_3$ в Pr). ИК спектр: 3265 (ушир.с), 3164 (ушир.с), 3067 (ушир.ср) (NH), 1553 (с), 1508 (с) (тиоамид-II), 1183 (с), 723 (ушир.с). Найдено, %: C, 62.86; H, 9.58; N, 15.88. $C_{14}H_{25}N_3S$. Вычислено, %: C, 62.88; H, 9.42; N, 15.71.

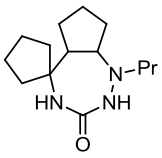
(6*R,7*S**)-1-Бензил-5,5-тетраметилен-6,7-триметилен-1,2,4-триазепан-3-тион (105i).**



К перемешиваемой суспензии триазепина (6*R**,7*S**)-**104e** (0.605 г, 2.68 ммоль) и $NaBH_3CN$ (0.520 г, 8.27 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляют раствор бензальдегида (1.728 г, 16.29 ммоль) в MeOH (12 мл), к полученному раствору добавляют AcOH (0.236 мл, 4.12 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляют AcOH (0.236 мл, 4.12 ммоль). Через 30 мин после начала реакции образуется раствор, общее время реакции составляет 2 ч. Далее растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и $CHCl_3$ (15 мл) и перемешивают смесь на магнитной мешалке в течение 5 мин. Органический слой отделяют, водный слой экстрагируют $CHCl_3$ (3 × 10 мл), экстракт промывают H_2O (2 × 15 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 15 мл) и отгоняют растворитель в вакууме. Полученное прозрачное масло растирают с петролейным эфиром (3 × 10 мл), образовавшееся густое белое масло растирают с петролейным эфиром (10 мл) и H_2O (5 мл) при охлаждении. Полученный практически твердый осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O (2 мл) несколько раз до полной кристаллизации продукта, затем петролейным эфиром, высушивают и получают **105i** (0.790 г, 93%).

Т.пл. 198.5-199°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H *Я*МР: 8.80 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(2)}H$), 7.19-7.36 (5H, м, Ph), 6.91 (1H, ушир. неразрешенный дд, $N_{(4)}H$), 3.86 (1H, д, ^2J = 14.0 Гц, H_A в NCH_2), 3.70 (1H, д, ^2J = 14.0 Гц, H_B в NCH_2), 3.40 (1H, ддд, ^3J = 9.9, ^3J = 7.9, ^3J = 5.1 Гц, 7-H), 2.28-2.39 (1H, м, CH в CH_2), 1.90-2.13 (3H, м, H-6 и CH в CH_2), 1.22-1.87 (11H, м, CH в CH_2). Спектр ^{13}C *Я*МР: 177.4 (C=S), 137.9 (C), 128.4 (2CH), 128.1 (2CH), 126.9 (CH), 67.8 (C5), 63.6 (C7), 57.1 (NCH_2), 51.5 (C6), 41.7 (CH_2), 40.7 (CH_2), 27.1 (CH_2), 24.5 (CH_2), 24.1 ушир. (CH_2), 23.8 (CH_2), 23.3 (CH_2). ИК спектр: 3274 (ушир.ср), 3154 (ушир.с) (NH), 3061 (ср), 3025 (сл) ($CH_{аром}$), 1604 (сл) ($CC_{аром}$), 1555 (с), 1504 (с) (тиоамид-II), 741 (с), 697 (с) ($CH_{аром}$), 1191 (с). Найдено, %: C, 68.29; H, 8.00; N, 13.50. $C_{18}H_{25}N_3S$. Вычислено, %: C, 68.53; H, 7.99; N, 13.32.

(6*R,7*S**)-5,5-Тетраметилен-6,7-триметилен-1-пропил-1,2,4-триазепан-3-он (105j).**

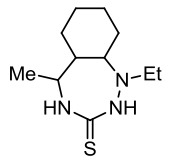


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии триазепана **104f** (0.614 г, 2.93 ммоль) [смесь (6*R**,7*S**)- и (6*R**,7*R**)-изомеров в соотношении 99:1] и $NaBH_3CN$ (0.277 г, 4.41 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют раствор пропаналя (1.046 г, 18.01 ммоль) в MeOH (10 мл), затем AcOH (0.126 мл, 2.20 ммоль) и перемешивают полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 ч, добавляют AcOH (0.126 мл, 2.20 ммоль) и продолжают перемешивание в течение 1 ч. Далее растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и $CHCl_3$ (15 мл) и перемешивают смесь на магнитной мешалке в течение 5 мин. Органический слой отделяют, водный слой экстрагируют $CHCl_3$ (3 × 10 мл), экстракт промывают H_2O (3 × 10 мл), насыщенным водным раствором (2 × 10 мл) и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают с петролейным эфиром до кристаллизации, осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром, высушивают и получают **105j** (0.505 г, 68%) в виде смеси (6*R**,7*S**)- и (6*R**,7*R**)-изомеров (99:1). Аналитически чистый образец [(6*R**,7*S**)-изомер] получают кристаллизацией из

MeCN.

Т.пл. 190.5-191.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.12 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(2)}H$), 5.52 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(4)}H$), 3.26 (1H, ддд, ^3J = 9.9, ^3J = 7.9, ^3J = 4.8 Гц, 7-H), 2.46-2.54 (1H, м, H_A в NCH_2, сигналы частично перекрываются с сигналами остаточных протонов ДМСО-d_6), 2.22-2.35 (2H, м, H_B в NCH_2 м CH в CH_2), 1.23-2.06 (16H, м, CH в CH_2 и 6-H), 0.85 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Pr). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.48 (1H, ушир.неразрешенный д, $N_{(2)}H$), 5.78 (1H, ушир.с, $N_{(4)}H$), 0.95 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Pr), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 159.3 (C=O), 64.2 (C7), 63.5 (C5), 55.0 (NCH_2), 53.0 (C6), 41.2 (CH_2), 41.2 (CH_2), 27.2 (CH_2), 24.6 (CH_2), 23.5 (CH_2), 23.3 ушир. (CH_2), 22.9 (CH_2), 20.0 ($NCH_2\underline{C}H_2CH_3$), 11.8 ($CH_3$ в Pr). ИК спектр: 3305 (ушир.ср), 3210 (ушир.с), 3060 (ушир.с) (NH), 1659 (оч.с) (амид-I), 1512 (с) (амид-II). Найдено, %: C, 66.73; H, 10.09; N, 16.76. $C_{12}H_{23}N_3S$. Вычислено, %: C, 66.90; H, 10.02; N, 16.72.

5-Метил-6,7-тетраметилен-1-этил-1,2,4-триазепан-3-тион (105k).

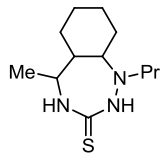


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии триазепина **94h** (0.674 г, 3.42 ммоль) [смесь (5*R**,5a*R**)- и (5*R**,5a*S**)-изомеров в соотношении 60:40] и $NaBH_4$ (0.785 г, 20.75 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) прикапывают AcOH (12.8 мл, 223.64 ммоль) в течение 41 мин. Затем охлаждение удаляют и перемешивают полученный раствор при комнатной температуре в течение 24 ч. Жидкости отгоняют в вакууме при 50-60°C (температура бани). Остаток соупаривают с толуолом (2 × 15 мл), добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и $CHCl_3$ (10 мл), смесь нейтрализуют твердым Na_2CO_3 до pH 12 (в водном слое) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Органический слой отделяют, водный слой экстрагируют $CHCl_3$ (10 мл), экстракт промывают H_2O (4 × 20 мл), насыщенным водным раствором (2 × 10 мл), растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с H_2O (5 мл) и петролейным эфиром (5 мл) при охлаждении до кристаллизации. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **105k** (0.664 г, 85%, светло-желтый порошок) в виде смеси (5*R**,6*R**,7*R**)- и (5*S**,6*R**,7*R**)-изомеров в соотношении 61:39. Аналитически чистый образец (0.223 г, белый порошок) в виде смеси (5*R**,6*R**,7*R**)- и (5*S**,6*R**,7*R**)-изомеров (38:62) был получен из технического **5k** (0.546 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.33 г), элюируя системой $CHCl_3$-петролейный эфир (от 1:2 до 1:1), с последующей кристаллизацией из MeCN (4.5 мл).

Т.пл. 175.5-177.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного (5*R**,6*R**,7*R**)-изомера (50°C): 8.20 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 6.77 (1H, ушир.с, $N_{(4)}H$), 3.67 (1H, д.д.кв, ^3J = 8.3, ^3J = 6.7, ^3J = 2.3 Гц, 5-H), 2.69-2.86 (3H, м, 7-H и NCH_2, сигналы перекрываются с сигналами 7-H и NCH_A протонов минорного изомера), 1.13-2.00 (9H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$ и 6-H, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 1.17 (3H, д, ^3J = 6.7 Гц, 5-CH_3), 1.01 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в NEt). Спектр ^{1}H ЯМР минорного (5*S**,6*R**,7*R**)-изомера (50°C): 8.42 (1H, ушир.с, $N_{(2)}H$),

6.95 (1H, ушир.с, $N_{(4)}H$), 4.17 (1H, ушир.кв, ^3J = 6.9 Гц, 5-H), 2.99 (1H, ддд, $^3J_1$ = 7.6, $^3J_2$ + $^3J_3$ = 10.0 Гц, 7-H), 2.80-2.92 (1H, м, H_A в NCH_2), 2.55-2.67 (1H, м, H_B в NCH_2), 1.13-2.00 (9H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$ и 6-H, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 1.11 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, 5-CH_3), 0.98 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в NEt). Спектр ^{13}C ЯМР главного (5*R**,6*R**,7*R**)-изомера (23°C): 183.3 ушир. (C=S), 61.0 ушир. (C7), 50.81 (C5), 45.1 (NCH_2), 39.4 (C6), 26.5 (CH_2), 25.95 (CH_2), 23.6 (CH_2, сигнал перекрывается с сигналом CH_2 группы минорного изомера), 21.3 (CH_2), 19.5 (5-CH_3), 12.9 (CH_3 в NEt). Спектр ^{13}C ЯМР главного (5*R**,6*R**,7*R**)-изомера (50°C): 183.87 ушир. (C=S), 60.6 (C7), 50.7 (C5), 45.1 (NCH_2), 39.3 (C6), 26.4 (CH_2), 25.7 (CH_2), 23.4 (CH_2), 21.1 (CH_2), 19.4 (5-CH_3), 12.6 (CH_3 в NEt). Спектр ^{13}C ЯМР минорного (5*S**,6*R**,7*R**)-изомера (23°C): 180.1 (C=S), 59.5 ушир. (C7), 53.5 ушир. (C5), 46.4 ушир. (NCH_2), 41.7 ушир. (C6), 24.3 (CH_2), 23.60 (CH_2, сигнал перекрывается с сигналом CH_2 группы главного изомера), 20.5 ушир. (CH_2), 19.9 ушир. (CH_2), ≈19.8 ушир. (5-CH_3, сигнал перекрывается с сигналом CH_2 группы), 13.07 (CH_3 в NEt). Спектр ^{13}C ЯМР минорного (5*S**,6*R**,7*R**)-изомера (50°C): 180.5 (C=S), 59.5 (C7), 53.4 ушир. (C5), 46.5 (NCH_2), 41.5 ушир. (C6), 24.3 (CH_2), 23.2 (CH_2), 20.3 (CH_2), 19.8 (CH_2), ≈19.9 ушир. (5-CH_3, сигнал перекрывается с сигналом CH_2 группы), 12.78 (CH_3 в NEt). ИК спектр: 3241 (ушир.с), 3157 (ушир.с), 3077 (ушир.ср) (NH), 1561 (с), 1518 (с) (тиоамид-II), 1205 (с), 725 (ушир.ср). Найдено, %: C, 58.37; H, 9.35; N, 18.24.$C_{11}H_{21}N_3S$. Вычислено, %: C, 58.11; H, 9.31; N, 18.48.

5-Метил-1-пропил-6,7-тетраметилен-1,2,4-триазепан-3-тион (105l).

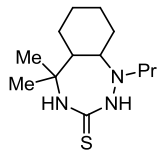


Соединение **105l** (0.437 г, 68%, светло-желтый порошок) в виде вмеси (5*R**,6*R**,7*R**)- и (5*S**,6*R**,7*R**)-изомеров (58:42) было получено из триазепина **94h** (0.526 г, 2.67 ммоль) [смесь (5*R**,5a*R**)- и (5*R**,5a*S**)-изомеров в соотношении 60:40], $NaBH_4$ (0.613 г, 16.18 ммоль) и C_2H_5COOH (12.4 мл, 166.05 ммоль) в ТГФ (11 мл) (20°C, 24 ч) согласно методике, описанной для **105k**. Аналитически чистый образец (0.157 г, белый порошок) [смесь (5*R**,6*R**,7*R**)- и (5*S**,6*R**,7*R**)-изомеров в соотношении 39:61] получают из технического **105l** (0.506 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.41 г), элюируя системой $CHCl_3$-петролейный эфир (от 2:3 до 1:1), с последующей кристаллизацией из MeCN (2 мл).

Т.пл. 161-163°C (разл, MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного (5*R**,6*R**,7*R**)-изомера (48°C): 8.17 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(2)}H$), 6.94 (1H, ушир.с, $N_{(4)}H$), 3.67 (1H, д.д.кв, ^3J = 8.2, ^3J = 6.7, ^3J = 2.4 Гц, 5-H), 2.77-2.85 (1H, м, 7-H, сигналы перекрываются с сигналами NCH_A протона минорного изомера), 2.60-2.75 (2H, м, NCH_2), 1.15-2.01 (11H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, 6-H и $NCH_2C\underline{H}_2CH_3$, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 1.18 (3H, д, ^3J = 6.7 Гц, 5-CH_3), 0.85 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в NPr). Спектр ^{1}H ЯМР минорного (5*S**,6*R**,7*R**)-изомера (48°C): 8.41 (1H, ушир.с, $N_{(2)}H$), 6.75 (1H, ушир.с, $N_{(4)}H$), 4.19 (1H, ушир.кв, ^3J = 7.0 Гц, 5-H), 2.95 (1H, ддд, $^3J_1$ = 7.6, $^3J_2$ + $^3J_3$ = 10.0 Гц, 7-H), 2.80-2.89 (1H, м, H_A в NCH_2), 2.42-2.51 (1H, м, H_B в NCH_2), 1.15-2.01 (11H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, 6-H и $NCH_2C\underline{H}_2CH_3$, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 1.11 (3H, д, ^3J = 7.0 Гц, 5-CH_3), 0.87 (3H, т, ^3J

= 7.2 Гц, CH_3 в NPr). Спектр ^{13}C ЯМР (5*R**,6*R**,7*R**)-изомера (48°C): 183.3 ушир. (C=S), 60.7 (C7), 52.5 (C5), 50.9 (NCH_2), 39.5 (C6), 26.3 (CH_2), 25.71 (CH_2), 23.2 (CH_2), 21.3 (CH_2), 20.1 (CH_2), 19.5 (5-CH_3), 11.2 (CH_3 в NPr). Спектр ^{13}C ЯМР (5*S**,6*R**,7*R**)-изомера (48°C): 180.4 (C=S), 60.0 (C7), 53.8 (C5), 53.5 ушир. (NCH_2), 41.7 ушир. (C6), 24.3 (CH_2), 23.3 (CH_2), 20.40 (CH_2), 20.2 (CH_2), 19.8 ушир. (5-CH_3 и CH_2), 11.0 (CH_3 в NPr). ИК спектр: 3239 (ушир.с), 3157 (ушир.с), 3076 (ушир.ср) (NH), 1559(с), 1516 (с) (тиоамид-II), 1206 (с), 724 (ушир.ср). Найдено, %: C, 59.88; H, 9.58; N, 17.32. $C_{12}H_{23}N_3S$. Вычислено, %: C, 59.71; H, 9.60; N, 17.41.

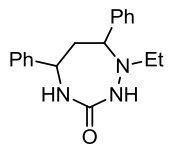
(6*R,7*S**)-5,5-Диметил-1-пропил-6,7-тетраметилен-1,2,4-триазепан-3-тион (105m).**



Соединение **105m** (0.737 г, 96%) было получено из триазепана **104h** (0.643 г, 3.01 ммоль) [смесь (6*R**,7*S**)- и (6*R**,7*R**)-изомеров в соотношении 98:2], $NaBH_3CN$ (0.286 г, 4.55 ммоль), пропаналя (1.051 г, 18.09 ммоль) и AcOH (0.130 мл, 2.27 ммоль в начале, затем 0.130 мл, 2.27 ммоль через 1 ч после начала реакции) в MeOH (22 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **105b** в *Методе B*.

Т.пл. 196-196.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.59 (1H, ушир.с, $N_{(2)}H$), 6.78 (1H, ушир.с, $N_{(4)}H$), 3.05-3.12 (1H, неразрешенный м, полуширина 13.7 Гц, 7-H), 2.88-2.97 (1H, м, H_A в NCH_2), 2.30-2.40 (1H, м, H_B в NCH_2), 1.45 (3H, с, 5-CH_3), 1.19 (3H, с, 5-CH_3), 1.06-2.10 (11H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, $NCH_2C\underline{H}_2CH_3$ и 6-H), 0.84 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 180.2 (C=S), 58.8 (C5), 55.8 ушир. (C7), 52.5 (NCH_2), 44.8 (C6), 29.9 (5-CH_3), 29.6 (5-CH_3), 25.1 (CH_2), 24.9 ушир. (CH_2), 22.4 ушир. (CH_2), 20.4 ушир. (CH_2), 20.3 ($NCH_2\underline{C}H_2CH_3$), 11.7 ($CH_3$ в Pr). ИК спектр: 3242 (ушир.с), 3152 (ушир.с), 3070 (ушир.ср) (NH), 1555 (с), 1512 (с) (тиоамид-II), 1180 (с). Найдено, %: C, 60.98; H, 9.85; N, 16.46. $C_{13}H_{25}N_3S$. Вычислено, %: C, 61.13; H, 9.87; N, 16.45.

(5*R,7*R**)-5,7-Дифенил-1-этил-1,2,4-триазепан-3-он (105n).**

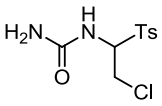


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии триазепина **64a** (0.651 г, 2.45 ммоль) и $NaBH_4$ (0.937 г, 24.76 ммоль) в сухом ТГФ (14 мл) прикапывают AcOH (15.2 мл, 265.58 ммоль) в течение 1 ч 10 мин. Затем охлаждение удаляют и перемешивают полученный раствор при комнатной температуре в течение 24 ч. Жидкости отгоняют в вакууме при 50-60°C (температура бани). К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), нейтрализуют твердым Na_2CO_3 до pH 12 и перемешивают в течение ночи на магнитной мешалке. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **105n** (0.679 г, 94%) в виде смеси *(5R*,7R*)*- и *(5R*,7S*)*-изомеров (98:2). Аналитически чистый образец (0.433 г, один *(5R*,7R*)*-изомер) получают из технического **105n** (0.526 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.85 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 100:0 до 100:1), с последующей кристаллизацией из EtOH (36 мл).

Т.пл. 209.5-210.5°C (мутный расплав, который становится прозрачным при нагревании до 224°C) (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.44-7.49 (2H, м, ArH), 7.17-7.36 (8H, м, ArH), 7.26 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$, сигналы частично перекрываются с сигналами ароматических

протонов), 6.31 (1H, ушир.дд, ^3J = 5.6, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(4)}H$), 4.55 (1H, ддд, ^3J = 6.1, ^3J = 5.6, ^3J = 2.5 Гц, 5-H), 3.38 (1H, дд, ^3J = 9.4, ^3J = 6.3 Гц, 7-H), 2.54 (1H, ддд, ^2J = 14.8, ^3J = 6.3, ^3J = 6.1 Гц, 6-H_{eq}), 2.38 (1H, ддд, ^2J = 14.8, ^3J = 9.4, ^3J = 2.5 Гц, 6-H_{ax}), 2.13-2.33 (2H, м, NCH_2), 0.87 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 161.5 (C=O), 143.8 (C), 140.0 (C), 128.1 (2CH), 127.8 (2CH), 127.1 (CH), 126.7 (2CH), 126.0 (CH), 62.3 (C-7), 52.7 (C5), 46.6 (NCH_2), 38.8 (C6), 12.2 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3309 (ушир.ср), 3258 (ушир.с), 3223 (пл), 3084 (ушир.с) (NH), 3025 (ср) ($CH_{аром}$), 1680 (оч.с) (амид-I), 1602 (сл), 1584 (сл) ($CC_{аром}$), 1517 (с) (амид-II), 1492 (ср) ($CC_{аром}$), 766 (с), 707 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 70.39; H, 7.38; N, 13.67. $C_{18}H_{21}N_3O\cdot0.6H_2O$. Вычислено, %: C, 70.61; H, 7.31; N, 13.72.

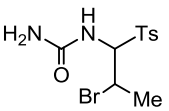
***N*-(1-Тозил-2-хлорэтил)мочевина (106a).**



К перемешиваемому раствору хлорэтаналя (6.094 г, 77.63 ммоль) в H_2O (56 мл) добавляют *n*-толуолсульфиновую кислоту (12.123 г, 77.61 ммоль), перемешивают при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляют мочевину (13.993 г, 233.00 ммоль) и H_2O (50 мл) и продолжают перемешивание в течение 15 ч 45 мин. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **106a** (18.465 г, 86%).

Т.пл. 126-127°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.70-7.75 (2H, м, ArH), 7.41-7.47 (2H, м, ArH), 7.17 (1H, д, ^3J = 10.2 Гц, NH), 5.86 (2H, с, NH_2), 5.26 (1H, ддд, ^3J = 10.2, ^3J = 8.5, ^3J = 3.6 Гц, CHN), 4.10 (1H, дд, ^2J = 11.8, ^3J = 3.6 Гц, CH_A в OCH_2), 3.88 (1H, дд, ^2J = 11.8, ^3J = 8.5 Гц, CH_B в OCH_2), 2.41 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 156.5 (C=O), 144.9 (C), 134.12 (C), 129.8 (2CH), 128.9 (2CH), 70.6 (NCH), 41.2 (CH_2Cl), 21.2 (CH_3). ИК спектр: 3464 (с), 3437 (с), 3358 (с), 3300 (с), 3211 (ср) (NH), 3009 (сл) ($CH_{аром}$), 1668 (с) (амид-I), 1594 (ср) ($CC_{аром}$), 1539 (с) (амид-II), 1493 (сл) ($CC_{аром}$), 1287 (с), 1145 (с) (SO_2). Найдено, %: C, 43.49; H, 4.88; N, 10.32. $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$. Вычислено, %: C, 43.40; H, 4.74; N, 10.12.

***N*-(2-Бром-1-тозилпропил)мочевина (106b)**.

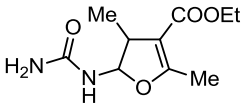


Соединение **106b** (13.860 г, 84%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 67:33 было получено из 2-бромпропаналя (6.779 г, 49.49 ммоль), *n*-толуолсульфиновой кислоты (7.730 г, 49.49 ммоль) и мочевины (8.917 г, 148.48 ммоль) в H_2O (50 мл) (20°C, 16 ч) согласно методике, описанной для **106a**.

Т.пл. 109-109.5°C (разл., ацетон). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.69-7.75 (2H, м, ArH), 7.39-7.45 (2H, м, ArH), 6.93 (1H, д, ^3J = 10.5 Гц, NH), 6.03 (2H, с, NH_2), 5.26 (1H, дд, ^3J = 10.5, ^3J = 2.6 Гц, CHN), 4.89 (1H, д.кв, ^3J = 6.8, ^3J = 2.6 Гц, CHBr), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.63 (3H, д, ^3J = 6.8 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.37 (1H, д, ^3J = 10.9 Гц, NH), 5.84 (2H, с, NH_2), 5.36 (1H, дд, ^3J = 10.9, ^3J = 2.6 Гц, CHN), 5.00 (1H, д.кв, ^3J = 6.9, ^3J = 2.6 Гц, CHBr), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.79 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, CH_3), сигналы ArH перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 156.6 (C=O), 144.5 (C), 135.2 (C), 129.6 (2CH), 128.7 (2CH), 72.6 (NCH), 45.4 (CHBr), 23.9 (CH_3), 21.1 (CH_3 в Ts). Спектр ^{13}C ЯМР

минорного изомера: 156.4 (C=O), 144.8 (C), 134.7 (C), 129.8 (2CH), 128.7 (2CH), 73.9 (NCH), 44.5 (CHBr), 21.1 (CH_3 в Ts), 21.0 (CH_3). ИК спектр: 3473 (с), 3375 (с), 3281 (с), 3198 (ср) (NH), 3060 (сл), 3045 (сл) ($CH_{аром}$), 1698 (ср), 1665 (с) (амид-I), 1588 (ср) ($CC_{аром}$), 1529 (с) (амид-II), 1289 (с), 1156 (с) (SO_2). Найдено, %: C, 39.75; H, 4.87; N, 8.41. $C_{11}H_{15}BrN_2O_3S$. Вычислено, %: C, 39.41; H, 4.51; N, 8.36.

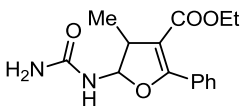
Этил *транс*-2,4-диметил-5-уреидо-4,5-дигидрофуран-3-карбоксилат (*транс*-107a).



К перемешиваемой, охлаждаемой на ледяной бане суспензии NaH (0.402 г, 16.75 ммоль) в сухом MeCN (15 мл) добавляют раствор ацетоуксусного эфира (2.178 г, 16.74 ммоль) в MeCN (9 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Далее добавляют сульфон **106b** (2.550 г, 7.61 ммоль) и MeCN (3 мл) и образовавшуюся реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч 10 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (7 мл), оставляют полученную суспензию при комнатной температуре в течение ночи и затем охлаждают 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают *транс*-**107a** (1.195 г, 69%).

Т.пл. 176.5-177°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР (600.13 МГц): 7.36 (1H, д, ^3J = 9.8 Гц, NH), 5.75 (2H, с, NH_2), 5.49 (1H, дд, ^3J = 9.8, ^3J = 4.6 Гц, 5-H), 4.12 (1H, д.кв, ^2J = 10.9, ^3J = 7.1 Гц, CH_A в OCH_2), 4.07 (1H, д.кв, ^2J = 10.9, ^3J = 7.1 Гц, CH_B в OCH_2), 2.81 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.8, ^3J = 4.6, ^5J = 1.3 Гц, 4-H), 2.12 (3H, д, ^5J = 1.3 Гц, 2-CH_3), 1.21 (3H, т, ^3J = ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt), 1.13 (3H, д, ^3J = 6.8 Гц, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (150.91 МГц): 166.0 (C2), 164.8 (C=O в COOEt), 157.1 (NC=O), 105.8 (C3), 90.53 (C5), 58.8 (OCH_2), 41.6 (C4), 18.6 (4-CH_3), 14.3 (CH_3 в COOEt), 14.3 (2-CH_3). ИК спектр: 3437 (с), 3355 (ср), 3305 (ср), 3208 (с), 3067 (ср) (NH), 1681 (с) (C=O в COOEt), 1651 (с) (амид-I), 1619 (с) (C=C), 1546 (с) (амид-II), 1282 (с), 1213 (с), 1147 (с), 1076 (с) (C-O). Найдено, %: C, 52.71; H, 7.01; N, 12.23. $C_{10}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 52.62; H, 7.07; N, 12.27.

Этил 4-метил-5-уреидо-2-фенил-4,5-дигидрофуран-3-карбоксилат (107b).

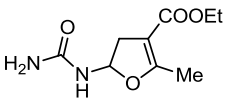


Соединение **107b** (1.313 г, 80%) в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 85:15 было получено из сульфона **106b** (1.891 г, 5.64 ммоль), бензоилуксусного эфира (2.382 г, 12.39 ммоль) и NaH (0.298 г, 12.42 ммоль) в сухом MeCN (20 мл) (7 ч, 20°C) согласно методике, описанной для *транс*-**107a**.

Т.пл. 168.5-169°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР *транс*-изомера (600.13 МГц): 7.63-7.66 (2H, м, ArH), 7.54 (1H, д, ^3J = 9.8 Гц, NH), 7.39-7.48 (3H, м, ArH), 5.79 (2H, с, NH_2), 5.64 (1H, дд, ^3J = 9.8, ^3J = 4.2 Гц, 5-H), 4.01-4.10 (2H, м, OCH_2), 3.03 (1H, д.кв, ^3J = 6.9, ^3J = 4.2 Гц, 4-H), 1.25 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, 4-CH_3), 1.12 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt). Спектр ^{1}H ЯМР *цис*-изомера (600.13 МГц): 7.59-7.62 (2H, м, ArH), 7.09 (1H, д, ^3J = 11.0 Гц, NH), 6.25 (1H, дд, ^3J = 11.0, ^3J = 8.6 Гц, 5-H), 5.95 (2H, с, NH_2), 3.31 (1H, д.кв, ^3J = 8.6, ^3J = 7.1 Гц, 4-H), 1.18 (3H, д, ^3J = 7.1 Гц, 4-CH_3), 1.10 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt), сигналы протонов ArH и OCH_2 перекрываются с сигналами аналогичных протонов *транс*-изомера. Спектр ^{13}C ЯМР *транс*-изомера (150.91 МГц): 164.0 (C=O в COOEt),

162.6 (C2), 157.1 (N-C=O), 130.3 (C), 130.1 (C), 129.01 (2CH), 127.57 (2CH), 106.5 (C3), 89.9 (C5), 59.1 (OCH_2), 43.2 (C4), 18.60 (4-CH_3), 13.96 (CH_3 в COOEt). ИК спектр: 3455 (с), 3343 (с), 3277 (с), 3217 (ср), 3082 (ср) (NH), 1688 (с) (C=O в COOEt), 1667 (с) (амид-I), 1616 (ср) (C=C), 1595 (ср) ($CC_{аром}$), 1553 (с) (амид-II), 1490 (ср) ($CC_{аром}$), 1295 (с), 1266 (с), 1199 (с), 1093 (с) (C-O), 770 (с), 699 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.83; H, 6.13; N, 9.84. $C_{15}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 62.06; H, 6.25; N, 9.65.

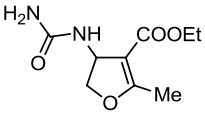
Этил 2-метил-5-уреидо-4,5-дигидрофуран-3-карбоксилат (108).



Смесь дигидрофуранов **108** и **109** (0.628 г, 71%) в соотношении 80:20 была получена из NaH (0.208 г, 8.67 ммоль), ацетоуксусного эфира (1.137 г, 8.74 ммоль) и сульфона **106a** (1.143 г, 4.13 ммоль) в сухом MeCN (15 мл) (20°C, 9 ч) согласно методике, описанной для *транс*-**107a**. Соединение **108** было получено кристаллизацией этой смеси из MeCN.

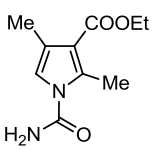
Т.пл. 177.5-178°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.35 (1H, д, ^3J = 9.8 Гц, N-H), 6.00 (1H, ддд, ^3J = 9.8, ^3J = 9.5, ^3J = 6.0 Гц, 5-H), 5.78 (2H, с, NH_2), 4.08 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 3.02 (1H, д.д.кв, ^2J = 15.1, ^3J = 9.5, ^5J = 1.7 Гц, 4-H_A), 2.49 (1H, д.д.кв, ^2J = 15.1, ^3J = 6.0, ^5J = 1.6 Гц, 4-H_B), 2.11 (3H, дд, ^5J = 1.7, ^5J = 1.6 Гц, 2-CH_3), 1.19 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 166.3 (C2), 164.9 (C=O в CO_2Et), 157.0 (NC=O), 100.0 (C3), 84.3 (C5), 58.9 (OCH_2), 34.1 (C4), 14.4 (CH_3 в COOEt), 14.0 (2-CH_3). ИК спектр: 3425 (с), 3317 (с), 3218 (с) (NH), 1683 (с) (C=O в COOEt), 1657 (с) (амид-I), 1613 (с) (C=C), 1558 (с) (амид-II), 1273 (с), 1202 (с), 1130 (с) (C-O). Найдено, %: C, 50.57; H, 6.58; N, 13.21. $C_9H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 50.46; H, 6.59; N, 13.08.

Этил 2-метил-4-уреидо-4,5-дигидрофуран-3-карбоксилат (109).



Спектр ^{1}H ЯМР соединения **109**: 6.17 (1H, д, ^3J = 6.3 Гц, NH), 5.42 (2H, с, NH_2), 4.82 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 8.0, ^3J = 6.3, ^3J = 3.0, ^5J = 1.1 Гц, 4-H), 4.40 (1H, дд, ^2J = 10.1, ^3J = 8.0 Гц, 5-H_A), 4.12 (1H, дд, ^2J = 10.1, ^3J = 3.0 Гц, 5-H_B), 4.09 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 2.18 (3H, д, ^5J = 1.1 Гц, 2-CH_3), 1.20 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в CO_2Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 171.0 (C2), 164.5 (C=O в COOEt), 158.1 (N-C=O), 103.5 (C3), 78.3 (C5), 59.0 (OCH_2), 52.2 (C4), 14.2 (CH_3 в COOEt), 13.1 (2-CH_3).

Этил 1-карбамоил-2,4-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (110a).

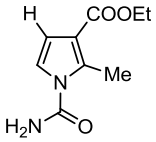


Раствор *транс*-**107a** (0.256 г, 1.12 ммоль) и TsOH·H_2O (0.067 г, 0.35 ммоль) в EtOH (5 мл) кипятят при перемешивании в течение 33 мин, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1 мл), полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **110a** (0.206 г, 87%).

Т.пл. 214-215°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.61 (2H, ушир.с, NH_2), 6.94 (1H, кв, ^4J = 1.2 Гц, 5-H), 4.18 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 2.62 (3H, с, 2-CH_3), 2.10 (3H, д, ^4J = 1.2 Гц, 4-CH_3), 1.27 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 164.9 (C=O в COOEt), 152.1 (NH_2C=O), 137.2 (C2), 119.7 (C4),

117.8 (C5), 114.1 (C3), 59.0 (OCH_2), 14.2 (CH_3 в COOEt), 13.3 (2-CH_3), 12.4 (4-CH_3). ИК спектр: 3433 (с), 3337 (ср), 3243 (ср), 3197 (с) (NH), 1720 (с) (C=O в COOEt), 1672 (с) (амид-I), 1622 (с) (амид-II), 1588 (ср), 1531 (ср) (C=C), 1309 (с), 1257 (с), 1132 (с) (C-O). Найдено, %: C, 57.17; H, 6.61; N, 13.44. $C_{10}H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: C, 57.13; H, 6.71; N, 13.33.

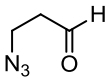
Этил 1-карбамоил-2-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (110b).



Соединение **110b** (0.390 г, 69%) было получено из **108** (0.618 г, 2.88 ммоль) и TsOH·H_2O (0.168 г, 0.88 ммоль) в EtOH (31 мл) (кипячение, 1 ч 20 мин) согласно методике, описанной для **110a**.

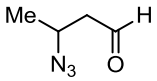
Т.пл. 185-186.5°C (EtOH). Т.пл. лит.[550, 551] 186-187°C (H_2O-EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.76 (2H, ушир.с, NH_2), 7.13 (1H, д, ^3J = 3.4 Гц, 5-H), 7.13 (1H, д, ^3J = 3.4 Гц, 4-H), 4.18 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 2.66 (3H, с, 2-CH_3), 1.25 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 164.2 (C=O в COOEt), 152.1 (NH_2C=O), 137.0 (C2), 119.4 (C5), 114.4 (C3), 110.0 (C4), 59.3 (OCH_2), 14.4 (CH_3 в COOEt), 13.0 (2-CH_3). ИК спектр: 3418 (с), 3342 (ср), 3258 (ср), 3208 (с) (NH), 1741 (с) (C=O в COOEt), 1686 (с) (амид-I), 1628 (с) (амид-II), 1574 (ср), 1519 (ср) (C=C), 1309 (с), 1205 (с) (C-O). Вычислено, %: $C_9H_{12}N_2O_3$: C, 55.10; H, 6.16; N, 14.28. Найдено, %: C, 55.21; H, 6.29; N, 14.43.

3-Азидопропаналь (112a).



К охлаждаемому, перемешиваемому раствору акролеина (17.68 г, 0.315 моль) в AcOH (45 мл) прикапывают раствор NaN_3 (30.75 г, 0.473 моль) в H_2O (115 мл) с такой скоростью, чтобы внутренняя температура реакционной массы не превышала -12°C. После окончания прикапывания охлаждение удаляют, полученную эмульсию перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и экстрагируют эфиром (2 × 100 мл, 3 × 50 мл). Экстракт промывают 7% водным раствором Na_2CO_3 (3 × 50 мл, 2 × 30 мл), H_2O (2 × 50 мл), насыщенным водным раствором NaCl (3 × 50 мл, 2 × 30 мл) и высушивают над Na_2SO_4 в течение ночи при +4°C (прозрачная желтоватая жидкость). Затем сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме и подвергают остаток *быстрой* вакуумной перегонке, собирая основную фракцию в колбу, охлаждаемую в ледяной бане (бесцветная жидкость). Отбор фракции начинают при т.кип. 48°C/20 mmHg и заканчивают при т.кип. 59°C/15 mmHg (в процессе перегонки давление может увеличиваться). Перегнанный **112a** (16.62 г, 53%) крайне неустойчивый и начинает разлагаться уже в колбе приемнике до окончания перегонки, наблюдается медленное выделение газа. 3-Азидопропаналь (**112a**) использовали для трехкомпонентной конденсации немедленно после перегонки. Спектр ^{1}H ЯМР: 9.68 (1H, т, ^3J = 1.2 Гц, CH=O), 3.58 (2H, т, ^3J = 6.2 Гц, CH_2N_3), 2.76 (2H, дт, ^3J = 6.2, ^3J = 1.2 Гц, CH_2C=O); Спектр ^{13}C ЯМР: 201.3 (C=O), 44.2 (CH_2N_3), 42.1 ($\underline{C}H_2C$=O).

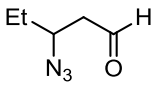
3-Азидобутаналь (112b).



Раствор NaN_3 (16.05 г, 0.247 моль) в H_2O (60 мл) медленно прикапывают к перемешиваемому раствору бут-2-еналя (11.53 г, 0.164 моль) в AcOH (23 мл) при охлаждении на ледяной бане. После завершения прикапывания охлаждение удаляют, полученную эмульсию подогревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 4 ч и экстрагируют эфиром (100 мл, 4 × 50 мл). Экстракт промывают 7% водным раствором Na_2CO_3 (3 × 50 мл, 25 мл), H_2O (3 × 50 мл), насыщенным водным раствором NaCl (3 × 25 мл) и высушивают над Na_2SO_4 в течение ночи при +4°C (прозрачная желтоватая жидкость). Затем сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перегоняют в вакууме и получают **112b** (13.30 г, 72%) в виде бесцветной жидкости, которую немедленно используют в трех компонентной конденсации.

Т.кип. 58-59.5°C/18 mmHg. n_D^{20} 1.4490. Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 9.72 (1H, дд, ^3J = 1.7, ^3J = 1.3 Гц, CH=O), 4.02 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.6, ^3J = 6.6, ^3J = 5.6 Гц, CHN_3), 2.62 (1H, ддд, ^2J = 17.4, ^3J = 7.6, ^3J = 1.7 Гц, H_A в CH_2C=O), 2.52 (1H, ддд, ^2J = 17.4, ^3J = 5.6, ^3J = 1.3 Гц, H_B в CH_2C=O), 1.30 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 199.3 (C=O), 52.1 (CHN_3), 49.4 (CH_2), 19.3 (CH_3). ИК спектр (пленка): 2978 (ср), 2936 (сл), 2905 (сл), 2877 (сл) (CH_2, CH_3), 2836 (ср), 2734 (ср) (H-CO), 2118 (оч.с) (N_3), 1726 (с) (C=O), 1456 (ср) (CH_2, CH_3), 1381 (ср) (CH_3), 1265 (с) (N_3).

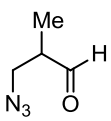
3-Азидопентаналь (112c).



Соединение **112c** было получено из пент-2-еналя (9.569 г, 113.75 ммоль), NaN_3 (18.504 г, 284.55 ммоль), H_2O (60 мл) и AcOH (18 мл) согласно методике, описанной для **112b**. Образовавшуюся эмульсию экстрагируют эфиром (2 × 25 мл, 2 × 20 мл). Экстракт промывают 7% водным раствором Na_2CO_3 (3 × 30 мл, 15 мл), H_2O (2 × 30 мл), насыщенным водным раствором NaCl (3 × 15 мл) и высушивают в течение 1.5 ч над Na_2SO_4 при комнатной температуре (прозрачная желтоватая жидкость). Затем сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перегоняют в вакууме, собирая основную фракцию в колбу приемник, охлажденную на ледяной бане, и получают **112c** (10.292 г, 71%) в виде бесцветной жидкости, которую немедленно используют в трех компонентной конденсации.

Т.кип. 32-35°C/0.1 mmHg. n_D^{20} 1.4506. Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 9.74 (1H, дд, ^3J = 1.6, ^3J = 1.3 Гц, CH=O), 3.79 (1H, дддд, ^3J = 7.6, ^3J = 6.5, ^3J = 6.5, ^3J = 5.4 Гц, CHN_3), 2.60 (1H, ддд, ^2J = 17.5, ^3J = 7.6, ^3J = 1.6 Гц, H_A в CH_2C=O), 2.56 (1H, ддд, ^2J = 17.5, ^3J = 5.4, ^3J = 1.3 Гц, H_B в CH_2C=O), 1.53-1.63 (2H, м, CH_2 в Et), 0.96 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 199.4 (C=O), 58.3 (CHN_3), 47.6 ($\underline{C}H_2CH$=O), 27.4 (CH_2 в Et), 10.2 (CH_3). ИК спектр (пленка): 2972 (ср), 2936 (ср), 2881 (ср) (CH_2, CH_3), 2836 (ср), 2733 (ср) (H-CO), 2102 (оч.с) (N_3), 1726 (с) (C=O), 1463 (ср) (CH_2, CH_3), 1385 (ср) (CH_3), 1269 (с) (N_3).

3-Азидо-2-метилпропаналь (112d).

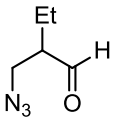


Раствор NaN_3 (11.582 г, 178.10 ммоль) в H_2O (35 мл) медленно прикапывают к перемешиваемому раствору 2-метилпроп-2-еналя (4.993 г, 71.25 ммоль) в AcOH (12 мл)

при охлаждении на ледяной бане. После окончания прикапывания охлаждение удаляют, полученную эмульсию подогревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 3 ч и экстрагируют эфиром (4 × 20 мл). Экстракт промывают 7% водным раствором Na_2CO_3 (3 × 20 мл, 10 мл), H_2O (2 × 30 мл), насыщенным водным раствором NaCl (3 × 15 мл) и высушивают в течение 1.5 ч над Na_2SO_4 при комнатной температуре (прозрачная желтоватая жидкость). Затем сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перегоняют в вакууме, собирая основную фракцию в колбу приемник, охлажденную на ледяной бане, и получают **112d** (4.465 г, 55%) в виде бесцветной жидкости, которую немедленно используют в трехкомпонентной конденсации.

Т.кип. 66-67°C/22 mmHg; т.кип. 34-39°C/1 mmHg. n_D^{20} 1.4514. Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 9.67 (1H, д, ^3J = 0.9 Гц, CH=O), 3.59 (1H, дд, ^2J = 12.5, ^3J = 6.5 Гц, H_A в CH_2N_3), 3.47 (1H, дд, ^2J = 12.5, ^3J = 5.7 Гц, H_B в CH_2N_3), 2.62 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 7.3, ^3J = 6.5, ^3J = 5.7, ^3J = 0.9 Гц, CHC=O), 1.20 (3H, д, ^3J = 7.3 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 202.1 (C=O), 51.1 (CH_2N_3), 45.9 (CH), 11.3 (CH_3). ИК спектр (пленка): 2978 (ср), 2937 (ср), 2878 (ср) (CH_2, CH_3), 2825 (ср), 2728 (ср) (H-CO), 2104 (оч.с) (N_3), 1728 (с) (C=O), 1459 (ср) (CH_2, CH_3), 1375 (сл) (CH_3), 1281 (ср) (N_3).

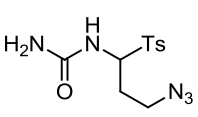
3-Азидо-2-этилпропаналь (112e).



Соединение **112e** было получено из свежеперегнанного 2-этилпроп-2-еналя (8.127 г, 96.61 ммоль), NaN_3 (15.708 г, 241.55 ммоль), H_2O (50 мл) и AcOH (15 мл) согласно методике, описанной для **112d**. Полученную эмульсию экстрагируют эфиром (2 × 25 мл, 2 × 20 мл). Экстракт промывают 7% водным раствором Na_2CO_3 (3 × 35 мл, 2 × 15 мл), H_2O (2 × 35 мл), насыщенным водным раствором NaCl (3 × 15 мл) и высушивают в течение 1.5 ч над Na_2SO_4 при комнатной температуре (прозрачная желтоватая жидкость). Затем сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перегоняют в вакууме, собирая основную фракцию в колбу приемник, охлажденную на ледяной бане, и получают **112e** (6.210 г, 51%) в виде бесцветной жидкости, которую немедленно используют в трехкомпонентной конденсации.

Т.кип. 34-35°C/0.1 mmHg. n_D^{20} 1.4530. Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 9.66 (1H, д, ^3J = 1.5 Гц, CH=O), 3.58 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 7.0 Гц, H_A в CH_2N_3), 3.48 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 5.2 Гц, H_B в CH_2N_3), 2.45 (1H, ддддд, ^3J = 7.0, ^3J = 6.8, ^3J = 6.6, ^3J = 5.2, ^3J = 1.5 Гц, CHC=O), 1.76 (1H, д.д.кв, ^2J = 14.1, ^3J = 7.5, ^3J = 6.8 Гц, H_C в C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 1.59 (1H, д.д.кв, ^2J = 14.1, ^3J = 7.5, ^3J = 6.6 Гц, H_D в C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 0.96 (3H, т, ^3J = 7.5 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 202.3 (C=O), 52.5 (CH), 49.2 (CH_2N_3), 19.7 (CH_2 в Et), 11.0 (CH_3). ИК спектр (пленка): 2970 (ср), 2937 (ср), 2878 (ср) (CH_2, CH_3), 2824 (ср), 2724 (ср) (H-CO), 2104 (оч.с) (N_3), 1727 (с) (C=O), 1460 (ср) (CH_2, CH_3), 1271 (с) (N_3).

***N*-[(3-Азидо-1-тозил)проп-1-ил]мочевина (113a).**

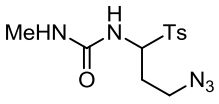


К интенсивно перемешиваемому раствору свежеперегнанного 3-азидопропаналя (**112a**) (12.32 г, 0.124 моль) в H_2O (100 мл) добавляют *п*-толуолсульфиновую кислоту (19.43 г, 0.124 моль) и H_2O (50 мл) и перемешивают при комнатной

температуре в течение 30 мин. К образовавшейся суспензии добавляют мочевину (37.31 г, 0.621 моль) и H_2O (100 мл) и продолжают перемешивание реакционной массы в течение 24 ч. Полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **113a** (30.89 г, 84%).

Т.пл. 108.5-110°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.67-7.72 (2H, м, ArH), 7.39-7.45 (2H, м, ArH), 6.97 (1H, д, ^3J = 10.2 Гц, NH), 5.72 (2H, с, NH_2), 5.01 (1H, ддд, ^3J = 11.1, ^3J = 10.2, ^3J = 3.2 Гц, $CHSO_2$), 3.54 (1H, ддд, ^2J = 12.4, ^3J = 6.5, ^3J = 4.7 Гц, H_A в CH_2N_3), 3.31 (1H, ддд, ^2J = 12.4, ^3J = 9.2, ^3J = 5.8 Гц, H_B в CH_2N_3), 2.19 (1H, дддд, ^2J = 14.0, ^3J = 9.2, ^3J = 6.5, ^3J = 3.2 Гц, H_C в $C\underline{H}_2CH_2N_3$), 2.40 (3H, с, CH_3), 1.76 (1H, дддд, ^2J = 14.0, ^3J = 11.1, ^3J = 5.8, ^3J = 4.7 Гц, H_D в $C\underline{H}_2CH_2N_3$). Спектр ^{13}C ЯМР: 156.6 (C=O), 144.5 (C), 133.9 (C), 129.7 (2CH), 129.0 (2CH), 67.9 ($CHSO_2$), 46.9 (CH_2N_3), 26.6 ($\underline{C}H_2CH_2N_3$), 21.2 (CH_3). ИК спектр: 3463 (ушир.с), 3351 (ушир.с), 3332 (ушир.с) 3195 (ушир.сл) (NH), 3067 (сл), 3056 (сл), 3002 (сл) ($CH_{аром}$), 2162 (ср), 2123 (с), 2107 (с) (N_3), 1667 (оч.с) (амид-I), 1593 (ср) ($CC_{аром}$), 1523 (с) (амид-II), 1283 (с), 1143 (с) (SO_2), 813 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 44.60; H, 5.41; N, 23.38. $C_{11}H_{15}N_5O_3S$. Вычислено, %: C, 44.44; H, 5.09; N, 23.55.

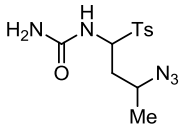
***N*-[(3-Азидо-1-тозил)проп-1-ил]-*N′*-метилмочевина (113b).**



К интенсивно перемешиваемому раствору свежеперегнанного 3-азидопропаналя (**112a**) (16.617 г, 167.70 ммоль) в H_2O (100 мл) добавляют *n*-толуолсульфиновую кислоту (26.199 г, 167.72 ммоль) и H_2O (50 мл). Через 2 мин образовавшееся твердое вещество растирают до получения тонкой суспензии, добавляют H_2O (10 мл) и перемешивают суспензию при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляют *N*-метилмочевину (18.699 г, 252.42 ммоль) и H_2O (50 мл) и перемешивают реакционную массу при комнатной температуре в течение 24 ч. Через 2, 4 и 6 ч после начала реакции осадок растирают до получения тонкой суспензии. Через 3 ч после начала реакции суспензия становится очень густой, но после растирания ожижается и может перемешиваться магнитной мешалкой. После окончания реакции полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **113b** (47.223 г, 90%).

Т.пл. 114.5-115°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.66-7.71 (2H, м, ArH), 7.39-7.45 (2H, м, ArH), 6.88 (1H, д, ^3J = 10.2 Гц, N$\underline{H}$CH), 5.84 (1H, кв, ^3J = 4.7 Гц, N$\underline{H}$Me), 5.04 (1H, ддд, ^3J = 10.2, ^3J = 11.1, ^3J = 3.3 Гц, $CHSO_2$), 3.51 (1H, ддд, ^2J = 12.4, ^3J = 6.7, ^3J = 4.8 Гц, H_A в CH_2N_3), 3.31 (1H, ддд, ^2J = 12.4, ^3J = 9.0, ^3J = 6.0 Гц, H_B в CH_2N_3), 2.41 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.40 (3H, д, ^3J = 4.7 Гц, NCH_3), 2.17 (1H, дддд, ^2J = 13.9, ^3J = 9.0, ^3J = 6.7, ^3J = 3.3 Гц, H_C в $C\underline{H}_2CH_2N_3$), 1.78 (1H, дддд, ^2J = 13.9, ^3J = 11.1, ^3J = 6.0, ^3J = 4.8 Гц, H_D в $C\underline{H}_2CH_2N_3$). Спектр ^{13}C ЯМР: 156.6 (C=O), 144.4 (C), 133.8 (C), 129.5 (2CH), 128.9 (2CH), 68.4 ($CHSO_2$), 46.9 (CH_2N_3), 26.7 ($\underline{C}H_2CH_2N_3$), 26.2 (NCH_3), 21.0 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3373 (с), 3262 (с), 3179 (ср) (NH), 3088 (сл) ($CH_{аром}$), 2110 (с) (N_3), 1657 (с) (амид-I), 1595 (сл) ($CC_{аром}$), 1560 (с) (амид-II), 1494 (сл) ($CC_{аром}$), 1298 (с), 1124 (с) (SO_2), 820 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 46.59; H, 5.65; N, 22.10. $C_{12}H_{17}N_5O_3S$. Вычислено, %: C, 46.29; H, 5.50; N, 22.49.

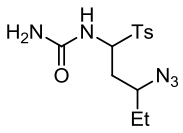
***N*-[(3-Азидо-1-тозил)бут-1-ил]мочевина (113c).**



К раствору свежеперегнанного 3-азидобутаналя (**112b**) (6.588 г, 58.24 ммоль) в 80% водной HCOOH (29 мл) и H_2O (29 мл) добавляют *n*-толуолсульфиновую кислоту (9.099 г, 58.25 ммоль) и H_2O (20 мл), перемешивают в течение 10 мин и добавляют (17.485 г, 291.13 ммоль) и H_2O (9 мл). Образовавшийся маслянистый осадок частично растворяется, и через 5 мин выпадает твердое вещество. В реакционную массу добавляют H_2O (29 мл) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 8 ч. Далее суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, до тех пор, пока запах HCOOH перестает ощущаться, петролейным эфиром, высушивают и получают **113c** (16.758 г, 92%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 55:45. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 60:40.

Т.пл. 119-120°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.67-7.73 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 7.39-7.45 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 7.04 (1H, д, ^3J = 10.2 Гц, NH), 5.71 (2H, ушир.с, NH_2), 5.02 (1H, ддд, ^3J = 10.7, ^3J = 10.2, ^3J = 3.8 Гц, $CHSO_2$, сигнал частично перекрывается с сигналом аналогичного протона минорного изомера), 3.70 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.8, ^3J = 6.5, ^3J = 5.6 Гц, CHN_3), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.10 (1H, ддд, ^2J = 13.8, ^3J = 7.8, ^3J = 3.8 Гц, H_A в $C\underline{H}_2CH$), 1.83 (1H, ддд, ^2J = 13.8, ^3J = 10.7, ^3J = 5.6 Гц, H_B в $C\underline{H}_2CH$), 1.18 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, $C\underline{H}_3CH$). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.67-7.73 (2H, м, ArH), 7.39-7.45 (2H, м, ArH), 6.96 (1H, д, ^3J = 10.2 Гц, NH), 5.73 (2H, ушир.с, NH_2), 5.02 (1H, ддд, ^3J = 11.7, ^3J = 10.2, ^3J = 2.6 Гц, $CHSO_2$), 3.57 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.5, ^3J = 6.5, ^3J = 3.1 Гц, CHN_3), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.00 (1H, ддд, ^2J = 14.0, ^3J = 10.5, ^3J = 2.6 Гц, H_A в $C\underline{H}_2CH$), 1.70 (1H, ддд, ^2J = 14.0, ^3J = 11.7, ^3J = 3.1 Гц, H_B в $C\underline{H}_2CH$), 1.28 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, $C\underline{H}_3CH$). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 156.4 (C=O), 144.51 (C), 133.8 (C), 129.66 (2CH), 129.1 (2CH), 67.6 ($CHSO_2$), 54.5 (CHN_3), 32.9 (CH_2), 21.2 (CH_3 в Ts), 18.4 ($\underline{C}H_3CH$). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 156.6 (C=O), 144.47 (C), 133.9 (C), 129.68 (2CH), 129.0 (2CH), 68.0 ($CHSO_2$), 54.1 (CHN_3), 33.2 (CH_2), 21.2 (CH_3 в Ts), 19.5 ($\underline{C}H_3CH$). ИК спектр: 3452 (с), 3388 (с), 3358 (ушир.сл), 3324 (ушир.ср), 3273 (ср), 3217 (ср) (NH), 2114 (с), 2085 (с) (N_3), 1698 (с), 1668 (с) (амид-I), 1626 (сл), 1598 (сл) ($CC_{аром}$), 1520 (с) (амид-II), 1288 (с), 1144 (с) (SO_2), 816 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 46.36; H, 5.72; N, 22.54. $C_{12}H_{17}N_5O_3S$. Вычислено, %: C, 46.29; H, 5.50; N, 22.49.

***N*-[(3-Азидо-1-тозил)пент-1-ил]мочевина (113d).**

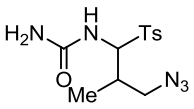


К раствору свежеперегнанного 3-азидопентаналя (**112c**) (7.826 г, 61.56 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляют *n*-толуолсульфиновую кислоту (9.631 г, 61.65 ммоль) и H_2O (15 мл) и перемешивают в течение 5 мин. К полученному раствору добавляют мочевину (18.486 г, 307.79 ммоль) и H_2O (15 мл). Через 5 мин в образовавшийся раствор постепенно добавляют 60 мл воды. После того, как добавлено примерно 10-15% от этого объема, начинает выпадать мелкий осадок. Добавление прекращают, суспензию перемешивают в течение 10-15 мин и добавляют оставшуюся воду. Полученную реакционную массу перемешивают при

комнатной температуре в течение 16 ч и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **113d** (18.488 г, 92%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 58:42. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 55:45.

Т.пл. 117-117.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.68-7.73 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 7.39-7.45 (2H, м, ArH сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 6.96 (1H, д, ^3J = 10.2 Гц, NH), 5.69 (2H, ушир.с, NH_2), 5.06 (1H, ддд, ^3J = 11.7, ^3J = 10.2, ^3J = 2.6 Гц, $CHSO_2$), 3.29-3.38 (1H, м, CHN_3), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.99 (1H, ддд, ^2J = 14.1, ^3J = 10.6, ^3J = 2.6 Гц, H_A в $C\underline{H}_2CH$), 1.75 (1H, ддд, ^2J = 14.1, ^3J = 11.7, ^3J = 2.9 Гц, H_B в $C\underline{H}_2CH$), 1.35-1.67 (2H, м, CH_2 в Et, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 0.94 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.68-7.73 (2H, м, ArH), 7.39-7.45 (2H, м, ArH), 7.01 (1H, д, ^3J = 10.2 Гц, NH), 5.67 (2H, ушир.с, NH_2), 5.04 (1H, ддд, ^3J = 10.2, ^3J = 10.2, ^3J = 4.0 Гц, $CHSO_2$), 3.50-3.58 (1H, м, CHN_3), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.19 (1H, ддд, ^2J = 14.1, ^3J = 7.0, ^3J = 4.0 Гц, H_A в $C\underline{H}_2CH$), 1.80 (1H, ддд, ^2J = 14.1, ^3J = 10.2, ^3J = 6.2 Гц, H_B в $C\underline{H}_2CH$), 1.35-1.67 (2H, м, CH_2 в Et), 0.89 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 156.5 (C=O), 144.36 (C), 133.9 (C), 129.6 (2CH), 128.88 (2CH), 68.0 ($CHSO_2$), 60.2 (CHN_3), 31.0 ($\underline{C}H_2CHN_3$), 27.3 ($\underline{C}H_2CH_3$), 21.1 (CH_3 в Ts), 10.1 ($\underline{C}H_3CH_2$). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 156.3 (C=O), 144.39 (C), 133.8 (C), 129.5 (2CH), 128.93 (2CH), 67.6 ($CHSO_2$), 60.7 (CHN_3), 31.1 ($\underline{C}H_2CHN_3$), 25.9 ($\underline{C}H_2CH_3$), 21.1 (CH_3 в Ts), 9.7 ($\underline{C}H_3CH_2$). ИК спектр: 3455 (с), 3384 (с), 3337 (ушир. ср), 3272 (ср), 3218 (ср) (NH), 3046 (сл) ($CH_{аром}$), 2096 (с) (N_3), 1696 (с), 1665 (с) (амид-I), 1624 (сл), 1598 (сл) ($CC_{аром}$), 1517 (с) (амид-II), 1287 (с), 1142 (с) (SO_2), 817 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 48.12; H, 6.11; N, 21.55. $C_{13}H_{19}N_5O_3S$. Вычислено, %: C, 47.99; H, 5.89; N, 21.52.

***N*-[(3-Азидо-2-метил-1-тозил)проп-1-ил]мочевина (113e).**

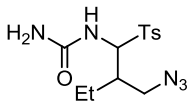


Соединение **113e** (23.870 г, 79%) в виде смеси двух изомеров (82:18) было получено из свежеперегнанного альдегида **112d** (10.953 г, 96.83 ммоль), *n*-толуолсульфиновой кислоты (15.153 г, 97.01 ммоль) и мочевины (29.070 г, 484.02 ммоль) в EtOH (48.5 мл) и H_2O (145.5 мл) (20°C, 19 ч) согласно методике, описанной для **113d**. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 85:15.

Т.пл. 104.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.67-7.73 (2H, м, ArH), 7.38-7.44 (2H, м, ArH), 6.94 (1H, д, ^3J = 10.8 Гц, NHCO), 5.75 (2H, ушир.с, NH_2), 5.10 (1H, дд, ^3J = 10.8, ^3J = 2.7 Гц, $CHSO_2$), 3.34 (1H, дд, ^2J = 12.2, ^3J = 5.8 Гц, H_A в CH_2N_3), 3.15 (1H, дд, ^2J = 12.2, ^3J = 8.3 Гц, H_B в CH_2N_3), 2.56 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 8.3, ^3J = 6.9, ^3J = 5.8, ^3J = 2.7 Гц, $C\underline{H}CH_3$), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.04 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, $C\underline{H}_3CH$). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.67-7.73 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 7.38-7.44 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 6.96 (1H, д, ^3J = 10.8 Гц, NHCO), 5.69 (2H, ушир.с, NH_2), 4.98 (1H, дд, ^3J = 10.8, ^3J = 5.3 Гц, $CHSO_2$), 3.73 (1H, дд, ^2J = 12.3, ^3J = 4.4 Гц, H_A в CH_2N_3), 3.35 (1H, дд, ^2J = 12.3, ^3J = 7.7 Гц, H_B в CH_2N_3), 2.46 (1H,

д.д.д.кв, ^3J = 7.7, ^3J = 6.9, ^3J = 5.3, ^3J = 4.4 Гц, C<u>H</u>CH$_3$), 2.40 (3H, с, CH$_3$ в Ts), 1.10 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, C<u>H</u>$_3$CH). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 156.6 (C=O), 144.3 (C), 135.0 (C), 129.6 (2CH), 128.5 (2CH), 69.8 (CHSO$_2$), 53.7 (CH$_2$N$_3$), 31.8 (<u>C</u>HCH$_3$), 21.0 (CH$_3$ в Ts), 12.2 (<u>C</u>H$_3$CH). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 156.4 (C=O), 144.2 (C), 135.2 (C), 129.4 (2CH), 128.6 (2CH), 71.7 (CHSO$_2$), 53.1 (CH$_2$N$_3$), 33.3 (<u>C</u>HCH$_3$), 21.0 (CH$_3$ в Ts), 15.3 (<u>C</u>H$_3$CH). ИК спектр: 3466 (с), 3375 (с), 3261 (ушир.с), 3197 (ср), 3054 (ср) (NH), 2100 (с) (N$_3$), 1689 (ср), 1660 (с) (амид-I), 1609 (ср), 1592 (сл) (CC$_{аром}$), 1542 (с) (амид-II), 1298 (с), 1149 (с) (SO$_2$), 821 (ср) (CH$_{аром}$). Найдено, %: C, 46.55; H, 5.58; N, 22.51. $C_{12}H_{17}N_5O_3S$. Вычислено, %: C, 46.29; H, 5.50; N, 22.49.

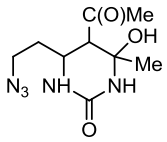
_N_-[(3-Азидо-1-тозил-2-этил)проп-1-ил]мочевина (113f).



Соединение **113f** (12.515 г, 83%) в виде смеси двух изомеров (63:37) было получено из свежеперегнанного альдегида **112e** (5.906 г, 46.45 ммоль), *n*-толуолсульфиновой кислоты (7.269 г, 46.53 ммоль) и мочевины (13.948 г, 232.24 ммоль) в EtOH (23 мл) и H$_2$O (92 мл) (20°C, 18 ч) согласно методике, описанной для **113d**. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 65:35.

Т.пл. 102-102.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.66-7.74 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 7.38-7.44 (2H, м, ArH, , сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 6.90 (1H, д, ^3J = 10.8 Гц, NHCO), 5.76 (2H, ушир.с, NH$_2$), 5.07 (1H, дд, ^3J = 10.8, ^3J = 3.8 Гц, CHSO$_2$), 3.81 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 4.2 Гц, H$_A$ в CH$_2$N$_3$), 3.42 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 7.3 Гц, H$_B$ в CH$_2$N$_3$), 2.39 (3H, с, CH$_3$ в Ts), 2.20-2.35 (1H, м, C<u>H</u>CH$_2$CH$_3$, сигнал перекрывается с сигналом аналогичных протонов минорного изомера), 1.48-1.62 (1H, м, H$_C$ в C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 1.31-1.46 (1H, м, H$_D$ в C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 0.88 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH$_2$C<u>H</u>$_3$). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.66-7.74 (2H, м, ArH), 7.38-7.44 (2H, м, ArH), 6.91 (1H, д, ^3J = 10.8 Гц, NHCO), 5.74 (2H, ушир.с, NH$_2$), 5.11 (1H, дд, ^3J = 10.8, ^3J = 3.4 Гц, CHSO$_2$), 3.66 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 4.4 Гц, H$_A$ в CH$_2$N$_3$), 3.17 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 8.6 Гц, H$_B$ в CH$_2$N$_3$), 2.39 (3H, с, CH$_3$ в Ts), 2.20-2.35 (1H, м, C<u>H</u>CH$_2$CH$_3$), 1.72-1.86 (1H, м, H$_C$ в C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 1.09-1.28 (1H, м, H$_D$ в C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 0.94 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH$_2$C<u>H</u>$_3$). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 156.5 (C=O), 144.30 (C), 135.0 (C), 129.56 (2CH), 128.6 (2CH), 69.86 (CHSO$_2$), 50.87 (CH$_2$N$_3$), 38.66 (<u>C</u>HCH$_2$CH$_3$), 22.1 (CH$_2$ в Et), 21.1 (CH$_3$ в Ts), 10.9 (CH$_3$ в Et). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 156.6 (C=O), 144.26 (C), 135.1 (C), 129.57 (2CH), 128.5 (2CH), 69.94 (NCH), 50.85 (CH$_2$N$_3$), 38.67 (<u>C</u>HCH$_2$CH$_3$), 19.5 (CH$_2$ в Et), 21.1 (CH$_3$ в Ts), 11.3 (CH$_3$ в Et). ИК спектр: 3500 (с), 3392 (с), 3249 (ср), 3189 (ушир.ср), 3041 (ср) (NH), 2105 (с) (N$_3$), 1686 (сл), 1659 (с) (амид-I), 1598 (ср) (CC$_{аром}$), 1552 (с) (амид-II), 1496 (сл) (CC$_{аром}$), 1305 (с), 1142 (с) (SO$_2$), 818 (ср) (CH$_{аром}$). Найдено, %: C, 48.20; H, 5.97; N, 21.62. $C_{13}H_{19}N_5O_3S$. Вычислено, %: C, 47.99; H, 5.89; N, 21.52.

6-(2-Азидоэтил)-5ацетил-4-гидрокси-4-метилгексагидропиримидин-2-он (115a).

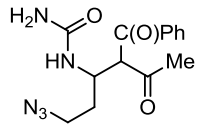


К перемешиваемой, охлажденной на ледяной бане суспензии NaH (0.289 г, 12.04 ммоль) в сухом MeCN (8 мл) добавляют раствор ацетилацетона (1.218 г, 12.17

ммоль) в MeCN (10 мл) в течение 2 мин и полученную смесь перемешивают в течение 25 мин. К образовавшейся суспензии добавляют сульфон **113a** (3.252 г, 10.84 ммоль) и MeCN (3 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 7 ч 45 мин. Далее растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с петролейным эфиром (15 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (9 мл), выдерживают полученную суспензию при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром и высушивают на фильтре в вакуумном эксикаторе над P_2O_5. Фильтр с веществом охлаждают (-10°C), вещество промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 4 мл), высушивают и получают **115a** (1.974 г, 75%) в виде одного (4*R**,5*R**,6*R**)-диастереомера.

Т.пл. 160.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.07 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 6.55 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 5.71 (1H, д, ^4J = 0.7 Гц, OH), 3.92 (1H, ддд, ^3J = 11.7, ^3J = 7.4, ^3J = 2.9 Гц, 6-H), 3.41-3.57 (2H, м, CH_2N_3), 2.45 (1H, дд, ^3J = 11.7, ^4J = 0.7 Гц, 5-H), 2.18 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.40-1.66 (2H, м, $C\underline{H}_2CH_2N_3$), 1.28 (3H, с, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 207.6 (C=O в Ac), 154.5 (C2), 78.0 (C4), 61.0 (C5), 46.4 (CH_2N_3), 45.9 (C6), 32.0 ($\underline{C}H_2CH_2N_3$), 30.4 (CH_3 в Ac), 27.5 (4-CH_3). ИК спектр: 3298 (с), 3266 (с), 3100 (ушир.с) (OH, NH), 2148 (ср), 2108 (с), 2088 (с) (N_3), 1714 (с) (C=O в Ac), 1653 (оч.с) (амид-I), 1501 (с) (амид-II), 1135 (с) (C-O). Найдено, %: C, 45.01; H, 6.26; N, 29.16. $C_9H_{15}N_5O_3$. Вычислено, %: C, 44.81; H, 6.27; N, 29.03.

***N*-[(1-Азидо-4-бензоил-5-оксо)гекс-3-ил)]мочевина (114b).**

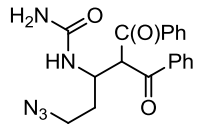


К смеси бензоилацетона (1.083 г, 6.68 ммоль) и NaH (0.158 г, 6.58 ммоль) добавляют сухой MeCN (12 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 26 мин. К образовавшейся суспензии добавляют сульфон **113a** (1.945 г, 6.54 ммоль) и MeCN (6 мл) и продолжают перемешивание в течение 8 ч. Затем отгоняют растворитель в вакууме, к остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2 мл) и петролейный эфир (10 мл) и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром и высушивают на фильтре в вакуумном эксикаторе над P_2O_5. Фильтр с веществом охлаждают (-10°C), вещество промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 5 мл), высушивают и получают **114b** (2.222 г, 79%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 52:48. После двух кристаллизаций из EtOH соотношение изомеров изменилось на 48:52.

Т.пл. 124.5-125.0°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров (48:52): 7.94-8.01 (2H, м, ArH обоих изомеров), 7.63-7.72 (1H, м, ArH обоих изомеров), 7.50-7.60 (2H, м, ArH обоих изомеров), 6.19 (0.52H, д, ^3J = 9.7 Гц, NH главного изомера), 6.05 (0.48H, д, ^3J = 9.6 Гц, NH минорного изомера), 5.65 (1.04H, ушир.с, NH_2 главного изомера), 5.59 (0.96H, ушир.с, NH_2 минорного изомера), 5.20 (0.52H, д, ^3J = 4.9 Гц, C$\underline{H}$C=O главного изомера), 5.04 (0.48H, д, ^3J = 7.7 Гц, C$\underline{H}$C=O минорного изомера), 4.43-4.56 (1H, м, CHN обоих изомеров), 3.22-3.43 (2H, м, CH_2N_3 обоих изомеров), 2.26 (1.56H, с, CH_3 минорного изомера), 2.13 (1.44H, с, CH_3 минорного изомера), 1.56-1.82 (2H, м, $C\underline{H}_2CH_2N_3$ обоих изомеров). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров (48:52): 204.5, 203.7

(C=O в Ac), 197.2, 195.4 (C=O в Bz), 158.2, 158.0 ($CONH_2$), 136.7, 136.2 (C), 133.9, 133.6 (CH), 129.0, 128.8 (2CH), 128.5, 128.2 (2CH), 65.5, 63.3 (<u>C</u>HC=O), 48.1, 47.8 (CH_2N_3), 47.0, 46.6 (CHN), 32.7, 32.5 ($\underline{C}H_2CH_2N_3$), 29.5, 28.7 (CH_3). ИК спектр: 3420 (с), 3404 (с), 3366 (с), 3212 (ушир.с) (NH), 3087 (сл) ($CH_{аром}$), 2151 (ср), 2104 (оч.с) (N_3), 1717 (с), 1708 (с) (C=O), 1662 (с), 1651 (оч.с) (амид-I), 1617 (ср), 1610 (ср), 1595 (ср), 1578 (ср) ($CC_{аром}$), 1542 (с), 1522 (с) (амид-II), 771 (с), 697 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: 55.56; H 5.71; N 23.02. $C_{14}H_{17}N_5O_3$. Вычислено, %: C 55.44; H 5.65; N 23.09.

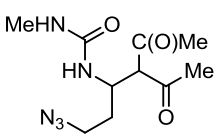
***N*-[(5-Азидо-2-бензоил-1-оксо-1-фенил)пент-3-ил]мочевина (114c).**



К смеси дибензоилметана (1.214 г, 5.41 ммоль) и NaH (0.122 г, 5.07 ммоль) добавляют сухой ТГФ (11 мл), перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 12 мин и в образовавшийся раствор добавляют сульфон **113a** (1.492 г, 5.02 ммоль) и ТГФ (7 мл). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (6 мл) и петролейным эфиром (10 мл) до кристаллизации, полученную суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O и петролейным эфиром. Вещество на фильтре высушивают в вакуумном эксикаторе над P_2O_5, охлаждают (-10°C), промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 5 мл), высушивают и получают **114c** (1.654 г, 90%).

Т.пл. 154.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.93-8.05 (4H, м, ArH), 7.47-7.71 (6H, м, ArH), 6.20 (1H, д, ^3J = 9.4 Гц, NH), 6.08 (1H, д, ^3J = 4.8 Гц, CHC=O), 5.56 (2H, ушир.с, NH_2), 4.46 (1H, дддд, ^3J = 10.1, ^3J = 9.4, ^3J = 4.8, ^3J = 3.9 Гц, CHN), 3.41 (1H, ддд, ^2J = 12.4, ^3J = 7.1, ^3J = 5.2 Гц, H_A в CH_2N_3), 3.30 (1H, ддд, ^2J = 12.4, ^3J = 8.2, ^3J = 6.7 Гц, H_B в CH_2N_3), 1.77-2.00 (2H, м, $C\underline{H}_2CH_2N_3$). Спектр ^{13}C ЯМР: 196.3 (C=O в Bz), 195.6 (C=O в Bz), 158.0 ($CONH_2$), 136.2 (C), 135.7 (C), 133.73 (CH), 133.67 (CH), 129.0 (2CH), 128.9 (2CH), 128.5 (2CH), 128.2 (2CH), 58.4 (<u>C</u>HC=O), 48.1 (CH_2N_3), 47.3 (CHN), 32.3 ($\underline{C}H_2CH_2N_3$). ИК спектр: 3414 (с), 3360 (с), 3197 (ушир.с) (NH), 3060 (сл) ($CH_{аром}$), 2097 (с) (N_3), 1691 (с) (C=O), 1658 (с) (амид-I), 1625 (сл), 1595 (сл), 1578 (сл) ($CC_{аром}$), 1542 (с) (амид-II), 763 (ср), 688 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.41; H, 5.30; N, 19.00. $C_{19}H_{19}N_5O_3$. Вычислено, %: C, 62.46; H, 5.24; N, 19.17.

***N*-[(1-Азидо-4-ацетил-5-оксо)гекс-3-ил]-*N'*-метилмочевина (114d).**

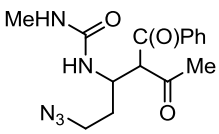


Соединение **114d** (1.167 г, 54%) было получено из ацетилацетона (0.866 г, 8.65 ммоль), NaH (0.203 г, 8.45 ммоль) и сульфона **113b** (2.630 г, 8.45 ммоль) в сухом MeCN (20 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **115a**.

Т.пл. 118-118.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 5.93 (1H, д, ^3J = 9.6 Гц, NH), 5.93 (1H, кв, ^3J = 4.7 Гц, N<u>H</u>CH_3), 4.36 (1H, дддд, ^3J = 9.6, ^3J = 8.0, ^3J = 6.8, ^3J = 5.7 Гц, CHN), 4.14 (1H, д, ^3J = 6.8 Гц, CHC=O), 3.20-3.37 (2H, м, CH_2N_3), 2.51 (3H, д, ^3J = 4.7 Гц, NCH_3), 2.19 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.09 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.53-1.68 (2H, м, $C\underline{H}_2CH_2N_3$). Спектр ^{13}C ЯМР: 204.6 (C=O в Ac), 204.1 (C=O в Ac), 158.0 (CONH), 69.8 (<u>C</u>HC=O), 47.9 (CH_2N_3), 46.4 (CHN), 32.6 ($\underline{C}H_2CH_2N_3$), 30.15 (CH_3 в Ac), 30.08 (CH_3 в Ac), 26.2 (NCH_3). ИК спектр: 3352 (с) (NH), 2105 (с) (N_3), 1722 (с), 1701

(ср) (C=O), 1638 (с) (амид-I), 1566 (с), 1531 (ср) (амид-II). Найдено, %: C, 46.98; H, 6.80; N, 27.12. $C_{10}H_{17}N_5O_3$. Вычислено, %: C, 47.05; H, 6.71; N, 27.43.

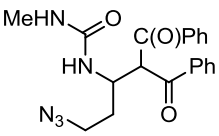
***N*-[(1-Азидо-4-бензоил-5-оксо)гекс-3-ил]-*N′*-метилмочевина (114e).**



Соединение **114e** (1.616 г, 82%) в виде смеси двух изомеров (59:41) было получено из бензоилацетона (1.054 г, 6.50 ммоль), NaH (0.152 г, 6.33 ммоль) и сульфона **113b** (1.934 г, 6.21 ммоль) в сухом MeCN (18 мл) (20°C, 8 ч 15 мин) согласно методике, описанной для **114b**. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 123.5-124°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров 59:41: 7.94-8.01 (2H, м, ArH обоих изомеров), 7.62-7.72 (1H, м, ArH обоих изомеров), 7.50-7.60 (2H, м, ArH обоих изомеров), 6.08 (0.59H, д, ^3J = 9.6 Гц, NH главного изомера), 6.02 (0.59H, кв, ^3J = 4.7 Гц, N<u>H</u>CH_3 главного изомера), 5.97 (0.41H, д, ^3J = 9.5 Гц, NH главного изомера), 5.89 (0.41H, кв, ^3J = 4.6 Гц, N<u>H</u>CH_3 минорного изомера), 5.19 (0.59H, д, ^3J = 5.0 Гц, CHC=O главного изомера), 5.04 (0.41H, д, ^3J = 8.0 Гц, CHC=O минорного изомера), 4.45-4.57 (1H, м, CHN обоих изомеров), 3.21-3.41 (2H, м, CH_2N_3 обоих изомеров), 2.51 (1.23H, д, ^3J = 4.6 Гц, NCH_3 минорного изомера), 2.50 (1.77H, д, ^3J = 4.7 Гц, NCH_3 главного изомера), 2.25 (1.77H, с, CH_3C=O главного изомера), 2.12 (1.23H, с, CH_3C=O минорного изомера), 1.55-1.84 (2H, м, C<u>H</u>$_2$$CH_2N_3$ обоих изомеров). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 204.3 (C=O в Ac), 197.1 (C=O в Bz), 158.1 (CONH), 136.7 (C), 133.6 (CH), 128.8 (2CH), 128.2 (2CH), 63.4 (<u>C</u>HC=O), 48.0 (CH_2N_3), 46.9 (CHN), 32.4 (<u>C</u>$H_2CH_2N_3$), 29.5 (CH_3 в Ac), 26.1 (NCH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 203.5 (C=O в Ac), 195.4 (C=O в Bz), 158.0 (CONH), 136.3 (C), 133.8 (CH), 128.9 (2CH), 128.5 (2CH), 65.6 (<u>C</u>HC=O), 47.7 (CH_2N_3), 47.3 CHN), 32.5 (<u>C</u>$H_2CH_2N_3$), 28.6 (CH_3 в Ac), 26.2 (NCH_3). ИК спектр: 3379 (с), 3303 (ушир.с) (NH), 3064 (сл) ($CH_{аром}$), 2098 (с) (N_3), 1712 (с) (C=O в Ac), 1666 (с) (C=O в Bz), 1626 (с) (амид-I), 1598 (сл) ($CC_{аром}$), 1565 (с) (амид-II), 1508 (сл) ($CC_{аром}$), 771 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 56.88; H, 5.94; N, 22.23. $C_{15}H_{19}N_5O_3$. Вычислено, %: C, 56.77; H, 6.03; N, 22.07.

***N*-[(5-Азидо-2-бензоил-1-оксо-5-фенил)пент-3-ил]-*N′*-метилмочевина (114f).**

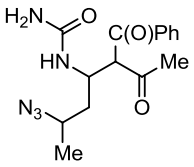


Соединение **114f** (3.375 г, 91%) было получено из дибензоилметана (2.346 г, 10.25 ммоль), NaH (0.234 г, 9.76 ммоль) и сульфона **113b** (3.033 г, 9.74 ммоль) в сухом ТГФ (18 мл) (20°C, 8 ч 5 мин) согласно методике, описанной для **114c**.

Т.пл. 139°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.95-8.03 (4H, м, ArH), 7.61-7.70 (2H, м, ArH), 7.48-7.58 (4H, м, ArH), 6.11 (1H, д, ^3J = 9.0 Гц, NH), 6.09 (1H, д, ^3J = 5.1 Гц, CHC=O), 5.94 (1H, кв, ^3J = 4.7 Гц, N<u>H</u>CH_3), 4.49 (1H, дддд, ^3J = 10.4, ^3J = 9.0, ^3J = 5.1, ^3J = 3.8 Гц, CHN), 3.40 (1H, ддд, ^2J = 12.4, ^3J = 7.3, ^3J = 5.2 Гц, H_A в CH_2N_3), 3.29 (1H, ддд, ^2J = 12.4, ^3J = 8.3, ^3J = 6.6 Гц, H_B в CH_2N_3), 2.44 (3H, д, ^3J = 4.7 Гц, NCH_3), 1.95 (1H, дддд, ^2J = 13.8, ^3J = 10.4, ^3J = 6.6, ^3J = 5.2 Гц, H_C в C<u>H</u>$_2$$CH_2N_3$), 1.81 (1H, дддд, ^2J = 13.8, ^3J = 8.3, ^3J = 7.3, ^3J = 3.8 Гц, H_D в C<u>H</u>$_2$$CH_2N_3$). Спектр ^{13}C ЯМР: 196.3 (C=O в Bz), 195.5 (C=O в Bz), 158.0 ($CONH_2$), 136.1 (C), 135.8 (C), 133.73 (CH), 133.70 (CH), 129.0 (2CH), 128.9 (2CH), 128.4 (2CH), 128.3 (2CH), 58.5 (<u>C</u>HC=O), 48.1 (CH_2N_3), 47.7 (CHN),

32.1 ($\underline{C}H_2CH_2N_3$), 26.1 (NCH_3). ИК спектр: 3421 (ср), 3366 (ср), 3308 (ушир.ср) (NH), 3057 (сл) ($CH_{аром}$), 2097 (с) (N_3), 1692 (с) (C=O), 1664 (с), 1638 (ср) (амид-I), 1592 (сл) ($CC_{аром}$), 1550 (с) (амид-II), 762 (ср), 688 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.44; H, 5.57; N, 18.46. $C_{20}H_{21}N_5O_3$. Вычислено, %: C, 63.31; H, 5.58; N, 18.46.

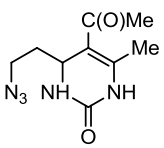
***N*-[(6-Азидо-3-бензоил-2-оксо)гепт-4-ил]мочевина (114g).**



Соединение **114g** (1.399 г, 75%) в виде смеси четырех изомеров (27:28:19:26) было получено из бензоилацетона (0.983 г, 6.06 ммоль), NaH (0.143 г, 5.96 ммоль) и сульфона **113c** (1.839 г, 5.91 ммоль) в сухом MeCN (19 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **114b**. После кристаллизации из AcOEt или MeCN соотношения изомеров изменились на 21:50:10:19 или 42:27:22:9, соответственно.

Т.пл. 131.5-132°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров 42:27:22:9: 7.93-8.01 (2H, м, ArH), 7.62-7.72 (1H, м, ArH), 7.50-7.60 (2H, м, ArH), 6.22 (0.42H, д, ^3J = 9.8 Гц, NH), 6.19 (0.27H, д, ^3J = 9.5 Гц, NH), 6.09 (0.22H, д, ^3J = 9.8 Гц, NH), 6.03 (0.09H, д, ^3J = 9.4 Гц, NH), 5.63 (1.38H, ушир.с, NH_2), 5.59 (0.44H, ушир.с, NH_2), 5.56 (0.18H, ушир.с, NH_2), 5.20 (0.27H, д, ^3J = 4.7 Гц, CHC=O), 5.19 (0.42H, д, ^3J = 4.9 Гц, CHC=O), 5.03 (0.22H, д, ^3J = 7.8 Гц, CHC=O), 5.01 (0.09H, д, ^3J = 7.6 Гц, CHC=O), 4.47-4.60 (1H, м, CHN), 3.45-3.60 (1H, м, CHN_3), 2.27 (2.07H, с, CH_3 в Ac), 2.13 (0.27H, с, CH_3 в Ac), 2.12 (0.66H, с, CH_3 в Ac), 1.35-1.84 (2H, м, CH_2), 1.23 (0.66H, д, ^3J = 6.4 Гц, CH_3), 1.21 (2.07H, д, $^3J \approx$ 6.5 Гц, CH_3), 1.18 (0.27H, д, $^3J \approx$ 6.5 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров 42:27:22:9 (указаны сигналы только трех изомеров; сигналы изомера с содержанием 42% подчеркнуты): 204.6, 204.4, 203.7 (C=O в Ac), 197.31, 197.27, 195.4 (C=O в Bz), 158.2, 158.0, 157.9 ($CONH_2$), 136.74, 136.68, 136.2 (C), 133.9, 133.63, 133.59 (CH), 128.9, 128.84, 128.81 (2CH), 128.6, 128.25, 128.22 (2CH), 65.7, 63.5, 63.3 (CHC=O), 55.2, 55.0, 54.6 (CHN_3), 46.6, 46.5, 46.1 (CHN), 39.7, 39.4 (CH_2), 29.59, 29.55, 28.7 (CH_3 в Ac), 19.8, 18.5, 18.4 (CH_3). ИК спектр: 3411 (с), 3374 (ср), 3203 (ушир.с) (NH), 3086 (сл), 3060 (сл) ($CH_{аром}$), 2111 (с) (N_3), 1712 (с) (C=O в Ac), 1667 (пл), 1654 (с) (C=O в Bz и амид-I), 1622 (сл), 1596 (сл), 1579 (сл) ($CC_{аром}$), 1534 (пл), 1523 (с) (амид-II), 766 (ср), 690 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 56.94; H, 6.22; N, 21.77. $C_{15}H_{19}N_5O_3$. Вычислено, %: C, 56.77; H, 6.03; N, 22.07.

4-(2-Азидоэтил)-5-ацетил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (116a).



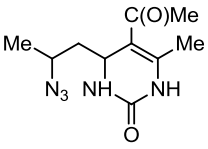
Метод A: Раствор соединения **115a** (1.737 г, 7.20 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.263 г, 1.38 ммоль) в EtOH (20 мл) кипятят при перемешивании в течение 1 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 мл) и петролейным эфиром (10 мл) до кристаллизации и охлаждают полученную суспензию до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, холодным (-10°C) эфиром (2 × 5 мл), высушивают и получают **116a** (1.231 г, 77%).

Метод B: К перемешиваемой, охлажденной на ледяной бане суспензии NaH (0.337 г, 14.04 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляют раствор ацетилацетона (1.437 г, 14.35 ммоль) в ТГФ (10 мл) в

течение 2 мин и полученную смесь перемешивают в течение 25 мин. К образовавшемуся раствору добавляют сульфон **113a** (4.129 г, 13.88 ммоль) и ТГФ (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 7 ч 45 мин. К полученной суспензии добавляют $TsOH \cdot H_2O$ (3.481 г, 18.30 ммоль) и кипятят при перемешивании в течение 1 ч 40 мин. В течение 30 мин после начала кипения происходит сильное вспенивание реакционной массы, поэтому реакционную массу время от времени встряхивают, затем сильное пенообразование прекращается. После окончания реакции растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с петролейным эфиром (3 × 15 мл), добавляют петролейный эфир (15 мл), $NaHCO_3$ (1.500 г, 17.85 ммоль) и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), растирают до кристаллизации, выдерживают полученную суспензию при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром и высушивают на фильтре в вакуумном эксикаторе над P_2O_5. Фильтр с веществом охлаждают (-10°C), вещество промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 4 мл), высушивают и получают **116a** (1.879 г, 61%).

Т.пл. 150.0-150.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.05 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.55 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.9, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 4.20 (1H, ддд, ^3J = 7.8, ^3J = 4.1, ^3J = 3.9 Гц, 4-H), 3.30-3.44 (2H, м, CH_2N_3), 2.21 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.19 (3H, с, 6-CH_3), 1.49-1.67 (2H, м, $C\underline{H}_2CH_2N_3$). Спектр ^{13}C ЯМР: 193.9 (C=O в Ac), 152.6 (C2), 148.1 (C6), 110.0 (C5), 47.9 (C4), 46.6 (CH_2N_3), 35.1 ($\underline{C}H_2CH_2N_3$), 30.3 (CH_3 в Ac), 18.9 (6-CH_3). ИК спектр: 3364 (сл), 3230 (с), 3113 (с) (NH), 2172 (ср), 2122 (ср), 2095 (с) (N_3), 1713 (оч.с) (амид-I), 1669 (с) (C=O), 1598 (с) (C=C). Найдено, %: C, 48.40; H, 5.86; N, 31.47. $C_9H_{13}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 48.42; H, 5.87; N, 31.37.

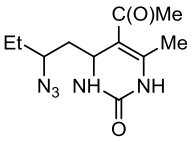
4-(2-Азидопроп-1-ил)-5-ацетил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (116b).



Соединение **116b** (1.267 г, 47%) в виде смеси двух изомеров (86:14) было получено из ацетилацетона (1.193 г, 11.91 ммоль), NaH (0.279 г, 11.61 ммоль) и сульфона **113c** (3.569 г, 11.46 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) (20°C, 8 ч), затем $TsOH \cdot H_2O$ (2.875 г, 15.12 ммоль) (кипячение, 1 ч 55 мин) согласно методике, описанной для **116a** в *Методе B*. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 97:3.

Т.пл. 191-192°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 9.04 (1H, д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(1)}H$), 7.67 (1H, дд, ^3J = 4.1, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(3)}H$), 4.23 (1H, ддд, ^3J = 9.8, ^3J = 4.1, ^3J = 2.7 Гц, 4-H), 3.73 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.8, ^3J = 6.5, ^3J = 2.9 Гц, CHN_3), 2.18 (6H, с, 6-CH_3 и CH_3 в Ac), 1.51 (1H, ддд, ^2J = 14.1, ^3J = 9.8, ^3J = 2.9 Гц, CH_A в CH_2), 1.31 (1H, ддд, ^2J = 14.1, ^3J = 10.8, ^3J = 2.7 Гц, CH_B в CH_2), 1.23 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, $C\underline{H}_3CHN_3$). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 9.08 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 7.48 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 3.50-3.62 (1H, м, CHN_3), 1.62-1.71 (1H, м, CH_A в CH_2), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 193.7 (C=O в Ac), 152.6 (C2), 148.0 (C6), 110.3 (C5), 53.3 (CHN_3), 47.6 (C4), 42.4 (CH_2), 30.1 (CH_3 в Ac), 19.6 (CH_3), 18.9 (6-CH_3). ИК спектр: 3230 (ушир.с), 3188 (пл), 3111 (ушир.с) (NH), 2110 (с), 2078 (ср) (N_3), 1713 (оч.с) (амид-I), 1675 (с) (C=O), 1606 (с) (C=C). Найдено, %: C, 50.74; H, 6.31; N, 29.42. $C_{10}H_{15}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 50.62; H, 6.37; N, 29.52.

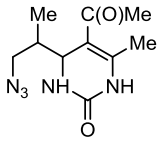
4-(2-Азидобут-1-ил)-5-ацетил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (116c).



Соединение **116c** (1.496 г, 74%) в виде смеси двух изомеров (65:35) было получено из ацетилацетона (0.853 г, 8.52 ммоль), NaH (0.197 г, 8.22 ммоль) и сульфона **113d** (2.628 г, 8.08 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) (20°C, 8 ч), затем $TsOH \cdot H_2O$ (2.038 г, 10.71 ммоль) (кипячение, 1 ч 55 мин) согласно методике, описанной для **116a** в *Методе B*. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменилось на 80:20.

Т.пл. 172-173°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров (80:20): 9.05 (0.2H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$ минорного изомера), 9.02 (0.8H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$ главного изомера), 7.66 (0.8H, дд, ^3J = 4.0, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$ главного изомера), 7.45 (0.2H, дд, ^3J = 3.9, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$ минорного изомера), 4.25 (0.8H, ддд, ^3J = 9.8, ^3J = 4.0, ^3J = 2.7 Гц, 4-H главного изомера), 4.18-4.24 (0.2H, м, 4-H минорного изомера, сигнал частично перекрывается с сигналом 4-H главного изомера), 3.48-3.57 (0.8H, м, CHN_3 главного изомера), 3.34-3.42 (0.2H, м, CHN_3 минорного изомера), 2.23 и 2.21 (0.6H и 0.6H, два с, 6-CH_3 и $COCH_3$ минорного изомера), 2.190 и 2.186 (2.4H и 2.4H, два с, 6-CH_3 и $COCH_3$ главного изомера), 1.36-1.72 (3.2H, м, CH_A в фрагменте CH_2CHN_3 и $C\underline{H}_2CH_3$ главного изомера, $C\underline{H}_2CHC\underline{H}_2$ минорного изомера), 1.30 (0.8H, ддд, ^2J = 14.1, ^3J = 10.8, ^3J = 2.7 Гц, CH_B в фрагменте CH_2CHN_3 главного изомера), 0.92 (0.6H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 минорного изомера), 0.91 (2.4H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 главного изомера). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 193.7 (C=O в Ac), 152.5 (C2), 147.9 (C6), 110.3 (C5), 59.2 (CHN_3), 47.7 (C4), 40.1 (CH_2), 30.0 (CH_3 в Ac), 27.4 (CH_2 в Et), 18.8 (6-CH_3), 10.1 (CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 193.8 (C=O в Ac), 152.6 (C2), 148.0 (C6), 110.6 (C5), 59.9 (CHN_3), 47.8 (C4), 39.9 (CH_2), 30.4 (CH_3 в Ac), 26.4 (CH_2 в Et), 19.0 (6-CH_3), 9.8 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3353 (ср), 3236 (ушир.с), 3117 (ушир.с) (NH), 2103 (оч.с) (N_3), 1711 (оч.с) (амид-I), 1675 (с) (C=O), 1607 (с) (C=C). Найдено, %: C, 52.79; H, 6.82; N, 27.81. $C_{11}H_{17}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 52.58; H, 6.82; N, 27.87.

4-(1-Азидопроп-2-ил)-5-ацетил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (116d).

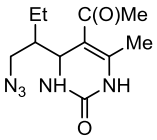


Соединение **116d** (1.110 г, 63%) в виде смеси двух изомеров (56:44) было получено из ацетилацетона (0.789 г, 7.88 ммоль), NaH (0.181 г, 7.52 ммоль) и сульфона **113e** (2.307 г, 7.41 ммоль) в ТГФ (20 мл) (20°C, 8 ч), затем $TsOH \cdot H_2O$ (1.866 г, 9.81 ммоль) (кипячение, 1 ч 55 мин) согласно методике, описанной для **116a** в *Методе B*. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 60:40.

Т.пл. 162-165°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.95 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.40 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.8, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 4.31 (1H, дд, ^3J = 3.8, ^3J = 2.7 Гц, 4-H), 3.35 (1H, дд, ^2J = 12.3, ^3J = 8.6 Гц, CH_A в CH_2N_3), 3.23 (1H, дд, ^2J = 12.3, ^3J = 6.6 Гц, CH_B в CH_2N_3), 2.21 и 2.19 (3H и 3H, два с, 6-CH_3 и CH_3 в Ac), 1.58-1.79 (1H, м, $C\underline{H}CH_3$, сигнал перекрывается с сигналом аналогичного протона минорного изомера), 0.75 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, $CHC\underline{H}_3$). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 9.02 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.53 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.8, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.17 (1H, дд, ^3J = 5.0, ^3J = 3.8 Гц, 4-H), 3.38 (1H, дд, ^2J = 12.2, ^3J = 4.9 Гц, CH_A в CH_2N_3), 3.10 (1H, дд, ^2J = 12.2, ^3J = 7.9 Гц, CH_B в CH_2N_3), 2.24 и 2.21 (3H и 3H, два с, 6-CH_3 и CH_3 в Ac), 1.58-1.79 (1H, м, $C\underline{H}CH_3$), 0.86 (3H, д, ^3J = 7.0 Гц, $CHC\underline{H}_3$). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера:

194.3 (C=O в Ac), 152.9 (C2), 148.3 (C6), 108.3 (C5), 52.8 (CH_2N_3), 51.6 (C4), 39.74 ($\underline{C}HCH_3$), 30.2 (CH_3 в Ac), 18.9 (6-CH_3), 11.0 ($\underline{C}H_3CH$). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 194.4 (C=O в Ac), 152.7 (C2), 148.1 (C6), 108.9 (C5), 52.9 (C4), 52.6 (CH_2N_3), 39.66 ($\underline{C}HCH_3$), 30.5 (CH_3 в Ac), 19.0 (6-CH_3), 14.1 ($\underline{C}H_3CH$). ИК спектр: 3276 (ушир.оч.с), 3123 (ушир.с) (NH), 2095 (оч.с) (N_3), 1704 (оч.с) (амид-I), 1603 (оч.с) (C=O, C=C). Найдено, %: C, 50.78; H, 6.38; N, 29.57. $C_{10}H_{15}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 50.62; H, 6.37; N, 29.52.

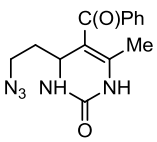
4-(1-Азидобут-2-ил)-5-ацетил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (116e).



Соединение **116e** (2.240 г, 76%) в виде смеси двух изомеров (69:31) было получено из ацетилацетона (1.203 г, 12.01 ммоль), NaH (0.282 г, 11.77 ммоль) и сульфона **113f** (3.793 г, 11.66 ммоль) в ТГФ (25 мл) (20°C, 8 ч), затем $TsOH \cdot H_2O$ (2.914 г, 15.32 ммоль) (кипячение, 1 ч 50 мин) согласно методике, описанной для **116a** в *Методе B*. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменилось на 73:27.

Т.пл. 144-145°C (разл., EtOH). Спектр ^1H ЯМР главного изомера: 8.97 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.45 (1H, ушир.дд, ^3J = 4.1, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.32 (1H, дд, ^3J = 4.1, ^3J = 3.6 Гц, 4-H), 3.41 (1H, дд, ^2J = 12.5, ^3J = 4.5 Гц, CH_A в CH_2N_3), 3.20 (1H, дд, ^2J = 12.5, ^3J = 6.3 Гц, CH_B в CH_2N_3), 2.23 и 2.21 (3H и 3H, два с, 6-CH_3 и CH_3 в Ac), 1.28-1.47 (3H, м, $C\underline{H}C\underline{H}_2CH_3$, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 0.89 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^1H ЯМР минорного изомера: 8.92 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.40 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.8, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.38 (1H, дд, ^3J = 3.8, ^3J = 2.8 Гц, 4-H), 3.41 (1H, дд, ^2J = 12.5, ^3J = 5.1 Гц, CH_A в CH_2N_3), 3.36 (1H, дд, ^2J = 12.5, ^3J = 8.6 Гц, CH_B в CH_2N_3), 2.21 и 2.18 (3H и 3H, два с, 6-CH_3 и CH_3 в Ac), 1.28-1.47 (2H, м, CH_2 в Et), 1.00-1.11 (1H, м, $C\underline{H}$Et), 0.84 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 194.2 (C=O в Ac), 152.6 (C2), 148.3 (C6), 108.9 (C5), 50.9 (C4), 50.5 (CH_2N_3), 45.8 ($\underline{C}$H-Et), 30.5 (CH_3 в Ac), 20.5 (CH_2 в Et), 19.0 (6-CH_3), 11.4 (CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 194.4 (C=O в Ac), 152.7 (C2), 148.1 (C6), 108.5 (C5), 51.3 (C4), 50.1 (CH_2N_3), 46.3 ($\underline{C}$H-Et), 30.1 (CH_3 в Ac), 18.3 (CH_2 в Et), 18.9 (6-CH_3), 11.6 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3350 (ср), 3230 (ушир.с), 3111 (ушир.с) (NH), 2098 (оч.с) (N_3), 1708 (оч.с) (амид-I), 1675 (с) (C=O), 1606 (с) (C=C). Найдено, %: C, 52.62; H, 6.84; N, 27.88. $C_{11}H_{17}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 52.58; H, 6.82; N, 27.87.

4-(2-Азидоэтил)-5-бензоил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (116f).

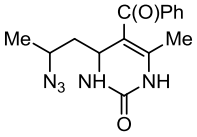


Соединение **116f** (0.700 г, 89%) в виде желтоватого порошка было получено из мочевины **114b** (0.835 г, 2.75 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.109 г, 0.57 ммоль) в EtOH (13 мл) (кипячение, 1 ч) согласно методике, описанной для **116a** в *Методе A*.

Т.пл. 186.0-186.5°C (разл., EtOH). Спектр ^1H ЯМР: 9.10 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.43-7.59 (6H, м, ArH и $N_{(3)}H$), 4.25 (1H, дт, ^3J = 6.0, ^3J = 3.7 Гц, 4-H), 3.31-3.44 (2H, м, CH_2N_3), 1.68 (2H, ддд, ^3J = 7.2, ^3J = 6.6, ^3J = 6.0 Гц, $C\underline{H}_2CH_2N_3$), 1.61 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 194.2 (C=O в Bz), 152.5 (C2), 146.7 (C6), 141.1 (C), 131.3 (CH), 128.6 (2CH), 127.8 (2CH), 108.0 (C5), 49.1 (C4), 46.5 (CH_2N_3), 35.3 (CH_2), 18.6 (6-CH_3). ИК спектр: 3291 (ушир.оч.с), 3175

(ушир.ср) (NH), 3056 (сл) ($CH_{аром}$), 2100 (пл), 2086 (с) (N_3), 1710 (с) (амид-I), 1678 (оч.с), 1653 (ср) (C=O), 1601 (с), 1591 (с), 1572 (с) (C=C, $CC_{аром}$), 743 (с), 712 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 58.89; H, 5.57; N, 23.95. $C_{14}H_{15}N_5O_2 \cdot 0.07C_2H_5OH$. Вычислено, %: C, 58.86; H, 5.39; N, 24.27.

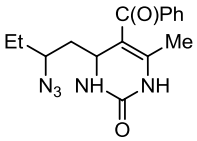
4-(2-Азидопроп-1-ил)-5-бензоил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (116g).



Соединение **116g** (1.410 г, 88%) в виде смеси двух изомеров (55:45) было получено из мочевины **114g** (1.683 г, 5.30 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.207 г, 1.09 ммоль) в EtOH (15 мл) (кипячение, 45 мин) согласно методике, описанной для **116a** в *Методе А*. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 168.5-171°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 9.08 (1H, ушир.д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.70 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.8, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 7.43-7.59 (5H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ArH и $N_{(3)}H$ протонов минорного изомера), 4.25 (1H, ддд, ^3J = 9.7, ^3J = 3.8, ^3J = 3.1 Гц, 4-H), 3.71 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.4, ^3J = 6.5, ^3J = 3.2 Гц, CHN_3), 1.60 (3H, с, 6-CH_3), 1.51-1.72 (1H, м, CH_A в CH_2, сигнал перекрывается с сигналами CH_2 минорного изомера), 1.43 (1H, ддд, ^2J = 14.1, ^3J = 10.4, ^3J = 3.2 Гц, CH_B в CH_2), 1.21 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, $C\underline{H}_3CHN_3$). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 9.14 (1H, ушир.д, $^4J \approx$ 1.6 Гц, $N_{(1)}H$), 7.43-7.59 (6H, м, ArH и $N_{(3)}H$), 4.20 (1H, ддд, ^3J = 7.5, ^3J = 5.1, ^3J = 3.8 Гц, 4-H), 3.56 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.8, ^3J = 6.8, ^3J = 6.5 Гц, CHN_3), 1.66 (3H, с, 6-CH_3), 1.51-1.72 (2H, м, CH_2), 1.16 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, $C\underline{H}_3CHN_3$). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 194.1 (C=O в Bz), 152.56 (C2), 146.6 (C6), 141.1 (C), 131.28 (CH), 128.54 (2CH), 127.7 (2CH), 109.5 (C5), 53.2 (CHN_3), 48.8 (C4), 42.6 (CH_2), 19.5 ($\underline{C}H_3CHN_3$), 18.6 (6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 194.2 (C=O в Bz), 152.63 (C2), 146.8 (C6), 140.9 (C), 131.33 (CH), 128.52 (2CH), 127.7 (2CH), 109.3 (C5), 53.8 (CHN_3), 49.0 (C4), 42.6 (CH_2), 19.0 ($\underline{C}H_3CHN_3$), 18.4 (6-CH_3). ИК спектр: 3255 (пл), 3235 (ушир.с), 3114 (ушир.с) (NH), 3026 (сл) ($CH_{аром}$), 2113 (с), 2091 (ср), (N_3), 1704 (оч.с) (амид-I), 1649 (ср), 1625 (с) (C=O, C=C), 1594 (ср), 1573 (сл) ($CC_{аром}$), 739 (ср), 702 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 60.24; H, 5.66; N, 23.35. $C_{15}H_{17}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 60.19; H, 5.72; N, 23.40.

4-(2-Азидобут-1-ил)-5-бензоил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (116h).

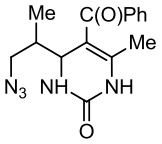


Соединение **116h** (2.290 г, 82%) в виде смеси двух изомеров (55:45) было получено из бензоилацетона (1.476 г, 9.10 ммоль), NaH (0.215 г, 8.94 ммоль) и сульфона **113d** (2.893 г, 8.89 ммоль) в сухом ТГФ (22 мл) (20°C, 8 ч), затем $TsOH \cdot H_2O$ (2.214 г, 11.64 ммоль) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **116a** в *Методе В*. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 164-165.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 9.10 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.73 (1H, дд, ^3J = 3.8, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.42-7.59 (5H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ArH и $N_{(3)}H$ минорного изомера), 4.27 (1H, ддд, ^3J = 9.6, ^3J = 3.8, ^3J = 2.8 Гц, 4-H), 3.46-3.55 (1H, м, CHN_3), 1.61 (3H, с, 6-CH_3), 1.33-1.67 (4H, м, $C\underline{H}_2CHC\underline{H}_2$, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 0.90 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 9.15 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.42-7.59 (6H, м, ArH и $N_{(3)}H$),

4.22 (1H, ддд, ^3J = 6.4, ^3J = 6.4, ^3J = 3.8 Гц, 4-H), 3.35-3.43 (1H, м, CHN_3), 1.65 (3H, с, 6-CH_3), 1.33-1.67 (4H, м, C$\underline{H}_2$CHC$\underline{H}_2$), 0.87 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 194.1 (C=O в Bz), 152.6 (C2), 146.7 (C6), 141.2 (C), 131.3 (CH), 128.6 (2CH), 127.75 (2CH), 109.5 (C5), 59.1 (CHN_3), 48.9 (C4), 40.3 (CH_2), 27.4 (CH_2 в Et), 18.6 (6-CH_3), 10.2 (CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 194.2 (C=O в Bz), 152.7 (C2), 146.9 (C6), 141.0 (C), 131.4 (CH), 128.6 (2CH), 127.77 (2CH), 109.3 (C5), 59.8 (CHN_3), 49.1 (C4), 40.2 (CH_2), 26.5 (CH_2 в Et), 18.5 (6-CH_3), 9.8 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3236 (ушир.с), 3100 (ушир.с) (NH), 3030 (сл) ($CH_{аром}$), 2100 (с) (N_3), 1701 (оч.с) (амид-I), 1650 (с), 1629 (с) (C=O, C=C), 1599 (ср), 1577 (сл) ($CC_{аром}$), 738 (ср), 703 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.04; H, 6.03; N, 22.34. $C_{16}H_{19}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 61.33; H, 6.11; N, 22.35.

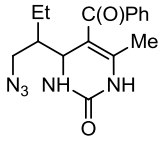
4-(1-Азидопроп-2-ил)-5-бензоил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (116i).



Соединение **116i** (0.991 г, 79%) в виде смеси двух изомеров (50:50) было получено из бензоилацетона (0.727 г, 4.48 ммоль), NaH (0.104 г, 4.33 ммоль) и сульфона **113e** (1.312 г, 4.21 ммоль) в ТГФ (18 мл) (20°C, 8 ч), затем $TsOH \cdot H_2O$ (1.076 г, 5.66 ммоль) (кипячение, 1 ч 35 мин) согласно методике, описанной для **116a** в *Методе B*. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 51:49.

Т.пл. 177.5-178.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР первого изомера (49%): 8.94 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.44-7.61 (5H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ArH и $N_{(3)}H$ второго изомера), 7.40 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.6, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 4.39 (1H, дд, ^3J = 3.6, ^3J = 3.0 Гц, 4-H), 3.32 (1H, дд, ^2J = 12.4, ^3J = 8.1 Гц, CH_A в CH_2N_3), 3.22 (1H, дд, ^2J = 12.4, ^3J = 6.6 Гц, CH_B в CH_2N_3), 1.65 (3H, с, 6-CH_3), 1.62-1.85 (1H, м, C$\underline{H}$CH_3, сигнал перекрывается с сигналом аналогичного протона второго изомера и сигналом 6-Me обоих изомеров), 0.84 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, CHC$\underline{H}_3$). Спектр ^{1}H ЯМР второго изомера (51%): 9.02 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.44-7.61 (6H, м, ArH и $N_{(3)}H$), 4.23 (1H, дд, ^3J = 4.9, ^3J = 3.9 Гц, 4-H), 3.37 (1H, дд, ^2J = 12.3, ^3J = 5.1 Гц, CH_A в CH_2N_3), 3.13 (1H, дд, ^2J = 12.3, ^3J = 7.5 Гц, CH_B в CH_2N_3), 1.69 (3H, с, 6-CH_3), 1.62-1.85 (1H, м, C$\underline{H}$CH_3), 0.86 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, CHC$\underline{H}_3$). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров (49:51): 194.6, 194.6 (C=O в Bz), 152.9, 152.8 (C2), 146.3, 146.1 (C6), 140.9, 140.6 (C), 131.50, 131.45 (CH), 128.6, 128.6 (2CH), 127.9, 127.8 (2CH), 107.59, 107.55 (C5), 54.0, 52.9 (C4), 52.59, 52.56 (CH_2N_3), 40.3, 39.8 (C$\underline{H}$CH_3), 18.24, 18.17 (6-CH_3), 13.7, 11.3 (C$\underline{H}_3$CH). ИК спектр: 3228 (ушир.с), 3104 (ушир.с) (NH), 2102 (с) (N_3), 1702 (оч.с) (амид-I), 1648 (ср), 1628 (с) (C=C, C=O), 1595 (сл), 1578 (сл) ($CC_{аром}$), 739 (ср), 704 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 60.12; H, 5.83; N, 23.29. $C_{15}H_{17}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 60.19; H, 5.72; N, 23.40.

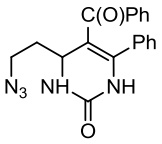
4-(1-Азидобут-2-ил)-5-бензоил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (116j).



Соединение **116j** (1.927 г, 73%) в виде смеси двух изомеров (67:33) было получено из бензоилацетона (1.394 г, 8.59 ммоль), NaH (0.203 г, 8.45 ммоль) и сульфона **113f** (2.733 г, 8.40 ммоль) в ТГФ (25 мл) (20°C, 8 ч), затем $TsOH \cdot H_2O$ (2.092 г, 10.99 ммоль) (кипячение, 1 ч 50 мин) согласно методике, описанной для **116a** в *Методе B*. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 76:24.

Т.пл. 163.5-165.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 9.03 (1H, ушир.д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.42-7.60 (6H, м, ArH и $N_{(3)}H$, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 4.37 (1H, т, $^3J_1$ + $^3J_2$ = 7.3 Гц, 4-H), 3.48 (1H, дд, ^2J = 12.5, ^3J = 4.7 Гц, CH_A в CH_2N_3), 3.25 (1H, дд, ^2J = 12.5, ^3J = 6.4 Гц, CH_B в CH_2N_3), 1.70 (3H, с, 6-CH_3), 1.02-1.52 (3H, м, C<u>H</u>C<u>H</u>$_2$$CH_3$, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 0.75 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.96 (1H, ушир.д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.42-7.60 (6H, м, ArH и $N_{(3)}H$), 4.44 (1H, т, $^3J_1$ + $^3J_2$ = 6.7 Гц, 4-H), 3.32-3.43 (2H, м, CH_2N_3), 1.66 (3H, с, 6-CH_3), 1.02-1.52 (3H, м, C<u>H</u>C<u>H</u>$_2$$CH_3$), 0.84 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 194.6 (C=O в Bz), 152.7 (C2), 146.5 (C6), 140.8 (C), 131.5 (CH), 128.58 (2CH), 127.9 (2CH), 107.8 (C5), 52.2 (C4), 50.5 (CH_2N_3), 46.4 (<u>C</u>HEt), 20.3 (CH_2 в Et), 18.3 (6-CH_3), 11.2 (CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 194.7 (C=O в Bz), 152.9 (C2), 145.8 (C6), 140.7 (C), 131.6 (CH), 128.64 (2CH), 127.9 (2CH), 107.7 (C5), 52.5 (C4), 50.0 (CH_2N_3), 46.6 (<u>C</u>HEt), 18.8 (CH_2 в Et), 18.2 (6-CH_3), 11.7 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3229 (ушир.с), 3103 (ушир.с) (NH), 3028 (сл) ($CH_{аром}$), 2097 (с) (N_3), 1701 (оч.с) (амид-I), 1649 (ср), 1631 (с) (C=O, C=C), 1598 (сл), 1578 (сл) ($CC_{аром}$), 740 (ср), 703 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.35; H, 6.20; N, 22.19. $C_{16}H_{19}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 61.33; H, 6.11; N, 22.35.

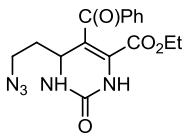
4-(2-Азидоэтил)-5-бензоил-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (116k).



Раствор соединения **114c** (0.981 г, 2.68 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.516 г, 2.71 ммоль) в EtOH (20 мл) кипятят при перемешивании в течение 2 ч 15 мин, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растворяют в $CHCl_3$ (10 мл), последовательно промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл, 3 × 3 мл), H_2O (2 × 5 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 5 мл) и высушивают над Na_2SO_4. После отгонки растворителя в вакууме остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (6.9 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 1:0 до 100:1), и получают **116k** (0.191 г, 21%).

Т.пл. 171.5-173°C (разл., AcOEt-гексан, 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.35 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.68 (1H, дд, ^3J = 3.8, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 7.26-7.32 (2H, м, ArH), 6.98-7.18 (8H, м, ArH), 4.28 (1H, ддд, ^3J = 7.3, ^3J = 4.7, ^3J = 3.8 Гц, 4-H), 3.46-3.61 (2H, м, CH_2N_3), 1.85-2.02 (2H, м, C<u>H</u>$_2$$CH_2N_3$). Спектр ^{13}C ЯМР: 194.7 (C=O в Bz), 152.8 (C2), 148.9 (C6), 139.5 (C), 133.4 (C), 130.6 (CH), 129.7 (2CH), 129.6 (CH), 128.5 (2CH), 127.6 (2CH), 127.4 (2CH), 108.7 (C5), 49.9 (C4), 46.7 (CH_2N_3), 35.1 (<u>C</u>$H_2CH_2N_3$). ИК спектр: 3208 (ушир.с), 3116 (ушир.с) (NH), 3031 (сл) ($CH_{аром}$), 2091 (с) (N_3), 1704 (оч.с) (амид-I), 1618 (пл), 1597 (с), 1569 (с) (C=O, C=C), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 730 (с), 700 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 65.38; H, 4.93; N, 19.82. $C_{19}H_{17}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 65.70; H, 4.93; N, 20.16.

Этил 6-(2-азидоэтил)-5-бензоил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоксилат (116l).

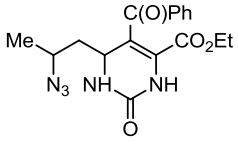


Соединение **116l** (1.093 г, 60%) было получено из **41f** (1.202 г, 5.46 ммоль), NaH (0.129 г, 5.37 ммоль) и сульфона **113a** (1.577 г, 5.30 ммоль) в ТГФ (20 мл) (20°C, 8

ч 10 мин), затем $TsOH \cdot H_2O$ (1.334 г, 5.90 ммоль) (3 ч 10 мин, кипячение) согласно методике, описанной для **116a** в *Методе В*. Аналитически чистый образец (0.273 г) получают из технического **116l** (0.355 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (4.1 г), элюируя системой MeOH-$CHCl_3$ (от 0:1 до 1:95), с последующей кристаллизацией из EtOH (18 мл).

Т.пл. 174.5-175°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.99 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.70-7.75 (2H, м, ArH), 7.62 (1H, ушир.д, ^3J = 3.4 Гц, $N_{(1)}H$), 7.58-7.64 (1H, м, ArH), 7.47-7.53 (2H, м, ArH), 4.25 (1H, ддд, ^3J = 7.2, ^3J = 4.8, ^3J = 3.4 Гц, 6-H), 3.58-3.72 (2H, м, OCH_2), 3.39-3.52 (2H, м, CH_2N_3), 1.69-1.85 (2H, м, $C\underline{H}_2CH_2N_3$), 0.87 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 193.2 (C=O в Bz), 161.2 (C=O в COOEt), 152.2 (C2), 137.8 (C4), 134.0 (C), 132.8 (CH), 128.6 (2CH), 128.1 (2CH), 114.5 (C5), 61.7 (OCH_2), 49.9 (C6), 46.2 (CH_2N_3), 34.5 ($\underline{C}H_2CH_2N_3$), 13.0 (CH_3). ИК спектр: 3216 (ушир.с), 3112 (ушир.с) (NH), 2138 (ср), 2097 (с) (N_3), 1731 (с) (C=O в COOEt), 1708 (оч.с) (амид-I), 1643 (с) (C=O в Bz, C=C), 1596 (сл), 1578 (сл) ($CC_{аром}$), 1292 (с), 1217 (с), 1079 (с) (C-O), 714 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 55.87; H, 4.95; N, 20.06. $C_{16}H_{17}N_5O_4$. Вычислено, %: C, 55.97; H, 4.99; N, 20.40.

Этил 6-(2-азидопроп-1-ил)-5-бензоил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоксилат (116m).

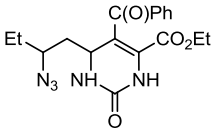


Соединение **116m** (1.093 г, 60%) в виде смеси двух изомеров (63:37) было получено из **41f** (1.676 г, 7.61 ммоль), NaH (0.180 г, 7.50 ммоль) и сульфона **113c** (2.300 г, 7.39 ммоль) в ТГФ (20 мл) (20°C, 8 ч), затем $TsOH \cdot H_2O$ (1.859 г, 9.77 ммоль) (кипячение, 2.5 ч) согласно методике, описанной для **116a** в *Методе В*. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 78:22.

Т.пл. 180-181°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.98 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.77 (1H, дд, ^3J = 3.5, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.46-7.74 (5H, м, ArH), 4.23 (1H, ддд, ^3J = 9.9, ^3J = 3.5, ^3J = 2.8 Гц, 6-H), 3.82 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.9, ^3J = 6.5, ^3J = 2.8 Гц, CHN_3), 3.64 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 1.73 (1H, ддд, ^2J = 14.1, ^3J = 9.9, ^3J = 2.8 Гц, CH_A в CH_2), 1.48 (1H, ддд, ^2J = 14.1, ^3J = 10.9, ^3J = 2.8 Гц, CH_B в CH_2), 1.24 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, $C\underline{H}_3CHN_3$), 0.86 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 9.08 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.46-7.74 (6H, м, ArH и $N_{(1)}H$, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов главного изомера), 4.21-4.27 (1H, м, 6-H, сигнал перекрывается с сигналом аналогичного протона главного изомера), 3.64 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 3.59-3.69 (1H, м, CHN_3, сигнал перекрывается с сигналами OCH_2 обоих изомеров), 1.64-1.83 (2H, м, $C\underline{H}_2CHN_3$, сигнал частично перекрывается с сигналом CH_A главного изомера), 1.19 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, $C\underline{H}_3CHN_3$), 0.88 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 193.15 (C=O в Bz), 161.2 (C=O в COOEt), 152.2 (C2), 137.9 (C4), 134.0 (C), 132.8 (CH), 128.62 (2CH), 128.1 (2CH), 114.8 (C5), 61.70 (OCH_2), 52.9 (CHN_3), 49.6 (C6), 41.7 ($\underline{C}H_2CHN_3$), 19.4 ($\underline{C}H_3CHN_3$), 13.0 (CH_3 в COOEt). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 193.12 (C=O в Bz), 161.3 (C=O в COOEt), 152.3 (C2), 138.0 (C4), 134.7 (C), 132.7 (CH), 128.59 (2CH), 128.1 (2CH), 114.4 (C5), 61.72 (OCH_2), 53.6 (CHN_3), 49.7 (C6), 41.7 ($\underline{C}H_2CHN_3$), 18.9 ($\underline{C}H_3CHN_3$), 13.0 (CH_3 в COOEt). ИК спектр: 3222 (ушир.с), 3115 (ушир.с) (NH), 2119 (с), 2099 (с) (N_3), 1736 (с) (C=O в

COOEt), 1706 (оч.с) (амид-I), 1679 (ср), 1649 (с) (C=O в Bz, C=C), 1595 (сл), 1577 (сл) ($CC_{аром}$), 1254 (с), 1217 (с), 1085 (ср) (C-O), 715 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 57.19; H, 5.36; N, 19.61. $C_{17}H_{19}N_5O_4$. Вычислено, %: C, 57.14; H, 5.36; N, 19.60.

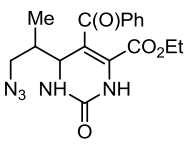
Этил 6-(2-азидобут-1-ил)-5-бензоил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоксилат (116n).



Соединение **116n** (1.483 г, 73%) в виде смеси двух изомеров (62:38) было получено из **41f** (1.245 г, 5.66 ммоль), NaH (0.133 г, 5.55 ммоль) и сульфона **113d** (1.791 г, 5.50 ммоль) в ТГФ (19 мл) (20°C, 8 ч), затем $TsOH \cdot H_2O$ (1.478 г, 7.77 ммоль) (кипячение, 2 ч 20 мин) согласно методике, описанной для **116a** в *Методе B*. Аналитически чистый образец (0.223 г, смесь двух изомеров в соотношении 65:35) получают из технического **116n** (0.405 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (4.2 г), элюируя системой MeOH-$CHCl_3$ (от 0:1 до 1:100), с последующей кристаллизацией из EtOH (3 мл).

Т.пл. 123-124°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров (65:35): 9.14 (0.35H, ушир.с, $N_{(3)}H$ минорного изомера), 9.05 (0.65H, ушир.с, $N_{(3)}H$ главного изомера), 7.82 (0.65H, д, ^3J = 3.6 Гц, $N_{(1)}H$ главного изомера), 7.46-7.74 (5.35H, м, ArH обоих изомеров и $N_{(1)}H$ минорного изомера), 4.24 (0.65H, ддд, ^3J = 9.9, ^3J = 3.6, ^3J = 2.6 Гц, 6-H главного изомера), 4.22-4.28 (0.35H, м, 6-H минорного изомера, сигнал перекрывается с сигналом аналогичного протона главного изомера), 3.55-3.69 (2.65H, м, OCH_2 обоих изомеров и CHN_3 главного изомера), 3.42-3.50 (0.35H, м, CHN_3 минорного изомера), 1.36-1.80 (4H, м, $C\underline{H}_2CHC\underline{H}_2$ обоих изомеров), 0.91 (1.95H, т, ^3J = 7.3 Гц, $C\underline{H}_3CH_2CH$ главного изомера), 0.87 (1.05H, т, ^3J = 7.1 Гц, $C\underline{H}_3CH_2O$ минорного изомера), 0.87 (1.05H, т, ^3J = 7.3 Гц, $C\underline{H}_3CH_2CH$ минорного изомера), 0.86 (1.95H, т, ^3J = 7.1 Гц, $C\underline{H}_3CH_2O$ главного изомера). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 193.2 (C=O в Bz), 161.3 (C=O в COOEt), 152.3 (C2), 138.0 (C4), 134.2 (C), 132.81 (CH), 128.66 (2CH), 128.1 (2CH), 114.8 (C5), 61.76 (OCH_2), 58.7 (CHN_3), 49.6 (C6), 39.5 ($CH\underline{C}H_2CH$), 27.4 ($CH_3\underline{C}H_2CH$), 13.0 (CH_3 в COOEt), 10.1 ($\underline{C}H_3CH_2CH$). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 193.2 (C=O в Bz), 161.4 (C=O в COOEt), 152.4 (C2), 138.1 (C4), 135.0 (C), 132.75 (CH), 128.63 (2CH), 128.1 (2CH), 114.3 (C5), 61.77 (OCH_2), 59.6 (CHN_3), 49.8 (C6), 39.5 ($CH\underline{C}H_2CH$), 26.5 ($CH_3\underline{C}H_2CH$), 13.0 (CH_3 в COOEt), 9.8 ($\underline{C}H_3CH_2CH$). ИК спектр: 3230 (ушир.с), 3125 (ср), 3094 (ср) (NH), 2098 (с) (N_3), 1721 (с) (C=O в COOEt), 1702 (оч.с) (амид-I), 1658 (с) (C=O в Bz, C=C), 1595 (сл), 1578 (сл) ($CC_{аром}$), 1293 (ср), 1213 (с), 1073 (ср) (C-O), 718 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 58.22; H, 5.72; N, 18.77. $C_{18}H_{21}N_5O_4$. Вычислено, %: C, 58.21; H, 5.70; N, 18.86.

Этил 6-(1-азидопроп-2-ил)-5-бензоил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоксилат (116o).

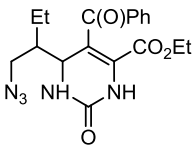


Пиримидин **116o** был получен из **41f** (1.276 г, 5.79 ммоль), NaH (0.136 г, 5.68 ммоль) и сульфона **113e** (1.744 г, 5.60 ммоль) в ТГФ (18 мл) (20°C, 8 ч), затем $TsOH \cdot H_2O$ (1.520 г, 7.99 ммоль) (кипячение, 2 ч 20 мин) согласно методике,

описанной для **116a** в *Методе B*. Технический продукт (1.174 г) очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (18 г), элюируя системой $CHCl_3$-петролейный эфир (от 2:1 до 1:0), затем $CHCl_3$-MeOH (100:1), и получают **116o** (0.387 г, 19%) в виде двух изомеров в соотношении 60:40. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров меняется на 64:36.

Т.пл. 155.5-156.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.89 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.47-7.76 (6H, м, ArH и $N_{(1)}H$, сигнал перекрывается с сигналом аналогичных протонов минорного изомера), 4.37 (1H, дд, ^3J = 3.2, ^3J = 2.4 Гц, 6-H), 3.54-3.78 (2H, м, OCH_2, сигнал перекрывается с сигналом аналогичных протонов минорного изомера), 3.38 (1H, дд, ^2J = 12.4, ^3J = 8.7 Гц, CH_A в CH_2N_3), 3.30 (1H, дд, ^2J = 12.4, ^3J = 6.4 Гц, CH_B в CH_2N_3), 1.75 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 8.7, ^3J = 6.9, ^3J = 6.4, ^3J = 2.4 Гц, C<u>H</u>CH_3), 0.91 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, CHC<u>H</u>$_3$), 0.88 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 9.04 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.47-7.76 (6H, м, ArH и $N_{(1)}H$), 4.28 (1H, дд, ^3J = 4.3, ^3J = 3.4 Гц, 6-H), 3.54-3.78 (2H, м, OCH_2), 3.42 (1H, дд, ^2J = 12.3, ^3J = 5.4 Гц, CH_A в CH_2N_3), 3.20 (1H, дд, ^2J = 12.3, ^3J = 7.5 Гц, CH_B в CH_2N_3), 1.87 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 7.5, ^3J = 6.9, ^3J = 5.4, ^3J = 4.3 Гц, C<u>H</u>CH_3), 0.92 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, CHC<u>H</u>$_3$), 0.90 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 193.32 (C=O в Bz), 161.2 (C=O в COOEt), 152.7 (C2), 137.7 (C4), 134.3 (C), 132.9 (CH), 128.7 (2CH), 128.1 (2CH), 113.6 (C5), 61.7 (OCH_2), 53.5 (C6), 52.1 (CH_2N_3), 39.0 (CH_3<u>C</u>H), 13.0 (CH_3 в CO_2Et), 10.9 (<u>C</u>H_3CH). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 193.27 (C=O в Bz), 161.3 (C=O в CO_2Et), 152.5 (C2), 137.7 (C4), 135.5 (C), 132.8 (CH), 128.6 (2CH), 128.2 (2CH), 112.7 (C5), 61.7 (OCH_2), 54.7 (C6), 52.3 (CH_2N_3), 39.8 (CH_3<u>C</u>H), 13.0 (CH_3 в CO_2Et), 13.6 (<u>C</u>H_3CH). ИК спектр: 3230 (ушир.с), 3126 (ср), 3089 (ср) (NH), 2105 (с) (N_3), 1727 (с) (C=O в CO_2Et), 1697 (оч.с) (амид-I), 1663 (с) (C=O в Bz, C=C), 1596 (сл), 1579 (сл), 1488 (сл) ($CC_{аром}$), 1291 (с), 1219 (с), 1073 (ср) (C-O), 719 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 57.18; H, 5.38; N, 19.58. $C_{17}H_{19}N_5O_4$. Вычислено, %: C, 57.14; H, 5.36; N, 19.60.

Этил 6-(1-азидобут-2-ил)-5-бензоил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоксилат (116p).



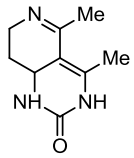
Соединение **116p** было получено из **41f** (1.367 г, 6.21 ммоль), NaH (0.146 г, 6.10 ммоль) и сульфона **113f** (1.959 г, 6.02 ммоль) в ТГФ (20 мл) (20°C, 8 ч), затем TsOH·H_2O (1.627 г, 8.55 ммоль) (кипячение, 2 ч 20 мин) согласно методике, описанной для **116a** в *Методе B*.

Технический продукт (1.432 г) очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (18 г), элюируя системой $CHCl_3$-петролейный эфир (от 20:1 до 1:0), затем $CHCl_3$-MeOH (от 200:1 до 80:1), и получают **116p** (0.309 г, 14%) в виде двух изомеров в соотношении 50:50. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменилось на 65:35.

Т.пл. 147-148°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР первого изомера (65% в аналитическом образце): 8.93 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.46-7.75 (6H, м, ArH и $N_{(1)}H$, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов второго изомера), 4.43 (1H, дд, ^3J = 3.2, ^3J = 2.5 Гц, 6-H), 3.55-3.79 (2H, м, OCH_2, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов второго изомера), 3.49 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 4.9 Гц, CH_A в CH_2N_3), 3.41 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 9.4 Гц, CH_B в CH_2N_3), 1.07-1.64

(3H, м, C<u>H</u>C<u>H</u>$_2$CH$_3$, сигнал перекрывается с сигналом аналогичных протонов второго изомера), 0.87 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CHCH$_2$C<u>H</u>$_3$), 0.87 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH$_3$ в COOEt). Спектр ^{1}H ЯМР второго изомера (35% в аналитическом образце): 9.07 (1H, ушир., N$_{(3)}$H), 7.46-7.75 (6H, м, ArH и N$_{(1)}$H), 4.40 (1H, дд, ^3J = 3.5, ^3J = 3.4 Гц, 6-H), 3.55-3.79 (2H, м, OCH$_2$), 3.51 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 5.4 Гц, CH$_A$ в CH$_2$N$_3$), 3.32 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 6.3 Гц, CH$_B$ в CH$_2$N$_3$), 1.07-1.64 (3H, м, C<u>H</u>C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 0.89 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH$_3$ в COOEt), 0.80 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CHCH$_2$C<u>H</u>$_3$). Спектр ^{13}C ЯМР первого изомера (65% в аналитическом образце): 193.4 (C=O в Bz), 161.2 (C=O в COOEt), 152.6 (C2), 137.6 (C4), 134.3 (C), 133.1 (CH), 128.8 (2CH), 128.1 (2CH), 113.9 (C5), 61.80 (OCH$_2$), 53.4 (C6), 49.5 (CH$_2$N$_3$), 45.8 (CH$_3$CH$_2$<u>C</u>H), 18.8 (CH$_3$<u>C</u>H$_2$CH), 13.04 (CH$_3$ в COOEt), 11.6 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$CH). Спектр ^{13}C ЯМР второго изомера (35% в аналитическом образце): 193.3 (C=O в Bz), 161.4 (C=O в COOEt), 152.5 (C2), 137.9 (C4), 135.6 (C), 132.8 (CH), 128.7 (2CH), 128.2 (2CH), 113.0 (C5), 61.79 (OCH$_2$), 53.0 (C6), 50.4 (CH$_2$N$_3$), 45.9 (CH$_3$CH$_2$<u>C</u>H), 20.3 (CH$_3$<u>C</u>H$_2$CH), 13.06 (CH$_3$ в COOEt), 11.3 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$CH). ИК спектр: 3213 (ушир.с), 3092 (ушир.с) (NH), 2102 (с) (N$_3$), 1730 (с) (C=O в COOEt), 1702 (оч.с) (амид-I), 1669 (с) (C=O в Bz, C=C), 1596 (сл), 1579 (сл) (CC$_{аром}$), 1291 (с), 1220 (с), 1078 (ср) (C-O), 717 (с) (CH$_{аром}$). Найдено, %: C, 58.50; H, 5.73; N, 18.51. $C_{18}H_{21}N_5O_4$. Вычислено, %: C, 58.21; H, 5.70; N, 18.86.

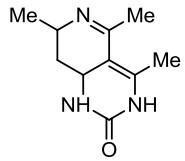
4,5-Диметил-1,2,3,7,8,8a-гексагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он (117a).



Смесь пиримидина **116a** (1.271 г, 5.69 ммоль) и PPh$_3$ (1.694 г, 6.46 ммоль) в сухом MeCN (16 мл) кипятят при перемешивании в течение 5 ч 30 мин. В начале реакции образуется прозрачный раствор, через 10 мин выпадает осадок. После окончания реакции растворитель отгоняют в вакууме до половины от первоначального объема, полученную суспензию охлаждают -10°C, осадок отфильтровывают на холодном (-10°C) фильтре, промывают холодным MeCN (4 × 4 мл, -10°C), эфиром (2 × 5 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **117a** (0.963 г, 94%).

Т.пл. 229.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.42 (1H, ушир.с, N$_{(3)}$H), 7.01 (1H, с, N$_{(1)}$H), 3.99 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.8, ^3J = 4.8, ^5J = 1.4 Гц, 8a-H), 3.52 (1H, д.д.д.кв, ^2J = 16.4, ^3J = 4.7, ^3J = 2.9, ^5J = 1.1 Гц, 7-H$_A$), 3.29 (1H, д.д.д.кв, ^2J = 16.4, ^3J = 11.4, ^3J = 4.2, ^5J = 2.0 Гц, 7-H$_B$), 2.13 (3H, дд, ^5J = 2.0, ^5J = 1.1 Гц, 5-CH$_3$), 2.05 (3H, д, ^5J = 1.4 Гц, 4-CH$_3$), 1.84 (1H, дддд, ^2J = 12.4, ^3J = 4.8, ^3J = 4.2, ^3J = 2.9 Гц, 8-H$_A$), 1.41 (1H, дддд, ^2J = 12.4, ^3J = 11.4, ^3J = 10.8, ^3J = 4.7 Гц, 8-H$_B$). Спектр ^{13}C ЯМР: 160.3 (C5), 154.3 (C2), 137.4 (ушир.) (C4), 104.2 (C-4a), 48.9 (C-8a), 46.6 (C7), 29.3 (C8), 28.1 (5-CH$_3$), 18.6 (4-CH$_3$). ИК спектр: 3213 (с), 3105 (с), 3082 (с) (NH), 1692 (оч.с) (амид-I), 1639 (с) (C=C), 1593 (с) (C=N). Найдено, %: C, 60.12; H, 7.30; N, 23.58. $C_9H_{13}N_3O$. Вычислено, %: C, 60.32; H, 7.31; N, 23.45.

4,5,7-Триметил-1,2,3,7,8,8a-гексагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он (117b).

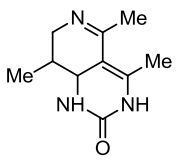


Соединение **117b** (0.393 г, 84%) в виде смеси двух (7*R**,8a*S**)- и (7*R**,8a*R**)-диастереомеров (90:10) было получено из пиримидина **116b** (0.576 г, 2.43 ммоль; смесь изомеров 86:14) и PPh$_3$ (0.729 г, 2.78 ммоль) в MeCN (9 мл) (кипячение, 7 ч)

согласно методике, описанной для **117a**. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 183.5-185°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.47 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.02 (1H, с, $N_{(1)}H$), 4.04 (1H, д.д.кв, ^3J = 11.9, ^3J = 4.6, ^5J = 1.4 Гц, 8a-H), 3.22-3.35 (1H, м, 7-H, сигнал перекрывается с сигналом HOD), 2.12 (3H, д, ^5J = 2.1 Гц, 5-CH_3), 2.06 (3H, д, ^5J = 1.4 Гц, 4-CH_3), 1.96 (1H, ддд, ^2J = 12.1, ^3J = 4.6, ^3J = 3.6 Гц, 8-H_A), 1.16 (3H, д, ^3J = 6.8 Гц, 7-CH_3), 1.04 (1H, ддд, ^2J = 12.1, ^3J = 11.9, ^3J = 11.4 Гц, 8-H_B). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 6.90 (1H, с, $N_{(1)}H$), 3.94 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.7, ^3J = 6.2, ^5J = 1.4 Гц, 8a-H), 2.13 (3H, д, $^5J \approx 2$ Гц, 5-CH_3, сигнал частично перекрывается с сигналом 5-CH_3 главного изомера), 2.02 (3H, д, ^5J = 1.4 Гц, 4-CH_3), 1.58 (1H, ддд, ^2J = 13.1, ^3J = 6.7, ^3J = 4.5 Гц, 8-H_A), 1.43 (1H, ддд, ^2J = 13.1, ^3J = 6.2, ^3J = 6.2 Гц, 8-H_B), 1.12 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, 7-CH_3). Сигналы 7-H и $N_{(3)}H$ перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 158.8 (C5), 154.6 (C2), 138.5 (C4), 103.9 (C-4a), 51.2 (C-8a), 49.2 (C7), 36.6 (C8), 28.0 (5-CH_3), 23.6 (7-CH_3), 18.8 (4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 160.6 (C5), 154.7 (C2), 137.1 (C4), 104.0 (C-4a), 50.2 (C-8a), 45.3 (C7), 35.3 (C8), 27.4 (5-CH_3), 22.1 (7-CH_3), 18.0 (4-CH_3). ИК спектр: 3229 (ушир.с), 3107 (ушир.с) (NH), 1713 (оч.с) (амид-I), 1648 (ср), 1631 (с) (C=C), 1581 (с) (C=N). Найдено, %: C, 62.14; H, 7.68; N, 21.71. $C_{10}H_{15}N_3O$. Вычислено, %: C, 62.15; H, 7.82; N, 21.74.

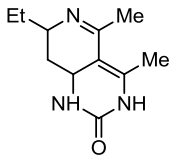
4,5,8-Триметил-1,2,3,7,8,8a-гексагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он (117c).



Соединение **117c** (0.538 г, 87%) в виде смеси двух (8*R**,8a*S**)- и (8*R**,8a*R**)-изомеров (57:43) было получено из пиримидина **116d** (0.760 г, 3.20 ммоль; смесь изомеров 56:44) и PPh_3 (0.952 г, 3.63 ммоль) в MeCN (8 мл) (6 ч, кипячение) согласно методике, описанной для **117a**. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 55:45.

Т.пл. 201.5-202°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.48 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.00 (1H, с, $N_{(1)}H$), 3.58 (1H, д.кв, ^3J = 10.5, ^5J = 1.3 Гц, 8a-H), 3.51 (1H, д.д.кв, ^2J = 16.5, ^3J = 4.5, ^5J = 0.9 Гц, 7-H_A), 2.90 (1H, д.д.кв, ^2J = 16.5, ^3J = 10.9, ^5J = 2.2 Гц, 7-H_B), 2.12 (3H, дд, ^5J = 2.2, ^5J = 0.9 Гц, 5-CH_3), 2.05 (3H, д, ^5J = 1.3 Гц, 4-CH_3), 1.49 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 10.9, ^3J = 10.5, ^3J = 6.4, ^3J = 4.5 Гц, 8-H), 0.94 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, 8-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: ≈8.40 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$, сигнал частично перекрывается с сигналом $N_{(3)}H$ главного изомера), 6.91 (1H, с, $N_{(1)}H$), 4.17 (1H, д.кв, ^3J = 4.3, ^5J = 1.3 Гц, 8a-H), 3.49 (1H, д.д.кв, ^2J = 17.2, ^3J = 4.2, ^5J = 2.1 Гц, 7-H_A), 3.42 (1H, д.д.кв, ^2J = 17.2, ^3J = 1.9, ^5J = 1.2 Гц, 7-H_B), 2.13 (3H, дд, ^5J = 2.1, ^5J = 1.2 Гц, 5-CH_3), 2.05 (3H, д, ^5J = 1.3 Гц, 4-CH_3), 1.87 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 6.9, ^3J = 4.3, ^3J = 4.2, ^3J = 1.9 Гц, 8-H), 0.78 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, 8-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 160.7 (C5), 154.8 (C2), 138.0 (C4), 104.3 (C-4a), 55.4 (C-8a), 54.8 (C7), 33.5 (C8), 28.0 (5-CH_3), 18.7 (4-CH_3), 15.5 (8-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 159.5 (C5), 153.6 (C2), 138.2 (C4), 100.7 (C-4a), 53.9 (C7), 52.8 (C-8a), 30.0 (C8), 28.3 (5-CH_3), 18.8 (4-CH_3), 11.9 (8-CH_3). ИК спектр: 3214 (ушир.с), 3097 (ушир.с) (NH), 1699 (оч.с) (амид-I), 1654 (с), 1631 (с) (C=C), 1595 (с) (C=N). Найдено, %: C, 62.12; H, 7.93; N, 21.64. $C_{10}H_{15}N_3O$. Вычислено, %: C, 62.15; H, 7.82; N, 21.74.

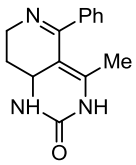
4,5-Диметил-7-этил-1,2,3,7,8,8a-гексагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он (117d).



Раствор пиримидина **116e** (0.803 г, 3.20 ммоль; смесь изомеров 69:31) и PPh_3 (0.947 г, 3.61 ммоль) в сухом MeCN (9 мл) кипятят при перемешивании в течение 6 ч, растворитель отгоняют в вакууме и получают остаток, содержащий смесь (7*R**,8a*S**)- и (7*R**,8a*R**)-изомеров **117d** в соотношении 65:35. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле 60 (21 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 1:0 до 10:1), и получают **117d** (0.365 г, 55%) в виде желтоватого порошка. Аналитически чистый образец (смесь изомеров 62:38) получают кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 156.5-157.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.45 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.01 (1H, с, $N_{(1)}H$), 4.03 (1H, д.д.кв, ^3J = 11.9, ^3J = 4.7, ^5J = 1.3 Гц, 8a-H), 3.01-3.13 (1H, м, 7-H), 2.13 (3H, д, $^5J \approx 2.1$ Гц, 5-CH_3, сигнал частично перекрывается с сигналом 5-CH_3 минорного изомера), 2.06 (3H, д, ^5J = 1.3 Гц, 4-CH_3), 1.95 (1H, ддд, ^2J = 12.0, ^3J = 4.7, ^3J = 3.5 Гц, 8-H_A), 1.27-1.61 (2H, м, CH_2 в Et, сигнал перекрывается с сигналами 8-H и CH_2 минорного изомера), 1.03 (1H, ддд, ^2J = 12.0, ^3J = 11.9, ^3J = 11.6 Гц, 8-H_B), 0.92 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.45 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 6.88 (1H, с, $N_{(1)}H$), 3.90 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.3, ^3J = 5.5, ^5J = 1.3 Гц, 8a-H), 2.86-2.95 (1H, м, 7-H), 2.14 (3H, д, $^5J \approx 1.7$ Гц, 5-CH_3), 2.01 (3H, д, ^5J = 1.3 Гц, 4-CH_3), 1.60 (1H, ддд, ^2J = 13.3, ^3J = 5.5, ^3J = 4.1 Гц, 8-H_A), 1.27-1.61 (2H, м, CH_2 в Et), 1.38 (1H, ддд, ^2J = 13.3, ^3J = 7.3, ^3J = 6.3 Гц, 8-H_B), 0.93 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 158.7 (C5), 154.6 (C2), 137.8 (C4), 104.4 (C-4a), 56.9 (C-8a), 49.4 (C7), 34.2 (C8), 30.0 (CH_2 в Et), 28.2 (5-CH_3), 18.7 (4-CH_3), 10.4 (CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 161.1 (C5), 154.9 (C2), 136.5 (C4), 104.4 (C-4a), 56.4 (C-8a), 45.5 (C7), 33.2 (C8), 28.7 (CH_2 в Et), 27.2 (5-CH_3), 17.7 (4-CH_3), 11.0 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3224 (ушир.с), 3108 (ушир.с) (NH), 1699 (оч.с) (амид-I), 1653 (с), 1636 (с) (C=C), 1582 (с) (C=N). Найдено, %: C, 63.68; H, 8.27; N, 20.38. $C_{11}H_{17}N_3O$. Вычислено, %: C, 63.74; H, 8.27; N, 20.27.

4-Метил-5-фенил-1,2,3,7,8,8a-гексагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он (117e).

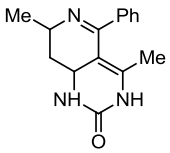


Раствор пиримидина **116f** (0.507 г, 1.78 ммоль) и PPh_3 (0.529 г, 2.02 ммоль) в сухом MeCN (40 мл) кипятят при перемешивании в течение 7 ч, растворитель отгоняют в вакууме. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле 60 (17 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 1:0 до 20:1), и получают **117e** (0.403 г, 95%) в виде желтоватого порошка.

Т.пл. 197.0-197.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.53 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.05 (1H, с, $N_{(1)}H$), 7.34-7.48 (5H, м, ArH), 4.14 (1H, д.д.кв, ^3J = 5.8, ^3J = 5.8, ^5J = 1.4 Гц, 8a-H), 3.77 (1H, ддд, ^2J = 14.8, ^3J = 6.4, ^3J = 4.4 Гц, 7-H_A), 3.33 (1H, ддд, ^2J = 14.8, ^3J = 7.5, ^3J = 4.4 Гц, 7-H_B), 1.75 (1H, дддд, ^2J = 13.3, ^3J = 6.4, ^3J = 5.8, ^3J = 4.4 Гц, 8-H_A), 1.67 (1H, дддд, ^2J = 13.3, ^3J = 7.5, ^3J = 5.8, ^3J = 4.4 Гц, 8-H_B), 1.30 (3H, д, ^5J = 1.4 Гц, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.7 (C5), 154.0 (C2), 141.4 (C), 136.3 (C4), 128.9 (CH), 128.2 (2CH), 127.5 (2CH), 103.1 (C-4a), 47.6 (C-8a), 47.3 (C7), 31.6 (C8), 17.8 (CH_3). ИК спектр: 3188 (с), 3127 (с), 3086 (с), 3060 (пл) (NH), 1717 (оч.с) (амид-I), 1645 (с) (C=C), 1584 (ср) ($CC_{аром}$), 1557 (с) (C=N), 1490 (ср) ($CC_{аром}$), 702 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.49; H, 6.33; N,

17.41. $C_{14}H_{15}N_3O$. Вычислено, %: C, 69.69; H, 6.27; N, 17.42.

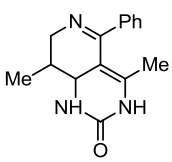
4,7-Диметил-5-фенил-1,2,3,7,8,8a-гексагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он (117f).



Раствор пиримидина **116g** (0.509 г, 1.70 ммоль; смесь изомеров 55:45) и PPh_3 (0.522 г, 1.99 ммоль) в сухом MeCN (21 мл) кипятят при перемешивании в течение 8 ч, растворитель отгоняют в вакууме и получают остаток, содержащий смесь (8*R**,8a*S**)- и (8*R**,8a*R**)-изомеров **117f** в соотношении 54:46. Остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (15 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 1:0 до 20:1), и получают **117f** (0.394 г, 96%, смесь диастереомеров 51:49) в виде желтоватого порошка. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 76:24. Соединение **117f** очень гигроскопичное. Данные ^{1}H ЯМР спектра (в спектре наблюдалось завышение остаточной H_2O) и элементного анализа показали, что немедленно после очистки образец содержал 25 мол% воды. После дополнительной хроматографической очистки, кристаллизации из MeCN и продолжительной сушки в высоком вакууме количество воды увеличилось (данные ^{1}H ЯМР и элементного анализа).

Т.пл. 119.5-122.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.47 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.26-7.41 (5H, м, ArH), 7.17 (1H, с, $N_{(1)}H$), 4.18 (1H, д.д.кв, ^3J = 11.6, ^3J = 4.3, ^5J = 1.3 Гц, 8a-H), 3.63 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.3, ^3J = 6.9, ^3J = 4.3 Гц, 7-H), 2.07 (1H, ддд, ^2J = 12.2, ^3J = 4.3, ^3J = 4.3 Гц, 8-H_A), 1.27 (1H, ддд, ^2J = 12.2, ^3J = 11.6, ^3J = 10.3 Гц, 8-H_B), 1.26 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, 7-CH_3), 1.20 (3H, д, ^5J = 1.3 Гц, 4-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.59 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.49-7.56 (2H, м, ArH), 7.34-7.45 (3H, м, ArH), 6.97 (1H, с, $N_{(1)}H$), 4.14 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.0, ^3J = 2.1, ^5J = 1.4 Гц, 8a-H), 3.12 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.3, ^3J = 6.5, ^3J = 3.2 Гц, 7-H), 1.80 (1H, ддд, ^2J = 13.6, ^3J = 3.2, ^3J = 2.1 Гц, 8-H_A), 1.35 (3H, д, ^5J = 1.4 Гц, 4-CH_3), 1.34 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, 7-CH_3), 1.26 (1H, ддд, ^2J = 13.6, ^3J = 10.3, ^3J = 7.0 Гц, 8-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 162.5 (C5), 153.8 (C2), 142.6 (C), 137.7 (C4), 128.1 (CH), 128.0 (2CH), 127.6 (2CH), 103.1 (C-4a), 53.1 (C-8a), 49.6 (C7), 38.6 (C8), 23.2 (7-CH_3), 18.3 (4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 165.3 (C5), 154.6 (C2), 140.5 (C), 135.8 (C4), 129.2 (CH), 128.2 (2CH), 127.5 (2CH), 103.2 (C-4a), 51.7 (C-8a), 46.5 (C7), 38.5 (C8), 22.6 (7-CH_3), 17.4 (4-CH_3). ИК спектр: 3501 (с) (H_2O), 3175 (ушир.с), 3101 (пл), 3086 (ушир.с), 3067 (пл), 3030 (сл) (NH), 1715 (оч.с) (амид-I), 1658 (ср), 1622 (с) (C=C), 1586 (сл) ($CC_{аром}$), 1555 (с) (C=N), 1488 (сл) ($CC_{аром}$), 772 (с), 699 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.37; H, 6.83; N, 16.13. $C_{15}H_{17}N_3O\cdot0.25H_2O$. Вычислено, %: C, 69.34; H, 6.79; N, 16.17.

4,8-Диметил-5-фенил-1,2,3,7,8,8a-гексагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он (117g).

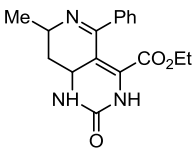


Раствор пиримидина **116i** (0.512 г, 1.71 ммоль; смесь изомеров 50:50) и PPh_3 (0.527 г, 2.01 ммоль) в сухом MeCN (26 мл) кипятят при перемешивании в течение 6 ч, растворитель отгоняют в вакууме и получают остаток, содержащий смесь (8*R**,8a*S**)- и (8*R**,8a*R**)-изомеров **117g** (49:51). Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле 60 (10 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 1:0 до 12.5:1), и получают **117g** (0.395 г, 90%, смесь диастереомеров 51:49) в виде желтоватого порошка. После

двух кристаллизаций из MeCN соотношение изомеров изменилось на 82:18. Судя по данным ^{1}H ЯМР (в спектре наблюдалось завышение остаточной H_2O) и элементного анализа, это соединение образует очень сильные сольваты с водой (10 мол%). Дальнейшие манипуляции, такие как повторная кристаллизация из MeCN и продолжительная сушка в высоком вакууме, не уменьшили количество воды в образце.

Т.пл. 209.5-211.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 8.39 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.34-7.44 (5H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 6.98 (1H, ушир.д, ^3J = 1.3 Гц, $N_{(1)}H$), 4.29 (1H, д.кв, ^3J = 4.3, ^3J = 1.3, ^5J = 1.3 Гц, 8a-H), 3.82 (1H, дд, ^2J = 17.9, ^3J = 4.9 Гц, 7-H_A), 3.58 (1H, дд, ^2J = 17.9, ^3J = 1.8 Гц, 7-H_B), 2.13 (3H, дд, ^5J = 2.1, ^5J = 1.2 Гц, 5-CH_3), 1.96 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 6.9, ^3J = 4.9, ^3J = 4.3, ^3J = 1.8 Гц, 8-H), 1.24 (3H, д, ^5J = 1.3 Гц, 4-CH_3), 0.92 (3H, д, ^3J = 6.9 Гц, 8-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 8.54 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.34-7.44 (5H, м, ArH), 7.21 (1H, ушир.д, ^3J = 1.5 Гц, $N_{(1)}H$), 3.70 (1H, дд, ^2J = 16.8, ^3J = 5.1 Гц, 7-H_A), 3.67 (1H, д.д.кв, ^3J = 8.7, ^3J = 1.5, ^5J = 1.3 Гц, 8a-H), 3.37 (1H, дд, ^2J = 16.8, ^3J = 8.8 Гц, 7-H_B), 1.86 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 8.8, ^3J = 8.7, ^3J = 6.6, ^3J = 5.1 Гц, 8-Ha), 1.25 (3H, д, ^5J = 1.3 Гц, 4-CH_3), 0.91 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, 8-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 164.7 (C5), 153.4 (C2), 141.8 (C), 136.3 (C4), 128.7 (CH), 128.2 (2CH), 127.5 (2CH), 102.9 (C-4a), 56.1 (C7), 55.2 (C-8a), 37.1 (C8), 18.1 (4-CH_3), 15.7 (8-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 163.5 (C5), 152.9 (C2), 142.3 (C), 135.7 (C4), 128.4 (CH), 128.1 (2CH), 99.3 (C-4a), 55.5 (C7), 53.0 (C-8a), 33.1 (C8), 12.4 (8-CH_3), сигналы остальных атомов углерода не обнаружены. ИК спектр: 3229 (ушир.с), 3112 (ушир.с) (NH), 1697 (оч.с) (амид-I), 1667 (ср), 1627 (ср) (C=C), 1589 (сл) ($CC_{аром}$), 1561 (ср) (C=N), 779 (с), 705 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 70.04; H, 6.73; N, 16.60. $C_{15}H_{17}N_3O\cdot0.1H_2O$. Вычислено, %: C, 70.07; H, 6.74; N, 16.34.

Этил 7-метил-2-оксо-5-фенил-1,2,3,7,8,8a-гексагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-карбоксилат (117h).

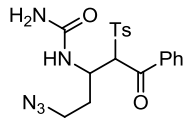


Раствор пиримидина **116m** (0.554 г, 1.55 ммоль; смесь изомеров 63:37) и PPh_3 (0.462 г, 1.76 ммоль) в сухом MeCN (25 мл) кипятят при перемешивании в течение 6 ч и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле 60 (10 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 1:0 до 100:1), и получают (7*R**,8a*S**)-**117h** (0.127 г, 26%) в виде желтоватого порошка.

Т.пл. 190.5-191.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.76 (1H, д, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(3)}H$), 7.47-7.55 (2H, м, ArH), 7.31-7.41 (3H, м, ArH), 7.18 (1H, д, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(1)}H$), 4.27 (1H, дд, ^3J = 7.3, ^3J = 2.1 Гц, 8a-H), 3.62 (1H, д.кв, ^2J = 10.7, ^3J = 7.1 Гц, H_A в OCH_2), 3.23 (1H, д.кв, ^2J = 10.7, ^3J = 7.1 Гц, H_B в OCH_2), 3.22 (1H, д.д.кв, ^3J = 10.3, ^3J = 6.7, ^3J = 3.6 Гц, 7-H, частично перекрывается с сигналами протонов OCH_B), 1.87 (1H, ддд, ^2J = 13.7, ^3J = 3.6, ^3J = 2.1 Гц, 8-H_A), 1.39 (3H, д, ^3J = 6.7 Гц, 7-CH_3), 1.35 (1H, ддд, ^2J = 13.7, ^3J = 10.3, ^3J = 7.3 Гц, 8-H_B), 0.79 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 163.6 (C5), 161.8 (C=O в COOEt), 153.7 (C2), 139.2 (C), 130.3 (C4), 129.3 (CH), 128.0 (2CH), 126.8 (2CH), 108.6 (C-4a), 61.1 (OCH_2), 52.0 (C-8a), 46.6 (C7), 37.4 (C8), 22.5 (7-CH_3), 13.1 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3312 (с), 3278 (с), 3153 (ушир.сл), 3127 (ушир.сл), 3109 (ушир.сл)

(NH), 3052 (сл) ($CH_{аром}$), 1727 (с) (C=O в COOEt), 1708 (с) (амид-I), 1680 (с), 1650 (с) (C=C), 1588 (сл) ($CC_{аром}$), 1567 (ср) (C=N), 1198 (с) (C-O), 771 (с), 701 (с) ($CH_{аром}$). Вычислено, %: $C_{17}H_{19}N_3O_3$: C 65.16; H, 6.11; N, 13.41. Найдено, %: C, 65.13; H, 6.14; N, 13.38.

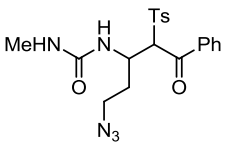
***N*-[(5-азидо-1-оксо-2-тозил-1-фенил)пент-3-ил]мочевина (121a).**



К смеси тозилацетофенона (3.922 г, 14.30 ммоль) и NaH (0.343 г, 14.29 ммоль) добавляют сухой MeCN (14 мл) и перемешивают в течение 15 мин. К образовавшейся плотной суспензии добавляют сульфон **113a** (4.245 г, 14.28 ммоль) и MeCN (6 мл) и перемешивают реакционную массу при комнатной температуре в течение 8 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (22 мл), полученную смесь выдерживают в течение 2 ч в водяной бане при температуре 40°C, затем при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, холодным (-10°C) Et_2O, высушивают и получают **121a** (5.492 г, 93%) в виде смеси двух изомеров (54:46). После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменяется на 51:49.

Т.пл. 166°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров (51:49): 7.29-7.90 (9H, м, ArH), 6.160 (0.51H, д, ^3J = 8.9 Гц, $CHSO_2$ главного изомера), 6.159 (0.49H, д, ^3J = 8.0 Гц, $CHSO_2$ минорного изомера), 5.98 (0.49H, д, ^3J = 7.1 Гц, NH минорного изомера), 5.93 (0.51H, д, ^3J = 7.0 Гц, NH главного изомера), 5.56 (1.02H, с, NH_2 главного изомера), 5.51 (0.98H, с, NH_2 минорного изомера), 4.39 (0.51H, дддд, ^3J = 10.5, ^3J = 8.9, ^3J = 7.0, ^3J = 3.3 Гц, CHN главного изомера), 4.25 (0.49H, дддд, ^3J = 8.5, ^3J = 8.0, ^3J = 7.1, ^3J = 5.3 Гц, CHN минорного изомера), 3.33-3.43 (0.98H, м, CH_2N_3 минорного изомера), 3.16-3.30 (1.02H, м, CH_2N_3 главного изомера), 2.36 (1.47H, с, CH_3 минорного изомера), 2.33 (1.53H, с, CH_3 главного изомера), 2.00-2.11 (0.51H, м, CH_B в $C\underline{H}_2CH_2N_3$ главного изомера), 1.75-1.89 (1.49H, м, CH_A в $C\underline{H}_2CH_2N_3$ главного изомера, CH_A и CH_B в $C\underline{H}_2CH_2N_3$ минорного изомера). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров (51:49): 192.9, 192.3 (C=O в Bz), 157.8 ($CONH_2$), 144.9, 144.8 (C), 137.1, 136.9 (C), 135.8, 135.2 (C), 134.2, 134.0 (C), 129.6, 129.5, 128.99, 128.95, 128.8, 128.6, 128.5 (2CH), 70.5, 69.7 ($CHSO_2$), 47.6, 47.5 ($CH_2\underline{C}H_2N_3$), 47.2 (CHNH), 30.7, 32.4 ($\underline{C}H_2CH_2N_3$), 21.10, 21.06 (CH_3). ИК спектр: 3450 (с), 3374 (с), 3332 (с), 3224 (с) (NH), 3087 (сл), 3066 (сл), 3054 (сл), 3039 (сл) ($CH_{аром}$), 2167 (ср), 2104 (оч.с) (N_3), 1673 (с), 1661 (с), 1627 (ср) (C=O, амид-I), 1595 (ср), 1579 (сл), 1489 (сл) ($CC_{аром}$), 1550 (с) (амид-II), 1294 (с), 1141 (с) (SO_2), 813 (ср), 744 (с), 691 (ср) ($CH_{аром}$). Вычислено, %: $C_{19}H_{21}N_5O_4S$: C, 54.93; H, 5.09; N, 16.86. Найдено, %: C, 54.88; H, 5.22; N, 16.88.

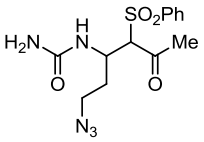
***N′*-Метил-*N*-[(5-азидо-1-оксо-2-тозил-1-фенил)пент-3-ил]мочевина (121b).**



Соединение **121b** (1.855 г, 92%) в виде смеси двух изомеров (57:43) было получено из NaH (0.114 г, 4.74 ммоль), тозилацетофенона (1.321 г, 4.81 ммоль) и сульфона **113b** (1.466 г, 4.71 ммоль) в MeCN (18 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **121a**. После кристаллизации соотношение изомеров изменилось на 81:19.

Т.пл. 118-118.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров: 7.85-7.93 (2H, м, ArH), 7.43-7.74 (5H, м, ArH), 7.29-7.42 (2H, м, ArH), 6.14 (0.81H, д, ^3J = 7.8 Гц, $CHSO_2$), 6.09 (0.81H, д, ^3J = 7.8 Гц, NH), 6.07 (0.19H, д, ^3J = 8.6 Гц, $CHSO_2$), 5.92 (0.19H, д, ^3J = 6.9 Гц, NH), 5.86 (0.18H, кв, ^3J = 4.7 Гц, MeNH), 5.61 (0.81H, кв, ^3J = 4.7 Гц, MeNH), 4.37-4.48 (0.19H, м, C<u>H</u>NH), 4.15-4.28 (0.81H, м, C<u>H</u>NH), 3.28-3.41 (1H, м, CH_AN_3), 3.12-3.18 (1H, м, CH_BN_3), 2.41 (0.57H, д, ^3J = 4.7 Гц, C<u>H</u>$_3$NH), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.35 (2.43H, ^3J = 4.7 Гц, C<u>H</u>$_3$NH), 1.99-2.22 (0.19H, м, C<u>H</u>$_A$$CH_2N_3$), 1.64-1.93 (1.81H, м, C<u>H</u>$_B$$CH_2N_3$ минорого изомера и C<u>H</u>$_2$$CH_2N_3$ главного изомера). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров: 192.2 (PhC=O), 157.5 (H_2NC=O), 144.6, 137.1, 136.1 (C), 134.2 (CH), 129.6, 129.4, 129.0, 128.9, 128.7, 128.64, 128.58, 128.5 (2CH), 69.5 (CHTs), 48.0 (CH_2N_3), 47.4 (CHNH), 30.4 (<u>C</u>$H_2CH_2N_3$), 26.1 (CH_3NH), 21.04, 21.01 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3366 (ушир.с) (NH), 3060 (сл) ($CH_{аром}$), 2101 (с) (N_3), 1673 (с), 1647 (с) (C=O, амид-I), 1594 (ср), 1567 (с) (амид-II), 1376 (ср), 1143 (с) (SO_2), 815 (сл), 753 (ср), 688 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 55.73; H, 5.51; N, 16.41. $C_{20}H_{23}N_5O_4S$. Вычислено, %: C, 55.93; H, 5.40; N, 16.31.

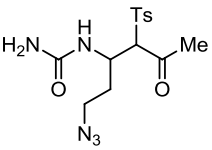
***N*-[(1-азидо-5-оксо-4-фенилсульфонил)гекс-3-ил]мочевина (121c).**



Соединение **121c** (2.341 г, 84%) в виде смеси двух изомеров (40:60) было получено из NaH (0.198 г, 8.26 ммоль), фенилсульфонилацетона (1.638 г, 8.26 ммоль) и сульфона **113a** (2.461 г, 8.28 ммоль) в MeCN (20 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **121a**. После кристаллизации соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 127-128°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров: 7.91-7.82 (2H, м, ArH), 7.71-7.82 (1H, м, ArH), 7.59-7.70 (2H, м, ArH), 6.15 (0.4H, д, ^3J = 8.6 Гц, NH), 6.10 (0.6H, д, ^3J = 9.4 Гц, NH), 5.66 (1.2H, с, NH_2), 5.51 (0.8H, с, NH_2), 5.02 (0.4H, д, ^3J = 7.0 Гц, $CHSO_2$), 4.87 (0.6H, д, ^3J = 7.9 Гц, $CHSO_2$), 4.30-4.42 (0.6H, м, C<u>H</u>NH), 4.09-4.20 (0.4H, м, C<u>H</u>NH), 3.29-3.45 (1H, м, CH_AN_3), 3.14-3.29 (1H, м, CH_BN_3), 2.24 (1.2H, с, CH_3), 2.17 (1.8H, с, CH_3), 1.89-2.04 (0.6H, м, $CH_A$$CH_2N_3$), 1.61-1.83 (1.4H, м, $CH_B$$CH_2N_3$ главного изомера и C<u>H</u>$_2$$CH_2N_3$ минорного изомера). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров: 200.1, 200.0 (C=O), 157.7, 157.6 (H_2NC=O), 138.9, 138.2 (C), 134.5, 134.2 (CH), 129.4, 129.3, 128.6, 128.5 (2CH), 76.6, 75.3 ($CHSO_2$), 47.5, 47.3 (CH_2N_3), 46.4, 45.9 (CHNH), 33.0, 30.9 (<u>C</u>$H_2CH_2N_3$), 32.8, 31.3 (CH_3). ИК спектр: 3451 (сл), 3427 (ушир.ср), 3375 (с), 3311 (сл), 3208 (ушир.ср) (NH), 3060 (сл) ($CH_{аром}$), 2147 (сл), 2108 (оч.с) (N_3), 1713 (с) (C=O), 1657 (с) (амид-I), 1615 (сл), 1584 (сл) ($CC_{аром}$), 1545 (амид-II), 1301 (с), 1144 (с) (SO_2), 743 (ср), 725 (ср), 686 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 46.25; H, 5.27; N, 20.60. $C_{13}H_{17}N_5O_4S$. Вычислено, %: C, 46.01; H, 5.05; N, 20.64.

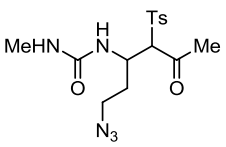
***N*-[(1-Азидо-5-оксо-4-тозил)гекс-3-ил]мочевина (121d).**



Соединение **121d** (1.114 г, 84%) в виде смеси двух изомеров (38:62) было получено из NaH (0.090 г, 3.73 ммоль), тозилацетона (0.793 г, 3.74 ммоль) и сульфона **113a** (1.117 г, 3.76 ммоль) в MeCN (10 мл) (20°C, 7 ч 50 мин) согласно методике, описанной для **121a**.

Т.пл. 136.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров: 7.69-7.77 (2H, м, ArH), 7.40-7.50 (2H, м, ArH), 6.15 (0.38H, д, ^3J = 8.5 Гц, NH), 6.10 (0.62H, д, ^3J = 9.4 Гц, NH), 5.66 (1.24H, с, NH_2), 5.52 (0.76H, с, NH_2), 4.96 (0.38H, д, ^3J = 6.7 Гц, $CHSO_2$), 4.81 (0.62H, д, ^3J = 8.0 Гц, $CHSO_2$), 4.27-4.40 (0.62H, м, C<u>H</u>NH), 4.06-4.18 (0.38H, м, C<u>H</u>NH), 3.29-3.43 (1H, м, CH_AN_3), 3.13-3.28 (1H, м, CH_BN_3), 2.42 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.23 (1.14H, с, CH_3), 2.17 (1.86H, с, CH_3), 1.89-2.03 (0.62H, м, $CH_ACH_2N_3$), 1.61-1.82 (1.38H, м, $CH_BCH_2N_3$ главного изомера и C<u>H</u>$_2CH_2N_3$ минорного изомера). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров: 200.1 (MeC=O), 157.74, 157.67 (H_2NC=O), 145.2, 144.8, 136.0, 135.3 (C), 129.9, 129.7, 128.7, 128.6 (2CH), 76.8, 75.4 ($CHSO_2$), 47.6, 47.3 (CHNH), 46.4, 45.9 (CH_2N_3), 33.0, 30.84 (CH_3), 32.9, 31.2 (<u>C</u>$H_2CH_2N_3$), 21.2 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3450 (с), 3373 (с), 3305 (ср), 3204 (ушир.ср) (NH), 3091 (сл), 3070 (сл), 3054 (сл) ($CH_{аром}$), 2145 (ср), 2108 (оч.с), 2070 (сл) (N_3), 1713 (с) (C=O), 1658 (с) (амид-I), 1612 (сл), 1598 (сл) ($CC_{аром}$), 1549 (с) (амид-II), 1364 (с), 1143 (с) (SO_2), 817 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 47.91; H, 5.65; N, 19.58. $C_{14}H_{19}N_5O_4S$. Вычислено, %: C, 47.58; H, 5.42; N, 19.82.

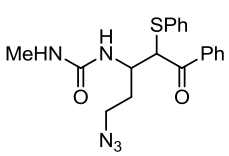
_N′_-Метил-_N_-[(1-азидо-5-оксо-4-тозил)гекс-3-ил]мочевина (121e).



Соединение **121e** (1.358 г, 86%) в виде смеси двух изомеров (43:57) было получено из NaH (0.104 г, 4.33 ммоль), тозилацетона (0.933 г, 4.39 ммоль) и сульфона **113b** (1.334 г, 4.28 ммоль) в MeCN (16 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **121a**. После кристаллизации соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 128°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров: 7.67-7.78 (2H, м, ArH), 7.39-7.50 (2H, м, ArH), 6.09 (0.43H, д, ^3J = 8.2 Гц, NH), 6.02 (0.57H, д, ^3J = 9.3 Гц, NH), 5.94 (1.14H, кв, ^3J = 4.7 Гц, NHMe), 5.62 (0.86H, кв, ^3J = 4.7 Гц, NHMe), 5.01 (0.43H, д, ^3J = 7.4 Гц, $CHSO_2$), 4.81 (0.57H, д, ^3J = 7.9 Гц, $CHSO_2$), 4.30-4.44 (0.57H, м, C<u>H</u>NH), 4.03-4.16 (0.47H, м, C<u>H</u>NH), 3.26-3.42 (1H, м, CH_AN_3), 3.12-3.26 (1H, м, CH_BN_3), 2.49 (1.71,H, д, ^3J = 4.7 Гц, NHC<u>H</u>$_3$, сигнал частично перекрывается с сигналом ДМСО-d_6), 2.42 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.39 (1.41H, д, ^3J = 4.7 Гц, NHC<u>H</u>$_3$), 2.27 (1.41H, с, CH_3), 2.17 (1.71H, с, CH_3), 1.63-2.04 (2H, м, C<u>H</u>$_2CH_2N_3$). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров: 200.1, 199.9 (MeC=O), 157.6, 157.4 (H_2NC=O), 145.2, 144.6, 136.2, 135.3 (C), 129.8, 129.6, 128.6, 128.5 (2CH), 76.8, 75.4 (CHTs), 47.5, 47.3 (CH_2N_3), 46.8, 46.2 (CHNH), 32.86 ($NHCH_3$), 31.3, 30.5 (<u>C</u>$H_2CH_2N_3$), 26.3, 26.1 (CH_3 в Ac), 21.10, 21.08 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3408 (с), 3322 (ушир.сл), 3239 (ушир.с), 3087 (ушир.ср) (NH), 3051 (сл) ($CH_{аром}$), 2143 (сл), 2108 (оч.с) (N_3), 1719 (с) (C=O), 1668 (с) (амид-I), 1597 (сл) (CCаром), 1539 (с) (амид-II), 1362 (ушир.ср), 1144 (с) (SO_2), 820 (сл) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 49.27; H, 5.96; N, 19.02. $C_{15}H_{21}N_5O_4S$. Вычислено, %: C, 49.03; H, 5.76; N, 19.06.

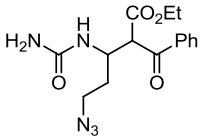
_N′_-Метил-_N_-[(5-азидо-1-оксо-1-фенил-2-фенилтио)пент-3-ил]мочевина (121f).



Соединение **121f** (1.114 г, 46%) в виде смеси двух изомеров (43:57) было получено из NaH (0.152 г, 6.33 ммоль), фенилтиоацетофенона (1.461 г, 6.40 ммоль) и сульфона **113b** (1.965 г, 6.31 ммоль) в ТГФ (15 мл) (20°C, 8 ч) согласно

методике, описанной для **121a**. После кристаллизации соотношение изомеров изменилось на 8:92. Т.пл. 133.5-135.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров: 7.81 (2H, м, ArH), 7.59-7.69 (1H, м, ArH), 7.45-7.55 (2H, м, ArH), 7.35-7.44 (2H, м, ArH), 7.23-7.35 (3H, м, ArH), 6.21 (0.08H, д, ^3J = 8.4 Гц, NH), 6.15 (0.92H, д, ^3J = 8.5 Гц, NH), 5.83 (1H, кв, ^3J = 4.7 Гц, NHMe), 5.26 (0.08H, д, ^3J = 6.8 Гц, CHS), 5.22 (0.92H, д, ^3J = 7.6 Гц, CHS), 4.09-4.23 (1H, м, C<u>H</u>NH), 3.20-3.47 (2H, м, CH_2N_3), 2.55 (2.76H, д, ^3J = 4.7 Гц, NHC<u>H</u>$_3$), 2.48 (0.24H, д, ^3J = 4.7 Гц, NHC<u>H</u>$_3$), 1.99-2.13 (0.08H, м, C<u>H</u>$_A$CH$_2$N$_3$), 1.70-1.90 (1.92H, м, C<u>H</u>$_B$CH$_2$N$_3$ минорного изомера и C<u>H</u>$_2$CH$_2$N$_3$ главного изомера). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 195.4 (PhC=O), 158.3 (HNC=O), 136.2, 133.5 (C), 132.9 (CH), 132.1, 129.1, 128.8, 128.2 (2CH), 127.8 (CH), 54.8 (CHS), 48.5 (NHCH), 48.0 (CH_2N_3), 31.3 (<u>C</u>H$_2$CH$_2$N$_3$), 26.4 (NHCH$_3$). ИК спектр: 3374 (ушир.ср), 3304 (ушир.ср) (NH), 3177 (сл) ($CH_{аром}$), 2136 (сл), 2101 (с) (N_3), 1665 (ср), 1639 (с) (C=O, амид-I), 1595 (сл) ($CC_{аром}$), 1560 (ушир.с) (амид-II), 735 (с), 687 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.12; H, 5.60; N, 18.08. $C_{19}H_{21}N_5O_2S$. Вычислено, %: C, 59.51; H, 5.52; N, 18.26.

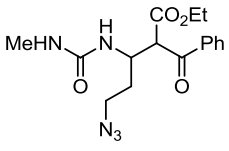
***N*-[(5-Азидо-1-оксо-1-фенил-2-этоксикарбонил)пент-3-ил]мочевина (121g).**



Соединение **121g** (1.533 г, 87%) в виде смеси двух изомеров (56:44) было получено из NaH (0.128 г, 5.35 ммоль), бензоилуксусного эфира (1.070 г, 5.43 ммоль) и сульфона **113a** (1.573 г, 5.29 ммоль) в MeCN (16 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **121a**. После кристаллизации соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 120-122.5°C (разл., EtOAc-петролейный эфир, 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров: 7.93-8.02 (2H, м, ArH), 7.64-7.72 (1H, м, ArH), 7.52-7.60 (2H, м, ArH), 6.16 (0.56H, д, ^3J = 9.1 Гц, NH), 6.06 (0.44H, д, ^3J = 9.4 Гц, NH), 5.57 (2H, с, NH_2), 4.94 (0.56H, д, ^3J = 6.0 Гц, $CHCO_2Et$), 4.92 (0.44H, д, ^3J = 6.6 Гц, $CHCO_2Et$), 4.27-4.43 (1H, м, C<u>H</u>NH), 4.01-4.13 (2H, м, OCH_2), 3.21-3.45 (2H, м, CH_2N_3), 1.66-1.94 (2H, м, C<u>H</u>$_2$CH$_2$N$_3$), 1.12 (1.32, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3), 1.10 (1.68, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров: 194.8, 194.3 (PhC=O), 168.4, 168.2 (EtOC=O), 158.1, 158.0 ($CONH_2$), 136.2, 135.9 (C), 133.82, 133.80 (CH), 128.9 (2 × 2CH), 128.4, 128.3 (2CH), 60.9, 60.8 (OCH_2), 57.1, 56.6 (<u>C</u>HCO$_2$Et), 47.9, 47.0 (CH_2N_3), 46.7 (CHNH), 32.4, 31.4 (<u>C</u>H$_2$CH$_2$N$_3$), 13.81, 13.78 (CH_3). ИК спектр: 3407 (ср), 3367 (ушир.с), 3207 (ушир.с) (NH), 3060 (сл) ($CH_{аром}$), 2098 (оч.с) (N_3), 1726 (с), 1655 (с) (C=O, амид-I), 1584 (с) (амид-II), 1624 (сл), 1596 (сл) ($CC_{аром}$), 1373 (с), 1285 (ушир.с), 1144 (с) (C-O), 746 (сл), 688 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 54.18; H, 5.65; N, 20.93. $C_{15}H_{19}N_5O_4$. Вычислено, %: C, 54.05; H, 5.75; N, 21.01.

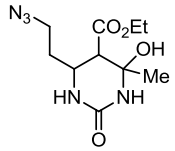
***N′*-Метил-*N*-[(5-азидо-1-оксо-1-фенил-2-этоксикарбонил)пент-3-ил]мочевина (121h).**



Соединение **121h** (1.632 г, 80%) в виде смеси двух изомеров (93:7) было получено из NaH (0.142 г, 5.91 ммоль), бензоилуксусного эфира (1.185 г, 6.01 ммоль) и сульфона **113b** (1.831 г, 5.88 ммоль) в MeCN (15 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **121a**. После кристаллизации соотношение изомеров изменилось на 76:24.

Т.пл. 120.5-121°C (EtOAc-петролейный эфир, 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров: 7.93-8.05 (2H, м, ArH), 7.64-7.73 (1H, м, ArH), 7.52-7.61 (2H, м, ArH), 6.08 (0.76H, д, ^3J = 8.9 Гц, NH), 5.99 (0.24H, д, ^3J = 9.4 Гц, NH), 5.93 (0.24H, кв, ^3J = 4.5 Гц, NHMe), 5.89 (0.76H, д, ^3J = 4.7 Гц, NHMe), 4.94 (0.76H, д, ^3J = 5.9 Гц, $CHCO_2Et$), 4.92 (0.24H, д, ^3J = 6.4 Гц, $CHCO_2Et$), 4.29-4.46 (1H, м, C<u>H</u>NH), 4.01-4.12 (2H, м, OCH_2), 3.20-3.45 (2H, м, CH_2N_3), 2.49 (3H, д, ^3J = 4.7 Гц, C<u>H</u>$_3$NH, сигнал перекрывается с сигналом ДМСО-d_6), 1.67-1.95 (2H, м, C<u>H</u>$_2$$CH_2N_3$), 1.11 (0.72H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 1.10 (2.28, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров: 94.8 (PhC=O), 168.3, 168.2 (EtOC=O), 158.0, 157.9 (NHC=O), 136.1 (C), 133.8 (CH), 128.9 (2CH), 128.3 (2CH), 60.7 (OCH_2), 56.7 (<u>C</u>HCO_2Et), 47.9 (CH_2N_3), 47.2 (CHNH), 31.3 ($NHCH_3$), 26.2 (<u>C</u>$H_2CH_2N_3$), 13.8 (CH_3 в CO_2Et). ИК спектр: 3375 (с), 3320 (с) (NH), 3165 (сл), 3116 (сл), 3089 (сл), 3065 (сл) ($CH_{аром}$), 2089 (с) (N_3), 1736 (с), 1676 (с), 1633 (C=O, амид-I), 1596 (сл), ($CC_{аром}$), 1566 (с) (амид-II), 1293 (с), 1259 (с), 1207 (с), 1019 (ср), 991 (ср) (C-O), 716 (ср), 683 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 55.35; H, 6.17; N, 20.17. $C_{16}H_{21}N_5O_4$. Вычислено, %: C, 55.32; H, 6.09; N, 20.16.

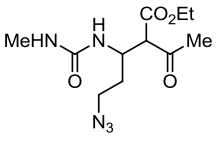
Этил 6-(2-азидоэтил)-4-гидрокси-4-метил-2-оксогексагидропиримидин-5-карбоксилат (122i).



Соединение **122i** (1.561 г, 63%) в виде смеси двух изомеров (61:39) было получено из NaH (0.240 г, 10.01 ммоль), ацетоуксусного эфира (1.313 г, 10.09 ммоль) и сульфона **113a** (2.708 г, 9.11 ммоль) в MeCN (20 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **121a**. После кристаллизации соотношение изомеров изменилось на 75:25.

Т.пл. 117.5-119.5°C (разл. MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров: 7.05 (0.75H, ушир.с, $N_{(3)}$H), 6.94 (0.25H, ушир.с, $N_{(3)}$H), 6.50 (0.75H, ушир.с, $N_{(1)}$H), 6.38 (0.25H, ушир.с, $N_{(1)}$H), 5.67 (0.25H, с, OH), 5.55 (0.75H, с, OH), 4.02-4.22 (2H, м, OCH_2), 3.80-3.90 (1H, м, 6-H), 3.41-3.54 (2H, м, CH_2N_3), 2.55 (0.25H, д, ^3J = 4.0 Гц, 5-H), 2.43 (0.75H, д, ^3J = 11.7 Гц, 5-H), 1.63-1.79 (1H, м, C<u>H</u>$_A$$CH_2N_3$), 1.47-1.63 (1H, м, C<u>H</u>$_B$$CH_2N_3$), 1.36 (2.25H, с, 4-$CH_3$), 1.28 (0.75H, с, 4-$CH_3$), 1.20 (2.25H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 1.17 (0.75H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров: 169.3, 168.9 (C=O), 154.6, 154.5 (C2), 78.4, 78.1 (C4), 60.1, 59.8 (OCH_2), 53.2, 50.9 (C5), 47.2, 46.5 (CH_2N_3), 45.8, 45.4 (C6), 31.9, 31.2 (<u>C</u>$H_2CH_2N_3$), 27.8, 26.7 (4-CH_3), 14.1 (CH_3). ИК спектр: 3285 (ушир.оч.с), 3114 (ушир.оч.с) (NH, OH), 2152 (сл), 2089 (оч.с) (N_3), 1739 (C=O), 1661 (амид-I), 1500 (с) (амид-II), 1175 (с), 1137 (с), 1113 (с), 1036 (с) (C-O). Найдено, %: C, 44.23; H, 6.27; N, 25.78. $C_{10}H_{17}N_5O_4$. Вычислено, %: C, 44.28; H, 6.32; N, 25.82.

***N′*-Метил-*N*-[(1-азидо-5-оксо-4-этоксикарбонил)гекс-3-ил]мочевина (121j).**

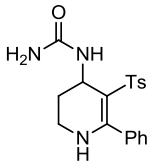


Соединение **121j** (1.561 г, 63%) в виде смеси двух изомеров (53:47) было получено из NaH (0.092 г, 3.82 ммоль), ацетоуксусного эфира (0.516 г, 3.97 ммоль) и сульфона **113b** (1.171 г, 3.76 ммоль) в MeCN (13 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **121a**. После кристаллизации соотношение изомеров изменилось на 55:45.

Т.пл. 92.5-93.5°C (EtOAc). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров: 6.05 (0.55H, кв, ^3J = 4.5 Гц, NHMe),

5.96 (0.45H, д, ^3J = 9.7 Гц, NH), 5.92 (0.55 H, ^3J = 9.8 Гц, NH), 5.86 (0.45H, кв, ^3J = 4.8 Гц, NHMe), 4.34-4.45 (0.55H, м, C<u>H</u>NH), 4.22-4.33 (0.45H, м, C<u>H</u>NH), 4.05-4.17 (2H, м, OCH_2), 3.92 (0.55H, д, ^3J = 5.5 Гц, $CHCO_2Et$), 3.78 (0.45H, д, ^3J = 7.8 Гц, $CHCO_2Et$), 3.18-3.40 (2H, м, CH_2N_3), 2.51 (3H, д, ^3J = 4.5 Гц, NHC<u>H</u>$_3$, сигнал частично перекрывается с сигналом ДМСО-d_6), 2.19 (1.65, с, CH_3), 2.15 (1.35H, с, CH_3), 1.58-1.73 (2H, м, C<u>H</u>$_2CH_2N_3$), 1.18 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, OCH_2C<u>H</u>$_3$). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров: 202.8, 202.5 (MeC=O), 168.6, 167.0 (EtOC=O), 158.0, 157.9 (HNC=O), 63.1, 62.7 (<u>C</u>HCO_2Et), 61.0, 60.6 (OCH_2), 47.9, 47.7 (CH_2N_3), 46.6, 46.0 (CHNH), 32.8, 32.1 ($NHCH_3$), 29.15, 29.12 (<u>C</u>$H_2CH_2N_3$), 26.3, 26.2 (CH в C(O)Me), 13.9, 13.8 (CH_3 в CO_2Et). ИК спектр: 3344 (ушир.с) (NH), 2105 (с) (N_3), 1741 (с), 1710 (ср), 1642 (с) (C=O, амид-II), 1570 (с) (амид-II), 1290 (ср), 1178 (ср) (C-O). Найдено, %: C, 46.35; H, 6.77; N, 24.58. $C_{11}H_{19}N_5O_4$. Вычислено, %: C, 46.31; H, 6.71; N, 24.55.

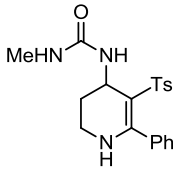
5-Тозил-4-уреидо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин (124a).



Смесь **121a** (0.360 г, 0.87 ммоль) и PPh_3 (0.231 г, 0.88 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) кипятят при перемешивании в течение 3 ч. В начале реакции образуется прозрачный раствор, через 20 мин выпадает осадок. Полученную суспензию охлаждают (-10°C), осадок отфильтровывают на холодном (-10°C) фильтре, промывают холодным (-10°C) ТГФ (3 × 2 мл), холодным (-10°C) эфиром (4 × 4 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **124a** (0.291 г, 90%).

Т.пл. 131-132°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.17-7.40 (7H, м, ArH), 7.18 (1H, д, ^3J = 4.6 Гц, 1-H), 7.03-7.09 (2H, м, ArH), 6.07 (1H, д, ^3J = 6.6 Гц, NH), 5.40 (2H, с, NH_2), 4.71 (1H, дддд, ^3J = 6.6, ^3J = 3.3, ^3J = 2.8, ^4J = 1.3 Гц, 4-H), 3.17-3.27 (1H, м, 2-H_e), 3.07 (1H, ддд, ^3J = 13.6, ^2J = 12.9, ^3J = 3.6 Гц, 2-H_a), 2.33 (3H, с, CH_3), 1.83-1.92 (1H, м, 3-H_e), 1.38 (1H, дддд, ^3J = 13.6, ^2J = 12.9, ^3J = 4.9, $^3J_3$ = 3.3 Гц, 3-H_a). Спектр ^{13}C ЯМР: 157.4 (C=O), 155.6 (C6), 142.7 (C), 141.3 (C), 136.2 (C), 128.9, 128.6 (ушир.), 127.2, 126.0 (2CH), 128.5 (C), 99.1 (C5), 42.5 (C4), 36.0 (C2), 27.3 (C3), 20.9 (CH_3). ИК спектр: 3434 (с), 3382 (пл), 3364 (ушир.с), 3303 (пл), 3185 (с) (NH), 1667 (оч.с) (амид-I), 1617 (ср), 1607 (ср) ($CC_{аром}$), 1569 (с) (C=C), 1515 (с), 1500 (оч.с) (амид-II), 1294 (с), 1139 (оч.с) (SO_2), 809 (ср), 762 (с), 701 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.07; H, 6.07; N, 11.55. $C_{19}H_{21}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 61.44; H, 5.70; N, 11.31.

4-Метилуреидо-5-тозил-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин (124b).

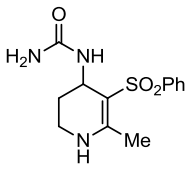


Пиридин **124b** (0.091 г, 50%) был получен из мочевины **121b** (0.205 г, 0.48 ммоль) и PPh_3 (0.148 г, 0.56 ммоль) в ТГФ (4 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **124e**.

Спектр ^{1}H ЯМР: 7.12-7.40 (8H, м, ArH и 1-H), 7.03-7.11 (2H, м, ArH), 5.92 (1H, д, ^3J = 6.4 Гц, NH), 5.63 (1H, кв, ^3J = 4.6 Гц, NHMe), 4.72 (1H, м, Σ^3J = 12.8 Гц, 4-H), 3.15-3.26 (1H, м, 2-H_e), 3.00-3.13 (1H, м, 2-H_a), 2.56 (3H, д, ^3J = 4.6 Гц, NC<u>H</u>$_3$), 2.33 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.82-1.93 (1H, м, 2-H_e), 1.31-1.46 (1H, м, 2-H_a). Спектр ^{13}C ЯМР: 157.4 (C=O), 155.5 (C6), 142.7, 141.3, 136.2 (C), 128.8 (2CH), 128.6 (CH), 128.4, 127.1, 126.0 (2CH), 99.1 (C5), 42.7 (C4), 35.9 (C2), 27.4 (C3), 26.1

(NHCH$_3$), 20.9 (CH$_3$ в Ts).

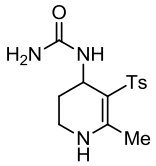
6-Метил-4-уреидо-5-фенилсульфонил-1,2,3,4-тетрагидропиридин (124c).



Смесь соединения **121c** (0.144 г, 0.43 ммоль) и PPh$_3$ (0.112 г, 0.43 ммоль) в сухом 1,2-диметоксиэтане (3 мл) кипятят при перемешивании в течение 2 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с эфиром до кристаллизации, осадок отфильтровывают, промывают эфиром, холодным (-10°C) этилацетатом (2 × 2 мл), эфиром, петролейным эфиром, высушивают и получают **124c** (0.103 г, 82%).

Т.пл. 141-142°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.67-7.77 (2H, м, ArH), 7.48-7.60 (3H, м, ArH), 7.29 (1H, д, ^3J = 4.0 Гц, 1-H), 5.91 (1H, д, ^3J = 6.6 Гц, NH), 5.30 (2H, с, NH$_2$), 4.60 (1H, м, $\Sigma\,^3J$ = 12.2 Гц, 4-H), 3.09-3.22 (1H, м, 2-H$_e$), 2.91-3.05 (1H, м, 2-H$_a$), 2.04 (3H, с, CH$_3$), 1.75-1.87 (1H, м, 3-H$_e$), 1.18-1.33 (1H, м, 3-H$_a$). Спектр ^{13}C ЯМР: 157.3 (H$_2$NC=O), 153.3 (C6), 145.7 (C), 131.4 (CH), 128.9 (2CH), 125.6 (2CH), 96.5 (C5), 42.5 (C4), 35.6 (C2), 27.3 (C3), 18.9 (6-CH$_3$). ИК спектр: 3420 (ср), 3386 (с), 3339 (ср), 3238 (с), 3202 (с), 3069 (с) (NH), 1656 (с) (амид-I), 1616 (ср) (C=C), 1568 (с), 1513 (с) (амид-II), 1345 (ср), 1119 (с) (SO$_2$), 756 (с), 748 (с), 688 (с)с(CH$_{аром}$). Найдено, %: C, 52.67; H, 6.16; N, 14.29. $C_{13}H_{17}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 52.87; H, 5.80; N, 14.23.

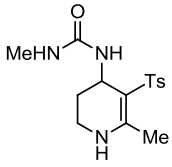
6-Метил-5-тозил-4-уреидо-1,2,3,4-тетрагидропиридин (124d).



Пиридин **124d** (0.154 г, 77%) был получен из мочевины **121d** (0.229 г, 0.65 ммоль) и PPh$_3$ (0.177 г, 0.68 ммоль) в ТГФ (4 мл) (кипячение, 1 ч) согласно методике, описанной для **124g**.

Т.пл. 139-140.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.58-7.65 (2H, м, ArH), 7.35-7.72 (2H, м, ArH), 7.26 (1H, д, ^3J = 4.0 Гц, 1-H), 5.91 (1H, д, ^3J = 6.5 Гц, NH), 5.33 (2H, с, NH$_2$), 4.57 (1H, Σ^3J = 13.2 Гц, 4-H), 3.07-3.21 (1H, м, 2-H$_e$), 2.89-3.04 (1H, м, 2-H$_a$), 2.35 (3H, с, CH$_3$ в Ts), 2.02 (3H, с, 6-CH$_3$), 1.73-1.86 (1H, м, 3-H$_e$), 1.15-1.31 (1H, м, 3-H$_a$). Спектр ^{13}C ЯМР: 157.4 (H$_2$NC=O), 153.1 (C6), 143.0 (C), 141.5 (C), 129.4 (2CH), 125.8 (2CH), 96.9 (C5), 42.6 (C4), 35.6 (C2), 27.4 (C3), 20.9 (CH$_3$ в Ts), 18.9 (6-CH$_3$). Найдено, %: C, 54.57; H, 6.24; N, 13.75. $C_{14}H_{19}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 54.35; H, 6.19; N, 13.58.

6-Метил-4-метилуреидо-5-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиридин (124e).

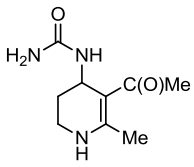


Смесь соединения **122e** (0.252 г, 0.69 ммоль) и PPh$_3$ (0.212 г, 0.81 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) кипятят при перемешивании в течение 1.5 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с этилацетатом до кристаллизации, суспензию охлаждают до -10°C, осадок отфильтровывают, промывают холодным (-10°C) этилацетатом (2 × 2 мл), эфиром, петролейным эфиром, высушивают и получают **124e** (0.134 г, 60%).

Спектр ^{1}H ЯМР: 7.54-7.66 (2H, м, ArH), 7.27-7.38 (2H, м, ArH), 7.23 (1H, ушир.с, 1-H), 5.76 (1H, д, ^3J = 5.9 Гц, NH), 5.54 (1H, кв, ^3J = 4.5 Гц, NHMe), 4.58 (1H, м, Σ^3J = 12.9 Гц, 4-H), 3.06-3.20 (1H, м, 2-H$_e$), 2.88-3.04 (1H, м, 2-H$_a$), 2.51 (3H, д, ^3J = 4.5 Гц, NCH$_3$), 2.36 (3H, с, CH$_3$ в Ts), 2.03 (6-CH$_3$),

1.72-1.86 (1H, м, 3-H_e), 1.15-1.32 (1H, м, 3-H_a).

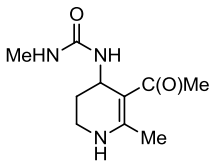
5-Ацетил-6-метил-4-уреидо-1,2,3,4-тетрагидропиридин (124f).



Смесь соединения **115a** (0.268 г, 1.11 ммоль) и PPh_3 (0.294 г, 1.12 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) кипятят при перемешивании в течение 2 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с диэтиловым эфиром до кристаллизации, осадок отфильтровывают, промывают эфиром, смесью эфир-ТГФ (6 мл, 1:1 v/v), эфиром (2 × 4 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **124f** (0.153 г, 70%).

Т.пл. 168-168.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.22 (1H, д, ^3J = 4.6 Гц, 1-H), 5.97 (1H, д, ^3J = 6.9 Гц, NH), 5.32 (2H, с, NH_2), 4.48 (1H, дддд, ^3J = 6.9, ^3J = 3.4, ^3J = 2.8, ^4J = 1.4 Гц, 4-H), 3.14 (1H, ддддд, ^2J = 12.8, ^3J = 4.8, ^3J = 4.6, ^3J = 2.1, ^4J = 1.4 Гц, 2-H_e), 2.95 (1H, ддд, ^3J = 13.3, ^2J = 12.8, ^3J = 3.4 Гц, 2-H_a), 2.15 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.99 (3H, с, 6-CH_3), 1.79 (1H, дддд, ^2J = 13.1, ^3J = 3.4, ^3J = 2.8, ^3J = 2.1 Гц, 3-H_e), 1.38 (1H, дддд, ^3J = 13.3, ^2J = 13.1, ^3J = 4.8, ^3J = 3.4 Гц, 3-H_a). Спектр ^{13}C ЯМР: 193.4 (C=O в Ac), 157.6 (H_2NC=O), 155.5 (C6), 101.6 (C5), 43.1 (C4), 35.7 (C2), 27.6 (CH_3 в Ac), 27.6 (C3), 21.9 (6-CH_3). ИК спектр: 3417 (с), 3344 (с), 3270 (оч.с), 3217 (пл), 3100 (с) (NH), 1646 (с) (C=O и амид-I), 1591 (с) (C=C), 1516 (оч.с) (амид-II). Найдено, %: C, 54.67; H, 7.83; N, 21.16. $C_9H_{15}N_3O_2$. Вычислено, %: C, 54.81; H, 7.67; N, 21.30.

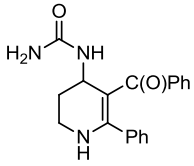
5-Ацетил-6-метил-4-метилуреидо-1,2,3,4-тетрагидропиридин (124g).



Смесь соединения **114d** (0.358 г, 1.40 ммоль) и PPh_3 (0.436 г, 1.66 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) кипятят при перемешивании в течение 1.5 ч, полученную суспензию охлаждают (-10°C), осадок отфильтровывают на холодном фильтре, промывают холодным (-10°C) ТГФ (4 × 2 мл), холодным (-10°C) эфиром (2 × 2 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **124g** (0.264 г, 89%).

Т.пл. 145-145.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.18 (1H, д, ^3J = 3.8 Гц, 1-H), 5.84 (1H, д, ^3J = 6.7 Гц, NH), 5.49 (1H, кв, ^3J = 4.7 Гц, NHMe), 4.51 (1H, м, Σ^3J = 12.8 Гц, 4-H), 3.08-3.18 (1H, м, 2-H_e), 2.88-3.01 (1H, м, 2-H_a), 2.54 (3H, д, ^3J = 4.7 Гц, NCH_3), 2.15 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.98 (3H, с, 6-CH_3), 1.75-1.85 (1H, м, 3-H_e), 1.31-1.46 (1H, м, 3-H_a). Спектр ^{13}C ЯМР: 193.4 (C=O в Ac), 157.6 (H_2NC=O), 155.5 (C6), 101.6 (C5), 43.3 (C4), 35.6 (C2), 27.6 (C3 и CH_3 в Ac), 26.1 (NCH_3), 21.7 (6-CH_3). ИК спектр: 3353 (с), 3258 (ушир.с), 3171 (сл), 3075 (с) (NH), 1627 (с) (амид-I), 1574 (с) (C=C), 1511 (с) (амид-II). Найдено, %: C, 56.90; H, 8.10; N, 19.93. $C_{10}H_{17}N_3O_2$. Вычислено, %: C, 56.85; H, 8.11; N, 19.89.

5-Бензоил-4-уреидо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин (124h).

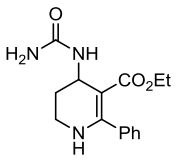


Пиридин **124h** (0.169 г, 61%) был получен из мочевины **114f** (0.316 г, 0.86 ммоль) и PPh_3 (0.269 г, 1.02 ммоль) в ТГФ (4 мл) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **124e**.

Спектр ^{1}H ЯМР: 7.19-7.28 (2H, м, ArH и 1-H), 6.94-7.14 (9H, м, ArH), 5.88 (1H, д,

^3J = 6.3 Гц, NH), 5.29 (2H, с, NH_2), 4.95 (1H, м, Σ ^3J = 13.0 Гц, 4-H), 3.28-3.45 (1H, м, 2-H_e), 3.09-3.24 (1H. м, 2-H_a), 1.94-2.07 (1H, м, 3-H_e), 1.31-1.47 (1H, м, 3-H_a).

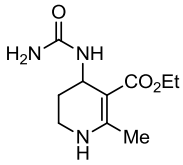
Этил 2-фенил-4-уреидо-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (124i).



Пиридин **124i** (0.270 г, 76%) был получен из мочевины **121g** (0.407 г, 1.22 ммоль) и PPh_3 (0.382 г, 1.46 ммоль) в ТГФ (4 мл) (кипячение, 1 ч) согласно методике, описанной для **124g**.

Спектр ^{1}H ЯМР: 7.30-7.39 (3H, м, ArH), 7.16-7.24 (2H, м, ArH), 6.87 (1H, д, ^3J = 4.1 Гц, 1-H), 5.87 (1H, д, ^3J = 6.2 Гц, NH), 5.25 (2H, с, NH_2), 4.67 (1H, м, Σ^3J = 12.9 Гц, 4-H), 3.57-3.72 (2H, м, OCH_2), 3.17-3.29 (1H, м, 2-H_e), 2.98-3.12 (1H, м, 2-H_a), 1.85-1.95 (1H, м, 3-H_e), 1.31-1.45 (1H, м, 3-H_a), 0.73 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3).

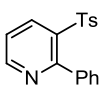
Этил 2-метил-4-уреидо-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (124j).



Смесь соединения **122i** (0.155 г, 0.57 ммоль) и PPh_3 (0.154 г, 0.59 ммоль) в сухом MeCN (3 мл) кипятят при перемешивании в течение 1 ч, полученную суспензию охлаждают (-10°C), осадок отфильтровывают на холодном фильтре, промывают холодным (-10°C) MeCN (3 × 2 мл), холодным (-10°C) эфиром (2 × 2 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **124j** (0.075 г, 58%).

Т.пл. 163-163.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 6.99 (1H, д, ^3J = 4.1 Гц, 1-H), 5.66 (1H, д, ^3J = 5.9 Гц, NH), 5.21 (2H, с, NH_2), 4.50 (1H, м, Σ^3J = 11.6 Гц, 4-H), 3.86-4.02 (2H, м, OCH_2), 3.06-3.17 (1H, м, 2-H_e), 2.89-3.02 (1H, м, 2-H_a), 2.13 (3H, с, 6-CH_3), 1.76-1.86 (1H, м, 3-H_e), 1.21-1.35 (1H, м, 3-H_a), 1.12 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 167.3 (C=O), 157.8 (H_2NC=O), 155.4 (C6), 90.7 (C5), 57.6 (OCH_2), 41.8 (C4), 35.8 (C2), 27.3 (C3), 20.9 (6-CH_3), 14.7 (CH_3). ИК спектр: 3410 (с), 3340 (с), 3209 (ср), 3118 (сл), 3077 (сл) (NH), 1639 (с) (амид-I), 1587 (с), 1575 (с) (C=C и C=O), 1541 (с), 1513 (с) (амид-II), 1271 (с), 1112 (с) (C-O). Найдено, %: C, 52.82; H, 7.37; N, 18.53. $C_{10}H_{17}N_3O_3$. Вычислено, %: C, 52.85; H, 7.54; N, 18.49.

3-Тозил-2-фенилпиридин (125).

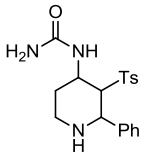


Суспензию тетрагидропиридина **124a** (0.718 г, 1.93 ммоль) и активного MnO_2 (2.528 г) в толуоле (25 мл) кипятят при перемешивании в течение 1.5 ч, охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через слой силикагеля (0.5 см), остаток промывают ацетоном (5 × 15 мл), объединенный фильтрат упаривают в вакууме. Остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса и растирают с петролейным эфиром (3 мл) до кристаллизации. Осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром (3 × 3 мл), высушивают и получают **125** (0.384 г, 64%).

Т.пл. 140.5-141°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (600.13 МГц): 8.86 (1H, дд, ^3J = 4.8, ^4J = 1.6 Гц, 6-H), 8.62 (1H, дд, ^3J = 8.2, ^4J = 1.6 Гц, 4-H), 7.73 (1H, дд, ^3J = 8.2, ^3J = 4.8 Гц, 5-H), 7.39-7.43 (1H, м, ArH), 7.27-7.31 (2H, м, ArH), 7.15-7.19 (4H, м, ArH), 7.06-7.09 (2H, м, ArH), 2.31 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (150.90 МГц): 157.8 (C2), 152.9 (C6), 144.2 (C), 137.9 (C), 137.0 (C4), 136.7, 136.6

(C, C3), 129.4, 129.2, 127.4, 127.1 (2CH), 128.5 (C), 123.1 (C5), 20.9 (CH_3). ИК спектр: 3079 (сл), 3065 (сл) ($CH_{аром}$), 1593 (ср), 1567 (ср), 1550 (с), 1510 (сл) ($CN_{аром}$, $CC_{аром}$), 1322 (с), 1160 (с) (SO_2), 817 (с), 764 (с), 702 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.76; H, 5.01; N, 4.75. $C_{18}H_{15}NO_2S$. Вычислено, %: C, 69.88; H, 4.89; N, 4.53.

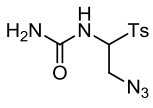
3-Тозил-4-уреидо-2-фенилпиперидин (126).



К перемешиваемой, охлаждаемой на ледяной бане суспензии тонко измельченного $NaBH_4$ (0.621 г, 16.41 ммоль) и тетрагидропиридина **124a** (0.777 г, 2.09 ммоль) в сухом ТГФ (6 мл) прикапывают CF_3COOH (13 мл) в течение 25 мин с защитой от влаги воздуха ($CaCl_2$-трубка). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, растворители отгоняют в вакууме (при температуре бани 40-45°C), маслянистый остаток соупаривают с толуолом (2 × 10 мл). Остаток растворяют в H_2O (5 мл), нейтрализуют Na_2CO_3, полученный раствор экстрагируют $CHCl_3$ (6 × 10 мл), экстракт промывают H_2O до 7, насыщенным водным раствором NaCl и сушат над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, полученную пену растирают с холодным эфиром (3 мл) до кристаллизации. Суспензию охлаждают (-10°C), осадок отфильтровывают, промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 5 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **126** (0.512 г, 66%) в виде смеси трех изомеров в соотношении 70:25:5. После кристаллизации из MeCN получают главный (2*R**,3*R**,4*S**)-изомер.

Т.пл. 204-204.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР изомера (2*R**,3*R**,4*S**)-**126** (600.13 МГц): 6.97-7.07 (9H, м, ArH), 6.75 (1H, д, ^3J = 7.1 Гц, NH), 5.55 (2H, с, NH_2), 4.72 (1H, дддд, ^3J = 7.1, ^3J = 4.2, ^3J = 3.1, ^3J = 2.7 Гц, 4-H), 4.34 (1H, д, ^3J = 3.3 Гц, 2-H), 3.88 (1H, ддд, ^3J = 3.3, ^3J = 2.7, ^4J = 1.0 Гц, 3-H), 3.16 (1H, ддд, ^2J = 14.0, ^3J = 5.1, ^3J = 1.9 Гц, 6-He), 2.92 (1H, ддд, ^2J = 14.0, ^3J = 13.2, ^3J = 2.8 Гц, 6-Ha), 2.58 (1H, ушир.с, 1-H), 2.28 (3H, с, CH_3), 1.99 (1H, дддд, ^2J = 14.1, ^3J = 13.2, ^3J = 5.1, ^3J = 4.2 Гц, 5-Ha), 1.53 (1H, ддддд, ^2J = 14.1, ^3J = 3.1, ^3J = 2.8, ^3J = 1.9, ^4J = 1.0 Гц, 5-He). Спектр ^{13}C ЯМР (2*R**,3*R**,4*S**)-**126** (150.90 МГц): 157.8 (C=O), 142.9 (C), 139.3 (C), 138.5 (C), 129.0, 127.4, 126.6, 126.3 (2CH), 126.1 (C), 64.5 (C3), 54.9 (C2), 43.9 (C4), 41.0 (C6), 27.8 (C5), 20.9 (CH_3). ИК спектр: 3468 (с), 3407 (с), 3356 (ушир.ср), 3339 (с), 3213 (ср) (NH), 3057 (сл), 3037 (сл), 3018 (сл) ($CH_{аром}$), 1646 (с), 1620 (с) (амид-I), 1594 (сл) ($CC_{аром}$), 1514 (с) (амид-II), 1295 (с), 1130 (с) (SO_2), 811 (ср), 754 (с), 701 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.08; H, 6.44; N, 11.32. $C_{19}H_{23}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 61.10; H, 6.21; N, 11.25.

***N*-[(2-Азидо-1-тозил)этил]мочевина (127a).**

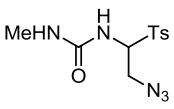


К свежеперегнанному диэтилацеталю 2-азидоэтаналя (**129a**) (7.879 г, 49.49 ммоль) добавляют 80% водную HCOOH (25 мл), полученный бесцветный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 5.5 ч, добавляют сульфиновую кислоту **2** (7.737 г, 49.53 ммоль) и H_2O (50 мл), перемешивают в течение 10 мин, к образовавшемуся раствору добавляют мочевину (14.869 г, 247.57 ммоль) и H_2O (25 мл). Мочевина растворяется в течение 5 мин и затем выпадает мелкий тяжелый осадок. Полученную суспензию

перемешивают в течение 21 ч и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O (8 × 15 мл), при этом запах HCOOH полностью удаляется, петролейным эфиром, высушивают и получают **127a** (12.096 г, 86%), который используют далее без дополнительной очистки.

Т.пл. 125°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.69-7.74 (2H, м, ArH), 7.41-7.47 (2H, м, ArH), 7.15 (1H, д, ^3J = 10.3 Гц, NH), 5.84 (2H, с, NH_2), 5.17 (1H, ддд, ^3J = 10.3, ^3J = 7.4, ^3J = 4.3 Гц, CHN), 3.78 (1H, дд, ^2J = 13.3, ^3J = 7.4 Гц, CH_AN_3), 3.76 (1H, дд, ^2J = 13.3, ^3J = 4.3 Гц, CH_BN_3), 2.41 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 156.3 (C=O), 144.7 (C), 134.1 (C), 129.7 (2CH), 128.8 (2CH), 69.1 (CHN), 48.1 (CH_2N_3), 21.1 (CH_3). ИК спектр: 3458 (с), 3369 (с), 3358 (с), 3276 (ср), 3212 (ср) (NH), 3089 (сл), 3065 (сл), 3043 (ср) ($CH_{аром}$), 2181 (ср), 2111 (оч.с) (N_3), 1695 (с), 1667 (с) (амид-I), 1616 (ср), 1599 (сл) ($CC_{аром}$), 1516 (ушир.с) (амид-II), 1308 (с), 1143 (с) (SO_2), 825 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 42.34; H, 4.70; N, 24.64. $C_{10}H_{13}N_5O_3S$. Вычислено, %: C, 42.40; H, 4.63; N, 24.72.

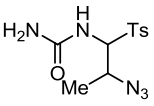
***N*-[(2-Азидо-1-тозил)этил]-*N´*-метилмочевина (127b).**



Соединение **127b** (29.43 г, 88%) было получено из ацеталя **129a** (17.97 г, 0.113 моль), сульфиновой кислоты **2** (17.63 г, 0.113 моль), *N*-метилмочевины (12.54 г, 0.169 моль), 80% водной HCOOH (56 мл) и H_2O (168 мл) (20°C, 24 ч) согласно методике, описанной для **127a**.

Т.пл. 114.5°C (разл., MeCN); Спектр ^{1}H ЯМР: 7.67-7.73 (2H, м, ArH), 7.41-7.47 (2H, м, ArH), 7.12 (1H, д, ^3J = 10.3 Гц, NH), 6.02 (1H, кв, ^3J = 4.7 Гц, NH), 5.18 (1H, ддд, ^3J = 10.3, ^3J = 6.5, ^3J = 5.4 Гц, CHN), 3.69-3.81 (2H, м, CH_2N_3), 2.43 (3H, д, ^3J = 4.7 Гц, NCH_3), 2.41 (3H, с, CH_3 в Ts). Спектр ^{13}C ЯМР: 156.4 (C=O), 144.8 (C), 134.1 (C), 129.7 (2CH), 128.8 (2CH), 69.6 (CHN), 48.1 (CH_2N_3), 26.3 (NCH_3), 21.1 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3376 (с), 3286 (с), 3195 (ср) (NH), 3088 (сл), 3067 (сл) ($CH_{аром}$), 2210 (сл), 2147 (сл), 2108 (с) (N_3), 1673 (с) (амид-I), 1595 (ср) ($CC_{аром}$), 1559 (ушир.с), 1532 (ср) (амид-II), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1293 (с), 1126 (с) (SO_2), 817 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 44.50; H, 5.23; N, 23.44. $C_{11}H_{15}N_5O_3S$. Вычислено, %: C, 44.44; H, 5.09; N, 23.55.

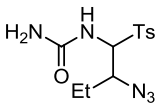
***N*-[(2-Азидо-1-тозил)пропил]мочевина (127c).**



К свежеперегнанному диметилацеталю 2-азидопропаналя (**129b**) (16.23 г, 0.112 моль) добавляют 80% водную HCOOH (56 мл), полученный бесцветный раствор перемешивают при нагревании на водяной бане (41°C, температура бани) в течение 4 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, добавляют сульфиновую кислоту **2** (17.47 г, 0.112 моль) и H_2O (112 мл), перемешивают в течение 30 мин, к образовавшемуся раствору добавляют мочевину (33.58 г, 0.559 моль) и H_2O (56 мл). Мочевина растворяется в течение 5 мин и затем выпадает мелкий тяжелый осадок. Полученную суспензию перемешивают в течение 24 ч и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O (8 × 30 мл), при этом запах HCOOH полностью удаляется, петролейным эфиром, высушивают и получают **127c** (23.73 г, 71%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 97:3, которую используют далее без дополнительной очистки. После кристаллизации из MeCN получают главный изомер.

Т.пл. 126.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.68-7.74 (2H, м, ArH), 7.39-7.45 (2H, м, ArH), 6.93 (1H, д, ^3J = 10.6 Гц, NH), 5.90 (2H, с, NH_2), 5.02 (1H, дд, ^3J = 10.6, ^3J = 2.0 Гц, CHN), 4.54 (1H, д.кв, ^3J = 6.6, ^3J = 2.0 Гц, CHN_3), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.21 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.23 (1H, д, ^3J = 10.8 Гц, NH), 5.82 (2H, с, NH_2), 5.17 (1H, дд, ^3J = 10.8, ^3J = 4.1 Гц, CHN), 4.14 (1H, д.кв, ^3J = 6.7, ^3J = 4.1 Гц, CHN_3), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.38 (3H, д, ^3J = 6.7 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 156.7 (C=O), 144.5 (C), 134.8 (C), 129.6 (2CH), 128.7 (2CH), 71.9 (CHN), 54.8 (CHN_3), 21.1 (CH_3 в Ts), 17.3 (CH_3). ИК спектр: 3450 (с), 3369 (с), 3334 (пл), 3315 (ушир.ср), 3273 (ср), 3215 (ср) (NH), 3066 (сл), 3044 (сл), 3031 (сл) ($CH_{аром}$), 2130 (с), 2101 (с), 2087 (с) (N_3), 1699 (с), 1666 (с) (амид-I), 1624 (сл), 1599 (сл) ($CC_{аром}$), 1525 (с) (амид-II), 1496 (сл) ($CC_{аром}$), 1303 (с), 1146 (с) (SO_2), 812 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 44.44; H, 5.18; N, 23.45. $C_{11}H_{15}N_5O_3S$. Вычислено, %: C, 44.44; H, 5.09; N, 23.55.

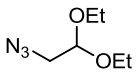
***N*-[(2-Азидо-1-тозил)бутил]мочевина (127d)**.



К свежеперегнанному диметилацеталю 2-азидобутаналя (**129c**) (19.01 г, 0.119 моль) добавляют 80% водной HCOOH (60 мл), полученный желтоватый раствор перемешивают при нагревании на водяной бане (41°C, температура бани) в течение 4 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, добавляют сульфиновую кислоту **2** (18.66 г, 0.119 моль) и H_2O (120 мл), перемешивают в течение 20 мин, к образовавшемуся раствору добавляют мочевину (35.85 г, 0.597 моль) и H_2O (60 мл). Мочевина растворяется в течение 5 мин и затем выпадает мелкий маслянистый осадок. Через 1 ч осадок растирают шпателем. Полученную тонкую суспензию перемешивают в течение 23 ч и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O (8 × 30 мл), при этом запах HCOOH полностью удаляется, петролейным эфиром, высушивают и получают **127d** (29.64 г, 80%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 90:10, которую используют далее без дополнительной очистки. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 94:6.

Т.пл. 125.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.69-7.75 (2H, м, ArH), 7.40-7.46 (2H, м, ArH), 6.94 (1H, д, ^3J = 10.6 Гц, NH), 5.89 (2H, с, NH_2), 5.06 (1H, дд, ^3J = 10.6, ^3J = 1.7 Гц, CHN), 4.30 (1H, дт, ^3J = 7.1, ^3J = 1.7 Гц, CHN_3), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.43-1.58 (2H, м, CH_2), 0.94 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.21 (1H, д, ^3J = 10.8 Гц, NH), 5.81 (2H, с, NH_2), 5.15 (1H, дд, ^3J = 10.8, ^3J = 5.5 Гц, CHN), 3.88 (1H, ддд, ^3J = 10.1, ^3J = 5.5, ^3J = 3.3 Гц, CHN_3), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 0.98 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 156.5 (C=O), 144.5 (C), 134.6 (C), 129.6 (2CH), 128.7 (2CH), 70.6 (CHN), 60.8 (CHN_3), 25.2 (CH_2), 21.1 (CH_3 в Ts), 10.0 (CH_3). ИК спектр: 3450 (с), 3365 (ушир.с), 3277 (ср), 3219 (ср) (NH), 3096 (сл), 3071 (сл), 3052 (сл), 3029 (сл) ($CH_{аром}$), 2107 (с) (N_3), 1698 (с), 1666 (с) (амид-I), 1621 (ср), 1599 (ср) ($CC_{аром}$), 1520 (с) (амид-II), 1307 (с), 1144 (с) (SO_2), 810 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 46.32; H, 5.69; N, 22.47. $C_{12}H_{17}N_5O_3S$. Вычислено, %: C, 46.29; H, 5.50; N, 22.49.

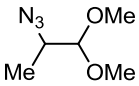
Диэтилацеталь 2-азидоэтаналя (129a) [539]**.**



Ацеталь **129a** (42.33 г, 85%) был получен из диэтилацеталя 2-бромэтаналя (**130a**) [598] (61.39 г, 0.311 моль), NaN_3 (30.39 г, 0.475 моль) и KI (5.17 г, 0.031 моль) в ДМСО (232 мл) (90°C, 88.5 ч) согласно методике, описанной для **129c**.

Т.кип. 74.5-76.5°C/20 mmHg. Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 4.58 (1H, т, ^3J = 5.3 Гц, CHO), 3.71 (2H, д.кв, ^2J = 9.2, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 3.57 (2H, д.кв, ^2J = 9.2, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 3.23 (2H, д, ^3J = 5.4 Гц, CH_2N_3), 1.22 (6H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt).

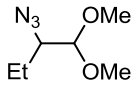
Диметилацеталь 2-азидопропаналя (129b) [599]**.**



Ацеталь **129b** (24.48 г, 75%) был получен из диметилацеталя 2-бромпропаналя (**130b**) [600] (41.14 г, 0.225 моль), NaN_3 (21.93 г, 0.337 моль) и KI (3.80 г, 0.023 моль) в ДМСО (170 мл) (90°C, 64 ч) согласно методике, описанной для **129c**.

Т.кип. 60.5-62.5°C/20 mmHg. Спектр ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 4.14 (1H, д, ^3J = 5.8 Гц, CHO), 3.47 (1H, д.кв, ^3J = 5.8, ^3J = 6.8 Гц, CHN_3), 3.43 (3H, с, OCH_3), 3.40 (3H, с, OCH_3), 1.18 (3H, д, ^3J = 6.8 Гц, CH_3).

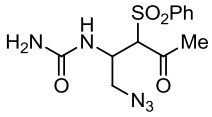
Диметилацеталь 2-азидобутаналя (129c).



К перемешиваемому раствору свежеперегнанного диметилацеталя 2-бромбутаналя (**130c**) [600] (56.22 г, 0.285 моль) в сухом ДМСО (215 мл) добавляют NaN_3 (27.83 г, 0.428 моль) к KI (4.754 г, 0.029 моль) и полученную суспензию перемешивают при нагревании на масляной бане (90 °C) в течение 46 ч. Через 3 ч после начала реакции образуется темный раствор. За ходом реакции следили с использованием ^{1}H ЯМР спектроскопии. После окончания реакции раствор охлаждают до комнатной температуры, добавляют H_2O (325 мл) и экстрагируют эфиром (250 мл, 2 × 200 мл, 2 × 150 мл). Экстракт промывают насыщенным водным раствором NaCl (3 × 50 мл) и высушивают над Na_2SO_4 (прозрачная желтая жидкость). Растворитель отгоняют в вакууме, остаток перегоняют и получают **129c** (29.12 г, 64%) в виде бесцветной жидкости.

Т.кип. 71-72.5°C/20 mmHg. n_D^{20} 1.4321. Спектр ^{1}H ЯМР: 4.29 (1H, д, ^3J = 5.9 Гц, CHO), 3.41 (1H, ддд, ^3J = 9.4, ^3J = 5.9, ^3J = 3.6 Гц, CHN_3), 3.38 (3H, с, OCH_3), 3.35 (3H, с, OCH_3), 1.58 (1H, д.д.кв, ^2J = 14.2, ^3J = 7.4, ^3J = 3.6 Гц, CH_A в CH_2), 1.34 (1H, д.д.кв, ^2J = 14.2, ^3J = 9.4, ^3J = 7.4 Гц, CH_B в CH_2), 0.93 (3H, т, ^3J = 7.5 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 105.5 (CHO), 63.8 (CHN_3), 54.8 (OCH_3), 54.4 (OCH_3), 22.0 (CH_2), 10.1 (CH_3 в Et). ИК спектр: 2969 (ср), 2938 (ср), 2881 (ср), 2835 (ср) (CH_3, CH_2, CH), 2160 (пл), 2107 (с) (N_3), 1464 (ср) (CH_3, CH_2), 1380 (ср) (CH_3), 1104 (с), 1080 (с), 1063 (с) (C-O).

***N*-[(1-Азидо-4-оксо-3-фенилсульфонил)бут-2-ил]мочевина (131a).**

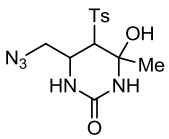


К смеси фенилсульфонилацетона (0.710 г, 3.58 ммоль) и NaH (0.084 г, 3.52 ммоль) добавляют сухой MeCN (7 мл) и перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 15 мин, к полученному раствору добавляют сульфон **127a** (0.992 г, 3.50 ммоль) и MeCN (4 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч.

Затем растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2 мл) и петролейный эфир (10 мл) и растирают до кристаллизации. Образовавшуюся суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают на фильтре в вакуумном эксикаторе (над P_2O_5), охлаждают (-10°C), промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 4 мл), высушивают и получают **131a** (0.839 г, 74%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 65:35. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров не меняется.

Т.пл. 121-121.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.60-7.90 (5H, м, ArH), 6.26 (1H, д, ^3J = 9.1 Гц, NH), 5.76 (2H, с, NH_2), 4.87 (1H, д, ^3J = 7.6 Гц, $CHSO_2$), 4.47 (1H, ддт, ^3J = 9.1, ^3J = 7.6, ^3J = 5.1 Гц, CHN), 3.50 (2H, д, ^3J = 5.1 Гц, CH_2N_3), 2.20 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.60-7.90 (5H, м, ArH), 6.26 (1H, д, ^3J = 8.6 Гц, NH), 5.64 (2H, с, NH_2), 4.99 (1H, д, ^3J = 7.7 Гц, $CHSO_2$), 4.23 (1H, дддд, ^3J = 8.6, ^3J = 7.7, ^3J = 7.2, ^3J = 4.5 Гц, CHN), 3.44 (1H, дд, ^2J = 12.8, ^3J = 7.2 Гц, CH_AN_3), 3.38 (1H, дд, ^2J = 12.8, ^3J = 4.5 Гц, CH_BN_3), 2.27 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 199.5 (C=O), 157.29 (CONH), 137.6 (C), 134.7 (CH), 129.5 (2CH), 128.67 (2CH), 73.9 ($CHSO_2$), 53.5 (CH_2N_3), 48.2 (CHN), 31.6 (CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 199.5 (C=O), 157.34 (CONH), 138.3 (C), 134.4 (CH), 129.3 (2CH), 128.64 (2CH), 74.2 ($CHSO_2$), 52.4 (CH_2N_3), 48.8 (CHN), 32.7 (CH_3). ИК спектр: 3444 (ушир.с), 3371 (с), 3315 (пл), 3218 (ушир.ср) (NH), 3069 (сл) ($CH_{аром}$), 2198 (ср), 2163 (ср), 2098 (оч.с) (N_3), 1712 (с) (C=O), 1664 (с) (амид-I), 1610 (ср) ($CC_{аром}$), 1542 (ушир.с) (амид-II), 1300 (с), 1145 (с) (SO_2), 741 (с), 687 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 44.10; H, 4.68; N, 21.62. $C_{12}H_{15}N_5O_4S$. Вычислено, %: C, 44.30; H, 4.65; N, 21.53.

6-(Азидометил)-4-гидрокси-4-метил-5-тозилгексагидропиримидин-2-он (132b).

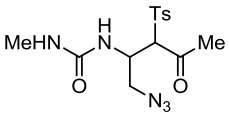


Соединение **132b** (2.720 г, 84%) в виде смеси (4*R**,5*R**,6*R**)- и (4*R**,5*S**,6*S**)-изомеров (90:10) было получено из тозилацетона (2.051 г, 9.66 ммоль), NaH (0.230 г, 9.57 ммоль) и сульфона **127a** (2.699 г, 9.53 ммоль) в сухом MeCN (19 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **131a**. После кристаллизации из EtOH получают главный изомер.

Т.пл. 119.5-120°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.76-7.81 (2H, м, ArH), 7.40-7.45 (2H, м, ArH), 7.02 (1H, д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(3)}H$), 6.69 (1H, дд, ^4J = 2.1, ^3J = 1.0 Гц, $N_{(1)}H$), 5.98 (1H, д, ^4J = 1.3 Гц, OH), 3.77 (1H, дддд, ^3J = 9.7, ^3J = 3.3, ^3J = 2.6, ^3J = 1.0 Гц, 6-H), 3.62 (1H, дд, ^2J = 13.0, ^3J = 2.6 Гц, CH_AN_3), 3.57 (1H, дд, ^2J = 13.0, ^3J = 3.3 Гц, CH_BN_3), 3.53 (1H, дд, ^3J = 9.7, ^4J = 1.3 Гц, 5-H), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.66 (3H, с, 4-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.74-7.81 (2H, м, ArH), 7.42-7.50 (2H, м, ArH), 7.18 (1H, дд, ^4J = 1.8, ^4J = 0.8 Гц, $N_{(3)}H$), 6.74 (1H, дд, ^3J = 4.6, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 5.99 (1H, с, OH), 3.74 (1H, ддт, ^3J = 7.2, ^3J = 4.6, ^3J = 0.8 Гц, 6-H), 3.63 (1H, неразрешенный м, полуширина на полувысоте = 2.7 Гц, 5-H), 3.56 (2H, д, ^3J = 7.2 Гц, CH_2N_3), 2.41 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.57 (3H, с, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 154.2 (C2), 144.4 (C), 136.7 (C), 129.4 (2CH), 129.1 (2CH), 79.4 (C4), 67.0 (C5), 53.1 (CH_2N_3), 49.0 (C6), 27.9 (4-CH_3), 21.0 (CH_3 в Ts). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 153.0 (C2), 144.5 (C), 135.8 (C), 129.8 (2CH),

128.2 (2CH), 79.1 (C4), 64.0 (C5), 55.6 (CH_2N_3), 49.3 (C6), 28.2 (4-CH_3), 21.1 (CH_3 в Ts). ИК спектр главного изомера: 3324 (с), 3298 (с), 3246 (ср) (NH, OH), 3100 (сл), 3060 (сл), 3033 (сл) ($CH_{аром}$), 2110 (с) (N_3), 1703 (с), 1656 (с) (амид-I), 1598 (ср) ($CC_{аром}$), 1491 (с) (амид-II), 1301 (с), 1156 (с) (SO_2), 813 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 46.07; H, 5.27; N, 20.41. $C_{13}H_{17}N_5O_4S$. Вычислено, %: C, 46.01; H, 5.05; N, 20.64.

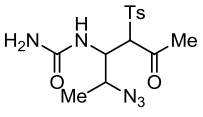
***N*-[(1-Азидо-4-оксо-3-тозил)пент-2-ил]-*N'*-метилмочевина (131c)**.



Соединение **131c** (1.020 г, 84%) в виде смеси двух изомеров (63:37) было получено из тозилацетона (0.738 г, 3.48 ммоль), NaH (0.082 г, 3.43 ммоль) и сульфона **127b** (1.020 г, 3.43 ммоль) в сухом MeCN (12 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **131a**. После двух кристаллизаций из смеси EtOAc-петролейный эфир (1:1) соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 119-119.5°C (разл., EtOAc-петролейный эфир, 1:1). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.70-7.75 (2H, м, ArH), 7.44-7.49 (2H, м, ArH), 6.18 (1H, д, ^3J = 9.2 Гц, NH), 6.08 (1H, кв, ^3J = 4.6 Гц, NH), 4.82 (1H, д, ^3J = 7.4 Гц, $CHSO_2$), 4.48 (1H, ддт, ^3J = 9.2, ^3J = 7.4, ^3J = 5.0 Гц, CHN), 3.49 (2H, д, ^3J = 5.0 Гц, CH_2N_3), 2.50 (3H, д, ^3J = 4.6 Гц, NCH_3), 2.42 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.20 (3H, с, CH_3 в Ac). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.68-7.73 (2H, м, ArH), 7.41-7.46 (2H, м, ArH), 6.21 (1H, д, ^3J = 8.5 Гц, NH), 5.82 (1H, кв, ^3J = 4.7 Гц, NH), 4.99 (1H, д, ^3J = 7.9 Гц, $CHCO_2$), 4.19 (1H, дддд, ^3J = 8.5, ^3J = 7.9, ^3J = 7.7, ^3J = 4.1 Гц, CHN), 3.45 (1H, дд, ^2J = 12.7, ^3J = 7.7 Гц, H_A в CH_2N_3), 3.34 (1H, дд, ^2J = 12.7, ^3J = 4.1 Гц, H_B в CH_2N_3), 2.44 (3H, д, ^3J = 4.7 Гц, NCH_3), 2.42 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.28 (3H, с, CH_3 в Ac). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 199.7 (C=O), 157.1 (CONH), 145.4 (C), 134.7 (C), 129.9 (2CH), 128.72 (2CH), 73.9 ($CHSO_2$), 53.5 (CH_2N_3), 48.4 (CHN), 31.7 (CH_3 в Ac), 26.21 (NCH_3), 21.12 (CH_3 в Ts). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 199.6 (C=O), 157.1 (CONH), 144.9 (C), 135.5 (C), 129.6 (2CH), 128.66 (2CH), 74.2 ($CHSO_2$), 52.2 (CH_2N_3), 49.1 (CHN), 32.8 (CH_3 в Ac), 26.14 (NCH_3), 21.11 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3403 (с), 3342 (ушир.с), ~3301 (пл) (NH), 2113 (с), 2093 (с) (N_3), 1717 (с) (C=O), 1667 (с), 1639 (с) (амид-I), 1595 (сл) ($CC_{аром}$), 1562 (с) (амид-II), 1508 (ср) ($CC_{аром}$), 1319 (с), 1144 (с) (SO_2), 817 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 47.55; H, 5.57; N, 19.87. $C_{14}H_{19}N_5O_4S$. Вычислено, %: C, 47.58; H, 5.42; N, 19.82.

***N*-[(2-Азидо-5-оксо-4-тозил)гекс-3-ил]мочевина (131d)**.



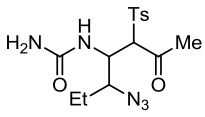
Соединение **131d** (1.178 г, 61%) в виде смеси четырех изомеров (62:20:14:4) было получено из тозилацетона (1.182 г, 5.57 ммоль), NaH (0.132 г, 5.49 ммоль) и сульфона **127c** (1.632 г, 5.49 ммоль) в сухом ТГФ (17 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **131a**. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменилось на 71:23:4:2.

Т.пл. 107-110.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.73-7.78 (2H, м, ArH), 7.43-7.49 (2H, м, ArH), 6.10 (1H, д, ^3J = 9.8 Гц, NH), 5.73 (2H, с, NH_2), 4.67 (1H, д, ^3J = 7.8 Гц, $CHSO_2$), 4.50 (1H, ддд, ^3J = 9.8, ^3J = 7.8, ^3J = 2.3 Гц, CHN), 3.99 (1H, д.кв, ^3J = 6.5, ^3J = 2.3 Гц, CHN_3), 2.42 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.19 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.14 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР первого

минорного изомера (20%): 7.66-7.72 (2H, м, ArH), 7.38-7.43 (2H, м, ArH), 5.92 (1H, д, ^3J = 10.0 Гц, NH), 5.59 (2H, с, NH_2), 4.70 (1H, д, ^3J = 9.7 Гц, $CHSO_2$), 4.35 (1H, ддд, ^3J = 10.0, ^3J = 9.7, ^3J = 2.5 Гц, CHN), 3.59 (1H, д.кв, ^3J = 6.5, ^3J = 2.5 Гц, CHN_3), 2.41 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.35 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.11 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР второго минорного изомера (14%): 6.21 (1H, д, ^3J = 9.4 Гц, NH), 5.77 (2H, с, NH_2), 4.80 (1H, д, ^3J = 5.8 Гц, $CHSO_2$), 4.43 (1H, ддд, ^3J = 9.4, ^3J = 5.8, ^3J = 5.0 Гц, CHN), 3.65 (1H, д.кв, ^3J = 6.5, ^3J = 5.0 Гц, CHN_3), 2.29 (3H, с, CH_3 в Ac), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{1}H ЯМР третьего минорного изомера (4%): 5.65 (2H, с, NH_2), 4.93 (1H, д, ^3J = 8.8 Гц, $CHSO_2$), 2.28 (3H, с, CH_3 в Ac), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 199.3 (C=O), 157.7 (CONH), 145.4 (C), 134.8 (C), 129.9 (2CH), 128.7 (2CH), 74.6 ($CHSO_2$), 59.31 (CHN_3), 51.2 (CHNH), 31.3 (CH_3 в Ac), 21.1 (CH_3 в Ts), 15.6 (CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР первого минорного изомера (20%): 200.1 (C=O), 157.6 (CONH), 144.7 (C), 135.5 (C), 129.5 (2CH), 128.9 (2CH), 75.2 ($CHSO_2$), 58.4 (CHN_3), 51.2 (CHNH), 32.7 (CH_3 в Ac), 21.1 (CH_3 в Ts), 15.2 (CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР второго минорного изомера (14%): 200.4 (C=O), 157.4 (CONH), 145.3 (C), 134.6 (C), 129.8 (2CH), 128.8 (2CH), 72.1 ($CHSO_2$), 59.25 (CHN_3), 51.9 (CHNH), 32.3 (CH_3 в Ac), 21.1 (CH_3 в Ts), 14.3 (CH_3). ИК спектр: 3483 (с), 3379 (ушир.с), 3330 (ушир.с), 3204 (ср) (NH), 3055 (сл) ($CH_{аром}$), 2125 (оч.с), 2092 (с) (N_3), 1720 (с) (C=O), 1677 (с), 1664 (с) (амид-I), 1607 (ср), 1597 (ср) ($CC_{аром}$), 1544 (с) (амид-II), 1493 (сл) ($CC_{аром}$), 1320 (с), 1143 (с) (SO_2), 817 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 47.35; H, 5.52; N, 19.45. $C_{14}H_{19}N_5O_4S$. Вычислено, %: C, 47.58; H, 5.42; N, 19.82.

Согласно описанной методике соединение **131d** было получено в MeCN в виде смеси четырех изомеров (62:21:13:4) с выходом 60%. В этом случае сильное пенообразование при упаривании растворителя из реакционной массы осложняло обработку реакции.

***N*-[(5-Азидо-2-оксо-3-тозил)гепт-4-ил]мочевина (131e)**.

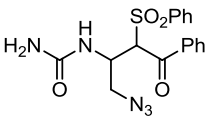


Соединение **131e** (1.400 г, 71%) в виде смеси четырех изомеров (69:19:9:3) было получено из тозилацетона (1.154 г, 5.43 ммоль), NaH (0.129 г, 5.38 ммоль) и сульфона **127d** (1.673 г, 5.37 ммоль) в сухом MeCN (17 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **131a**. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменилось на 78:21:1:0.

Т.пл. 131.5-132°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.74-7.79 (2H, м, ArH), 7.44-7.50 (2H, м, ArH), 6.08 (1H, д, ^3J = 9.6 Гц, NH), 5.70 (2H, с, NH_2), 4.69 (1H, д, ^3J = 8.3 Гц, $CHSO_2$), 4.62 (1H, ддд, ^3J = 9.6, ^3J = 8.3, ^3J = 1.8 Гц, CHN), 3.71 (1H, дт, ^3J = 7.0, ^3J = 1.8 Гц, CHN_3), 2.42 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.18 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.39-1.62 (2H, м, CH_2, сигналы перекрываются с сигналами протонов группы CH_2 минорного изомера), 0.94 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР первого минорного изомера (19%): 7.69-7.74 (2H, м, ArH), 7.38-7.44 (2H, м, ArH), 5.90 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, NH), 5.58 (2H, с, NH_2), 4.76 (1H, д, ^3J = 9.2 Гц, $CHSO_2$), 4.48 (1H, ддд, ^3J = 9.9, ^3J = 9.2, ^3J = 2.1 Гц, CHN), 3.28-3.35 (1H, м, CHN_3, сигналы перекрываются с сигналами HOD), 2.41 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.34 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.39-1.62 (2H, м, CH_2), 0.89 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР второго минорного изомера (9%): 6.22 (1H, д, ^3J = 9.2 Гц, NH), 5.79 (2H, с, NH_2), 4.81 (1H, д,

^3J = 5.2 Гц, $CHSO_2$), 2.31 (3H, с, CH_3 в Ac), 0.83 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{1}H ЯМР третьего минорного изомера (3%): 5.65 (2H, с, NH_2), 5.01 (1H, д, ^3J = 8.6 Гц, $CHSO_2$), 2.25 (3H, с, CH_3 в Ac), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 199.2 (C=O), 157.5 (CONH), 145.4 (C), 134.8 (C), 129.9 (2CH), 128.7 (2CH), 74.8 ($CHSO_2$), 65.8 (CHN_3), 49.4 (CHNH), 31.2 (CH_3 в Ac), 23.8 (CH_2), 21.1 (CH_3 в Ts), 10.4 (CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР первого минорного изомера (19%): 200.2 (C=O), 157.4 (CONH), 144.7 (C), 135.7 (C), 129.5 (2CH), 128.8 (2CH), 75.4 ($CHSO_2$), 64.9 (CHN_3), 49.7 (CHNH), 32.7 (CH_3 в Ac), 23.5 (CH_2), 21.1 (CH_3 в Ts), 10.3 (CH_3). ИК спектр: 3468 (с), 3378 (ср), 3357 (ушир.с), 3215 (ушир.ср), 3203 (пл) (NH), 3062 (сл), 3049 (сл) ($CH_{аром}$), 2111 (ушир.оч.с) (N_3), 1716 (с) (C=O), 1665 (оч.с) (амид-I), 1613 (ср), 1597 (ср) ($CC_{аром}$), 1541 (оч.с) (амид-II), 1495 (сл) ($CC_{аром}$), 1320 (с), 1144 (с) (SO_2), 818 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 48.80; H, 5.92; N, 18.90. $C_{15}H_{21}N_5O_4S$. Вычислено, %: C, 49.03; H, 5.76; N, 19.06.

***N*-[(1-Азидо-4-оксо-4-фенил-3-фенилсульфонил)бут-2-ил]мочевина (131f).**

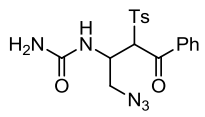


К смеси фенилсульфонилацетофенона (2.084 г, 8.00 ммоль) и NaH (0.189 г, 7.89 ммоль) добавляют сухой ТГФ (22 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 13 мин, к образовавшейся суспензии добавляют сульфон **127a** (2.222 г, 7.84 ммоль) и ТГФ (3 мл) и перемешивают в течение 8 ч. Затем растворитель отгонят в вакууме, к остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и растирают до кристаллизации, полученную суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром и высушивают на фильтре в вакуумном эксикаторе над P_2O_5. Затем охлаждают (-10°C), промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 10 мл), высушивают и получают **131f** (2.787 г, 92%) в виде смеси двух изомеров (55:45). После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 149.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.43-7.94 (10H, м, ArH), 6.35 (1H, д, ^3J = 8.6 Гц, NH), 5.94 (1H, д, ^3J = 6.0 Гц, $CHSO_2$), 5.78 (2H, с, NH_2), 4.62 (1H, дддд, ^3J = 8.6, ^3J = 6.0, ^3J = 6.0, ^3J = 4.5 Гц, CHN), 3.58 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 6.0 Гц, CH_AN_3), 3.54 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 4.5 Гц, CH_BN_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.43-7.94 (10H, м, ArH), 6.32 (1H, д, ^3J = 8.3 Гц, NH), 5.93 (1H, д, ^3J = 8.2 Гц, $CHSO_2$), 5.73 (2H, с, NH_2), 4.42 (1H, дддд, ^3J = 8.3, ^3J = 8.2, ^3J = 6.6, ^3J = 4.5 Гц, CHN), 3.46 (1H, дд, ^2J = 12.9, ^3J = 4.5 Гц, CH_AN_3), 3.42 (1H, дд, ^2J = 12.9, ^3J = 6.6 Гц, CH_BN_3). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 192.3 (C=O в Bz), 157.5 (CONH), 137.5 (C), 136.74 (C), 134.51 (CH), 134.2 (CH), 129.20 (2CH), 129.1 (2CH), 128.8 (2CH), 128.75 (2CH), 67.8 ($CHSO_2$), 53.5 (CH_2N_3), 49.5 (CHN). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 191.7 (C=O в Bz), 157.5 (CONH), 138.0 (C), 136.70 (C), 134.45 (CH), 134.4 (CH), 129.23 (2CH), 129.0 (4CH), 128.76 (2CH), 69.0 ($CHSO_2$), 52.5 (CH_2N_3), 49.8 (CHN). ИК спектр: 3448 (ср), 3427 (ср), 3363 (с), 3225 (ушир.ср) (NH), 3066 (сл) ($CH_{аром}$), 2188 (сл), 2160 (сл), 2099 (оч.с) (N_3), 1672 (оч.с), 1663 (пл) (C=O и амид-I), 1609 (сл), 1595 (ср), 1583 (сл) ($CC_{аром}$), 1541 (ушир.с), 1521 (пл) (амид-II), 1301 (с), 1144 (с) (SO_2), 750

(ср), 739 (с), 682 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 52.54; H, 4.55; N, 17.98. $C_{17}H_{17}N_5O_4S$. Вычислено, %: C 52.71; H, 4.42; N, 18.08.

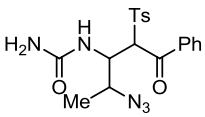
***N*-[(1-Азидо-4-оксо-3-тозил-4-фенил)бут-2-ил]мочевина (131g).**



Соединение **131g** (2.437 г, 96%) в виде смеси двух изомеров (60:40) было получено из тозилацетофенона (1.767 г, 6.44 ммоль), NaH (0.153 г, 6.38 ммоль) и сульфона **127a** (1.790 г, 6.31 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **131f**. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 172°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.31-7.93 (9H, м, ArH), 6.33 (1H, д, ^3J = 8.7 Гц, NH), 5.88 (1H, д, ^3J = 6.2 Гц, $CHSO_2$), 5.77 (2H, с, NH_2), 4.56 (1H, дддд, ^3J = 8.7, ^3J = 6.2, ^3J = 5.9, ^3J = 4.5 Гц, CHN), 3.57 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 5.9 Гц, CH_AN_3), 3.53 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 4.5 Гц, CH_BN_3), 2.34 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.31-7.93 (9H, м, ArH), 6.32 (1H, д, ^3J = 8.4 Гц, NH), 5.88 (1H, д, ^3J = 8.2 Гц, $CHSO_2$), 5.74 (2H, с, NH_2), 4.37 (1H, дддд, ^3J = 8.4, ^3J = 8.2, ^3J = 6.6, ^3J = 4.3 Гц, CHN), 3.45 (1H, дд, ^2J = 12.8, ^3J = 4.3 Гц, CH_AN_3), 3.40 (1H, дд, ^2J = 12.8, ^3J = 6.6 Гц, CH_BN_3), 2.36 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 192.2 (C=O в Bz), 157.38 (CONH), 145.1 (C), 136.81 (C), 134.6 (C), 134.0 (CH), 129.57 (2CH), 129.1 (2CH), 128.8 (2CH), 128.6 (2CH), 68.0 ($CHSO_2$), 53.4 (CH_2N_3), 49.5 (CHN), 21.05 (CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 191.7 (C=O в Bz), 157.41 (CONH), 145.0 (C), 136.76 (C), 135.0 (C), 134.2 (CH), 129.60 (2CH), 129.0 (2CH), 128.9 (2CH), 128.7 (2CH), 69.1 ($CHSO_2$), 52.5 (CH_2N_3), 49.7 (CHN), 21.08 (CH_3). ИК спектр: 3446 (с), 3369 (с), 3348 (пл), 3211 (ушир.ср) (NH), 3062 (сл) ($CH_{аром}$), 2193 (сл), 2166 (сл), 2099 (с) (N_3), 1670 (с) (C=O), 1641 (с) (амид-I), 1608 (ср), 1598 (ср) ($CC_{аром}$), 1541 (с) (амид-II), 1296 (ср), 1143 (с) (SO_2), 821 (ср), 742 (с), 688 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 53.67; H, 4.87; N, 17.42. $C_{18}H_{19}N_5O_4S$. Вычислено, %: C, 53.86; H, 4.77; N, 17.45.

***N*-[(4-Азидо-1-оксо-2-тозил-1-фенил)пент-3-ил]мочевина (131h)**.

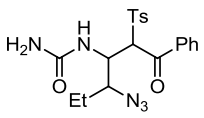


Соединение **131h** (1.294 г, 93%) в виде смеси четырех изомеров (33:25:28:14) было получено из тозилацетофенона (0.928 г, 3.38 ммоль), NaH (0.080 г, 3.35 ммоль) и сульфона **127c** (0.995 г, 3.35 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **131f**. Аналогично, соединение **131h** было получено в MeCN в виде смеси четырех изомеров (35:32:20:13) с выходом 86%. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменилось на 34:35:22:9.

Т.пл. 158-158.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.31-8.02 (9H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов других изомеров), 6.30 (1H, д, ^3J = 9.2 Гц, NH), 5.80 (2H, с, NH_2), 5.72 (1H, д, ^3J = 4.7 Гц, $CHSO_2$, сигналы перекрываются с сигналами CHN протона первого минорного изомера), 4.57 (1H, ддд, ^3J = 9.2, ^3J = 5.7, ^3J = 4.7 Гц, CHN), 3.58 (1H, д.кв, ^3J = 6.7, ^3J = 5.7 Гц, CHN_3), 2.36 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.17 (3H, д, ^3J = 6.7 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР первого минорного изомера (32%): 7.31-8.02 (9H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов других изомеров), 6.09 (1H, д, ^3J = 9.5 Гц, NH), 5.74 (2H, с,

NH_2), 5.72 (1H, д, ^3J = 5.2 Гц, $CHSO_2$), 4.69 (1H, ддд, ^3J = 9.5, ^3J = 5.2, ^3J = 2.4 Гц, CHN), 4.04 (1H, д.кв, ^3J = 6.5, ^3J = 2.4 Гц, CHN_3), 2.36 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.13 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР второго минорного изомера (20%): 7.31-8.02 (9H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов других изомеров), 6.09 (1H, д, ^3J = 9.5 Гц, NH), 5.68 (2H, с, NH_2), 5.60 (1H, д, ^3J = 9.7 Гц, $CHSO_2$), 4.53 (1H, ддд, ^3J = 9.7, ^3J = 9.5, ^3J = 2.4 Гц, CHN), 3.50 (1H, д.кв, ^3J = 6.4, ^3J = 2.4 Гц, CHN_3), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.10 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР третьего минорного изомера (13%): 5.84 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, $CHSO_2$), 5.76 (2H, с, NH_2), 1.07 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров (34:35:22:9): (показаны только сигналы неароматических атомов углерода) 199.7, 192.21, 192.20, 190.8 (C=O), 157.8, 157.7, 157.4 (CONH), 70.3, 69.4, 68.1, 66.3 ($CHSO_2$), 60.0, 59.6, 58.8, 58.5 (CHN_3), 53.1, 52.9, 52.5, 52.3 (CHNH), 21.10, 21.08, 21.07 (CH_3 в Ts), 15.7, 15.22, 15.21, 15.1 (CH_3). ИК спектр: 3449 (ушир.с), 3379 (ушир.с), 3320 (ср), 3187 (ушир.с) (NH), 3088 (сл) ($CH_{аром}$), 2113 (ушир.оч.с) (N_3), 1688 (оч.с), 1673 (ушир.оч.с), 1663 (пл) (C=O и амид-I), 1595 (ср), 1580 (сл) ($CC_{аром}$), 1529 (с), 1519 (с) (амид-II), 1320 (с), 1150 (с) (SO_2), 817 (ср), 755 (с), 685 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 54.80; H, 5.21; N, 16.65. $C_{19}H_{21}N_5O_4S$. Вычислено, %: C, 54.93; H, 5.09; N, 16.86.

***N*-[(4-Азидо-1-оксо-2-тозил-1-фенил)гекс-3-ил]мочевина (131i)**.

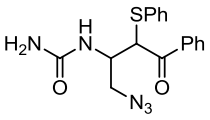


Соединение **131i** (2.581 г, 98%) в виде смеси четырех изомеров (46:26:20:8) было получено из тозилацетофенона (1.699 г, 6.19 ммоль), NaH (0.147 г, 6.14 ммоль) и сульфона **127d** (1.909 г, 6.13 ммоль) в сухом MeCN (20 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **131f**. Промывание технического продукта холодным эфиром не проводилось. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 57:43:0:0.

Т.пл. 100-105°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.90-7.96 (2H, м, ArH), 7.46-7.75 (5H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров), 7.31-7.40 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров), 6.04 (1H, д, ^3J = 9.5 Гц, NH), 5.73 (1H, д, ^3J = 5.5 Гц, $CHSO_2$), 5.69 (2H, с, NH_2), 4.80 (1H, ддд, ^3J = 9.5, ^3J = 5.5, ^3J = 2.0 Гц, CHN), 3.78 (1H, дт, ^3J = 7.0, ^3J = 2.0 Гц, CHN_3), 2.35 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.43-1.57 (2H, м, CH_2, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров), 0.93 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР первого минорного изомера (26%): 7.96-8.03 (2H, м, ArH), 7.46-7.75 (5H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров), 7.31-7.40 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров), 6.04 (1H, д, ^3J = 9.7 Гц, NH), 5.66 (1H, д, ^3J = 9.2 Гц, $CHSO_2$), 5.66 (2H, с, NH_2), 4.67 (1H, ддд, ^3J = 9.7, ^3J = 9.2, ^3J = 2.0 Гц, CHN), 3.20 (1H, дт, ^3J = 6.9, ^3J = 2.0 Гц, CHN_3), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.43-1.57 (2H, м, CH_2, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров), 0.86 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР второго минорного изомера (20%): 6.37 (1H, д, ^3J = 9.0 Гц, NH), 5.85 (2H, с, NH_2), 4.65 (1H, ддд, ^3J = 9.0, ^3J = 5.4, ^3J = 4.3 Гц, CHN), 3.30-3.38 (1H, м, CHN_3, сигналы перекрываются с сигналом HOD), 2.36 (3H, с, CH_3 в Ts), 0.87 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами

аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{1}H ЯМР третьего минорного изомера (8%): 6.12 (1H, д, ^3J = 9.6 Гц, NH), 5.75 (2H, с, NH_2), 5.91 (1H, д, ^3J = 9.1 Гц, $CHSO_2$), 4.49 (1H, ддд, ^3J = 9.6, ^3J = 9.1, ^3J = 7.9 Гц, CHN), 2.40 (3H, с, CH_3 в Ts), 0.79 (3H, т, ^3J = 7.4 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 199.1 (C=O), 157.57 (CONH), 145.0 (C), 137.1 (C), 134.6 (C), 133.7 (CH), 129.5 (2CH), 129.2 (2CH), 128.7 (2CH), 128.6 (2CH), 68.3 ($CHSO_2$), 66.5 (CHN_3), 51.1 (CHNH), 24.0 (CH_2), 21.06 (CH_3 в Ts), 10.5 (CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР первого минорного изомера (26%): 199.3 (C=O), 157.59 (CONH), 144.8 (C), 136.7 (C), 135.1 (C), 134.3 (CH), 129.4 (2CH), 129.2 (2CH), 128.9 (2CH), 128.8 (2CH), 70.5 ($CHSO_2$), 65.1 (CHN_3), 50.9 (CHNH), 23.6 (CH_2), 21.09 (CH_3 в Ts), 10.3 (CH_3). ИК спектр: 3449 (с), 3399 (ср), 3384 (ср), 3313 (ср), 3234 (ср), 3201 (ушир.с) (NH), 3043 (сл), 3025 (сл) ($CH_{аром}$), 2099 (с) (N_3), 1672 (оч.с) (C=O и амид-I), 1619 (ср), 1596 (ср), 1580 (сл) ($CC_{аром}$), 1524 (с) (амид-II), 1494 (сл) ($CC_{аром}$), 1333 (с), 1154 (с) (SO_2), 811 (ср), 750 (с), 688 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 55.91; H, 5.50; N, 16.32. $C_{20}H_{23}N_5O_4S$. Вычислено, %: C, 55.93; H, 5.40; N, 16.31.

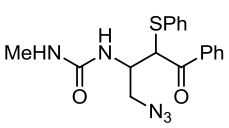
***N*-[(1-Азидо-4-оксо-4-фенил-3-фенилтио)бут-2-ил]мочевина (131j).**



Соединение **131j** (2.682 г, 66%) в виде смеси двух изомеров (52:48) было получено из фенилтиоацетофенона (2.619 г, 11.47 ммоль), NaH (0.273 г, 11.38 ммоль) и сульфона **127a** (3.218 г, 11.36 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **131a**. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров не изменилось.

Т.пл. 114.5-115.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров (52:48): 7.25-7.93 (10H, м, ArH в обоих изомерах), 6.41 (0.48H, д, ^3J = 8.6 Гц, NH в минорном изомере), 6.39 (0.52H, д, ^3J = 8.6 Гц, NH в главном изомере), 5.75 (0.96H, с, NH_2 в минорном изомере), 5.61 (1.04H, с, NH_2 в главном изомере), 5.09 (1H, д, ^3J = 8.4 Гц, CHS в обоих изомерах), 4.18-4.29 (1H, м, CHN в обоих изомерах), 3.74 (0.52H, дд, ^2J = 12.5, ^3J = 6.5 Гц, CH_AN_3 в главном изомере), 3.68 (0.52H, дд, ^2J = 12.5, ^3J = 4.3 Гц, CH_BN_3 в главном изомере), 3.45 (0.48H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 4.6 Гц, CH_AN_3 в минорном изомере), 3.41 (0.48H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 6.3 Гц, CH_BN_3 в минорном изомере). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров (52:48): 194.6, 194.1 (C=O в Bz), 158.0, 157.8 (CONH), 135.8, 135.7 (C), 133.52, 133.49 (CH), 133.47 (2CH), 132.9 (2CH), 131.9, 131.5 (C), 129.3, 129.1, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2 (2CH), 53.1 (CHS), 53.0, 52.5 (CH_2N_3), 51.6 (CHS), 50.5, 49.9 (CHN). ИК спектр: 3441 (с), 3386 (ср), 3363 (ср), 3343 (ср), 3203 (ушир.с) (NH), 3073 (сл), 3057 (сл), 3025 (сл) ($CH_{аром}$), 2161 (сл), 2103 (оч.с) (N_3), 1664 (оч.с) (C=O и амид-I), 1605 (ср), 1596 (ср), 1579 (ср) ($CC_{аром}$), 1528 (с) (амид-II), 755 (ср), 740 (с), 690 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 57.47; H, 4.97; N, 19.65. $C_{17}H_{17}N_5O_2S$. Вычислено, %: C, 57.45; H, 4.82; N, 19.70.

***N*-[(1-Азидо-4-оксо-4-фенил-3-фенилтио)бут-2-ил]-*N'*-метилмочевина (131k)**.

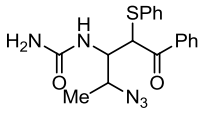


Соединение **131k** (0.892 г, 73%) в виде смеси двух изомеров (72:28) было получено из фенилтиоацетофенона (0.770 г, 3.37 ммоль), NaH (0.080 г, 3.32 ммоль) и сульфона **127b** (0.985 г, 3.31 ммоль в сухом ТГФ (14 мл) (20°C, 8 ч)

согласно методике, описанной для **131a**. После кристаллизации из EtOH получают главный изомер.

Т.пл. 183.5-184°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.84-7.89 (2H, м, ArH), 7.61-7.68 (1H, м, ArH), 7.48-7.55 (2H, м, ArH), 7.26-7.39 (5H, м, ArH), 6.35 (1H, д, ^3J = 8.6 Гц, NH), 6.05 (1H, кв, ^3J = 4.7 Гц, NH), 5.11 (1H, д, ^3J = 8.6 Гц, CHS), 4.26 (1H, ддт, ^3J = 8.6, ^3J = 8.6, ^3J = 5.4 Гц, CHN), 3.43 (2H, д, ^3J = 5.4 Гц, CH_2N_3), 2.60 (3H, д, ^3J = 4.7 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 6.33 (1H, д, ^3J = 8.4 Гц, NH), 5.91 (1H, кв, ^3J = 4.7 Гц, NH), 5.10 (1H, д, ^3J = 8.2 Гц, CHS), 3.63-3.78 (2H, м, CH_2N_3), 2.49 (3H, д, ^3J = 4.7 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 194.2 (C=O), 158.0 (CONH), 135.7 (C), 133.5 (CH), 133.4 (2CH), 131.6 (C), 129.1 (2CH), 128.8 (2CH), 128.4 (CH), 128.2 (2CH), 53.0 ($CHSO_2$), 52.9 (CH_2N_3), 50.2 (CHN), 26.4 (NCH_3). ИК спектр главного изомера: 3342 (ушир.с), 3308 (ушир.с) (NH), 3074 (сл), 3056 (сл) ($CH_{аром}$), 2106 (с) (N_3), 1662 (с) (амид-I), 1629 (с) (C=O), 1595 (сл) ($CC_{аром}$), 1577 (ушир.с) (амид-II), 1525 (сл) ($CC_{аром}$), 751 (ср), 689 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 58.46; H, 5.29; N, 18.98. $C_{18}H_{19}N_5O_2S$. Вычислено, %: C, 58.52; H, 5.18; N, 18.96.

***N*-[(4-Азидо-1-оксо-1-фенил-2-фенилтио)пент-3-ил]мочевина (131l).**



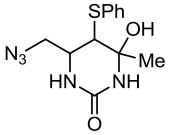
К смеси фенилтиоацетофенона (1.257 г, 5.50 ммоль) и NaH (0.130 г, 5.43 ммоль) добавляют сухой ТГФ (15 мл) и перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 15 мин, к образовавшемуся раствору добавляют сульфон **127c** (1.613 г, 5.42 ммоль) и ТГФ (5 мл) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с петролейным эфиром (3 × 15 мл), к образовавшемуся маслу добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2.5 мл) и петролейный эфир (15 мл) и выдерживают полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи, затем охлаждают до 0 °C. Образовавшееся масло переносят на фильтр, промывают небольшими порциями холодного эфира с растиранием до тех пор, пока не наступит полная кристаллизация, полученный порошок промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **131l** (0.817 г, 41%) в виде смеси четырех изомеров в соотношении 39:29:20:12. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменилось на 53:20:27:0.

Т.пл. 121.5-123°C (разл., EtOH) (при скорости нагревания менее 1°C/мин) и т.пл. 113-119°C (разл., EtOH) (при скорости нагревания более 1°C/15 сек). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.23-7.93 (10H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов других изомеров), 6.29 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, NH), 5.74 (2H, с, NH_2), 5.10 (1H, д, ^3J = 8.0 Гц, CHS), 4.33 (1H, ддд, ^3J = 9.9, ^3J = 8.0, ^3J = 7.0 Гц, CHN), 3.49 (1H, д.кв, ^3J = 7.0, ^3J = 6.6 Гц, CHN_3), 1.17 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР первого минорного изомера (29%): 7.23-7.93 (10H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов других изомеров), 6.29 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, NH), 5.75 (2H, с, NH_2), 4.82 (1H, д, ^3J = 10.3 Гц, CHS), 4.24 (1H, ддд, ^3J = 10.3, ^3J = 9.9, ^3J = 2.5 Гц, CHN), 3.61 (1H, д.кв, ^3J = 6.5, ^3J = 2.5 Гц, CHN_3), 1.21 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР второго минорного изомера (20%):7.23-7.93 (10H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами

ароматических протонов других изомеров), 6.18 (1H, д, ^3J = 9.5 Гц, NH), 5.51 (2H, с, NH_2), 4.83 (1H, д, ^3J = 9.1 Гц, CHS), 4.38 (1H, д.кв, ^3J = 6.6, ^3J = 2.4 Гц, CHN_3), 4.25 (1H, ддд, ^3J = 9.5, ^3J = 9.1, ^3J = 2.4 Гц, CHN), 1.24 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР третьего минорного изомера (12%): 6.39 (1H, д, ^3J = 10.1 Гц, NH), 5.72 (2H, с, NH_2), 5.01 (1H, д, ^3J = 6.4 Гц, CHS), 3.77 (1H, д.кв, ^3J = 6.8, ^3J = 6.6 Гц, CHN_3), 1.25 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров (53:20:27): (показаны только неароматические сигналы углерода) 194.3, 193.7, 193.5 (C=O), 158.6, 158.0, 157.8 (CONH), 58.7, 58.6, 58.0 (CHN_3), 54.9, 54.3, 53.4, 52.3 (CHS, CHNH), 16.1, 16.0, 15.1 (CH_3). ИК спектр: 3400 (ушир.с), 3361 (ср), 3204 (ушир.с) (NH), 3020 (сл) ($CH_{аром}$), 2118 (с), 2089 (с) (N_3), 1664 (ушир.оч.с), 1626 (ср) (C=O и амид-I), 1595 (сл), 1578 (сл) ($CC_{аром}$), 1538 (с) (амид-II), 752 (с), 742 (с), 690 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 58.50; H, 5.23; N, 18.90. $C_{18}H_{19}N_5O_2S$. Вычислено, %: C, 58.52; H, 5.18; N, 18.96.

Смесь (0.387 г, 37%) (38:62, соответственно) азидокетона **131l** (четыре изомера, 33:13:47:7) и гидроксипиримидина **132l** (два изомера, 69:31) была получена из фенилтиоацетофенона (0.729 г, 3.19 ммоль), NaH (0.075 г, 3.13 ммоль) и сульфона **127c** (0.847 г, 2.85 ммоль) в сухом ТГФ (12 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **131l**. Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера гидроксипиримидина **132l**: 7.19 (1H, с, NH), 3.80 (1H, дд, ^3J = 11.5, ^3J = 2.1 Гц, 6-H), 2.92 (1H, д, ^3J = 11.5 Гц, 5-H), 0.83 (3H, д, ^3J = 6.6 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера гидроксипиримидина **132l**: 6.48 (1H, с, OH), 4.13 (1H, кв, ^3J = 7.0 Гц, CHN_3), 3.59 (1H, д, ^3J = 11.1 Гц, 6-H), 3.11 (1H, д, ^3J = 11.1 Гц, 5-H), 1.46 (3H, д, ^3J = 7.0 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов других изомеров.

6-(Азидометил)-4-гидрокси-4-метил-5-(фенилтио)гексагидропиримидин-2-он (132m).

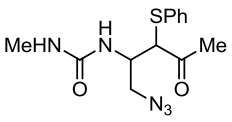


К смеси фенилтиоацетона (1.252 г, 7.53 ммоль) и NaH (0.179 г, 7.46 ммоль) добавляют сухой ТГФ (11 мл) и перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 20 мин, к образовавшемуся раствору добавляют сульфон **127a** (2.098 г, 7.41 ммоль) и ТГФ (7 мл) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с петролейным эфиром (3 × 15 мл), добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2.5 мл) и петролейный эфир (15 мл) и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают на фильтре в вакуумном эксикаторе над P_2O_5. Затем охлаждают (-10°C), промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 10 мл), высушивают и получают **132m** (1.249 г, 60%) в виде смеси трех изомеров (43:38:19). После кристаллизации из EtOH получают два главных изомера в соотношении 30:70 с (4*R**,5*S**,6*R**)- и (4*R**,5*R**,6*R**)-конфигурациями, соответственно.

Т.пл. 154.5-155.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР смеси 30:70 (4*R**,5*S**,6*R**)- и (4*R**,5*R**,6*R**)-изомеров: 7.19-7.51 (5H, м, ArH в обоих изомерах), 7.14 (0.7H, д, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(3)}H$ в главном

изомере), 7.09 (0.3H, дд, ^4J = 2.0, ^4J = 1.3 Гц, $N_{(3)}H$ в минорном изомере), 6.72 (0.7H, д, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(1)}H$ в главном изомере), 6.53 (0.3H, дд, ^4J = 2.0, ^4J = 1.3 Гц, $N_{(1)}H$ в минорном изомере), 5.84 (0.7H, д, ^4J = 0.9 Гц, OH в главном изомере), 5.83 (0.3H, с, OH в минорном изомере), 4.13 (0.3H, ддд, ^3J = 8.5, ^3J = 5.9, ^3J = 2.8 Гц, 6-H в минорном изомере), 3.54-3.79 (2.7H, м, CH_2N_3 в обоих изомерах и 6-H в главном изомере), 3.31 (0.3H, ддд, ^3J = 2.8, ^4J = 1.3, ^4J = 1.3 Гц, 5-H в минорном изомере), 3.12 (0.7H, дд, ^3J = 11.4, ^4J = 0.9 Гц, 5-H в главном изомере), 1.54 (2.1H, с, CH_3 в главном изомере), 1.48 (0.9H, с, CH_3 в минорном изомере). Спектр ^{13}C ЯМР (4*R**,5*R**,6*R**)-изомера: 154.5 (C2), 135.7 (C), 130.23 (2CH), 129.2 (2CH), 126.7 (CH), 80.0 (C4), 54.3 (C6), 53.1 (C5), 51.5 (CH_2N_3), 27.1 (CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (4*R**,5*S**,6*R**)-изомера: 154.6 (C2), 136.0 (C), 130.18 (2CH), 129.3 (2CH), 126.6 (CH), 81.7 (C4), 54.4 (C6), 51.7 (CH_2N_3), 49.3 (C5), 26.6 (CH_3). ИК спектр: 3275 (ушир.оч.с), 3109 (ср) (NH, OH), 2111 (с) (N_3), 1681 (оч.с) (амид-I), 1511 (с) (амид-II), 740 (с), 690 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 49.23; H, 5.36; N, 24.10. $C_{12}H_{15}N_5O_2S$. Вычислено, %: C, 49.13; H, 5.15; N, 23.87.

***N*-[(1-Азидо-4-оксо-3-фенилтио)пент-2-ил]-*N'*-метилмочевина (131n)**.

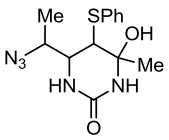


Смесь (1.042 г, 58%) (82:18, соответственно) азидокетона **131n** (два изомера, 90:10) и гидроксипиримидина **132n** (два изомера, 50:50) была получена из фенилтиоацетона (0.997 г, 5.99 ммоль), NaH (0.141 г, 5.90 ммоль) и сульфона **127b** (1.752 г, 5.89 ммоль) в сухом ТГФ (19 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **131a**. После кристаллизации из EtOH получают оксоалкилмочевину **131n** в виде смеси двух изомеров (78:22).

Т.пл. 116-117.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.29-7.47 (5H, м, ArH), 6.26 (1H, д, ^3J = 9.1 Гц, NH), 5.93 (1H, кв, ^3J = 4.6 Гц, NH), 4.21 (1H, дддд, ^3J = 9.5, ^3J = 9.1, ^3J = 6.1, ^3J = 3.9 Гц, CHN), 3.92 (1H, д, ^3J = 9.5 Гц, CHS), 3.65 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 6.1 Гц, CH_AN_3), 3.59 (1H, дд, ^2J = 12.6, ^3J = 3.9 Гц, CH_BN_3), 2.53 (3H, д, ^3J = 4.6 Гц, NCH_3), 2.18 (3H, с, CH_3 в Ac). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.29-7.47 (5H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов главного изомера), 6.31 (1H, д, ^3J = 8.3 Гц, NH), 5.96 (1H, кв, ^3J = 4.7 Гц, NH), 4.14-4.26 (2H, м, NCH-CHS, сигналы перекрываются с сигналами CHN протона главного изомера), 3.31 3.44 (2H, м, CH_2N_3, сигналы частично перекрываются с сигналом HOD), 2.58 (3H, д, ^3J = 4.7 Гц, NCH_3), 2.23 (3H, с, CH_3 в Ac). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 203.1 (C=O), 157.5 (CONH), 132.8 (C), 131.7 (2CH), 129.4 (2CH), 128.0 (CH), 58.3 ($CHSO_2$), 52.6 (CH_2N_3), 49.8 (CHN), 26.9 (CH_3 в Ac), 26.29 (NCH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 202.8 (C=O), 157.9 (CONH), 132.8 (C), 131.9 (2CH), 129.2 (2CH), 127.8 (CH), 59.7 ($CHSO_2$), 52.9 (CH_2N_3), 49.5 (CHN), 28.3 (CH_3 в Ac), 26.35 (NCH_3). ИК спектр: 3359 (с), 3311 (с), 3183 (сл), 3133 (сл) (NH), 3058 (сл), 3022 (сл) ($CH_{аром}$), 2146 (ср), 2103 (с) (N_3), 1699 (с) (C=O), 1636 (с) (амид-I), 1580 (с), 1533 (ср) (амид-II), 757 (с), 692 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 50.93; H, 5.48; N, 22.84. $C_{13}H_{17}N_5O_2S$. Вычислено, %: C, 50.80; H, 5.57; N, 22.78. Спектр ^{1}H ЯМР гидроксипиримидина **132n** (смесь изомеров, 50:50): 7.18-7.56 (5H, м, ArH), 6.88 (0.5H, ушир.с, NH), 6.68 (0.5H, ушир.с, NH), 6.14 (0.5H, с, OH), 6.12 (0.5H, с, OH), 4.06-4.14 (0.5H, м, 6-H), 3.50-3.80 (2.5H, м, CH_2N_3 и 6-H), 3.40 (0.5H, неразрешенный м,

полуширина = 5.4 Гц, 5-H), 3.27 (0.5H, д, ^3J = 10.7 Гц, 5-H), 2.85 (1.5H, с, NCH_3), 2.80 (1.5H, с, NCH_3), 1.70 (1.5H, с, 4-CH_3), 1.58 (1.5H, с, 4-CH_3).

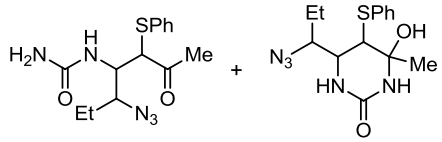
6-(1-Азидоэтил)-4-гидрокси-4-метил-5-фенилтиогексагидропиримидин-2-он (132o).



Соединение **132o** (0.460 г, 48%) в виде смеси трех изомеров (50:45:5) было получено из фенилтиоацетона (0.580 г, 3.49 ммоль), NaH (0.082 г, 3.43 ммоль) и сульфона **127c** (0.924 г, 3.11 ммоль) в сухом ТГФ (13 мл) (20°C, 12 ч) согласно методике, описанной для **131l**. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменилось на 53:47:0.

Т.пл. 148-148.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.19-7.51 (5H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов других изомеров), 7.19 (1H, ушир.с, NH), 6.54 (1H, ушир.с, NH), 5.86 (1H, д, ^4J = 1.0 Гц, OH), 4.01 (1H, д.кв, ^3J = 7.0, ^3J = 1.3 Гц, CHN_3), 3.43 (1H, дд, ^3J = 11.2, ^3J = 1.3 Гц, 6-H), 3.14 (1H, дд, ^3J = 11.2, ^4J = 1.0 Гц, 5-H), 1.56 (3H, с, 4-CH_3), 1.41 (3H, д, ^3J = 7.0 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР первого минорного изомера (45%): 7.19-7.51 (5H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов других изомеров), 7.16 (1H, ушир.с, NH), 6.45 (1H, ушир.с, NH), 5.78 (1H, с, OH), 3.77-3.89 (2H, м, 6-H и CHN_3), 3.43 (неразрешенный м, полуширина 3.9 Гц, 1H, 5-H), 1.45 (3H, с, 4-CH_3), 1.45 (3H, д, ^3J = 5.7 Гц, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР второго минорного изомера (5%): 6.22 (1H, ушир.с, NH), 5.90 (1H, с, OH), 4.25 (1H, д.кв, ^3J = 6.6, ^3J = 2.0 Гц, CHN_3), 3.64 (1H, дд, ^3J = 11.7, ^3J = 2.0 Гц, 6-H), 2.99 (1H, д, ^3J = 11.7 Гц, 5-H), 1.60 (3H, с, 4-CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 154.9 (C2), 135.9 (C), 130.0 (2CH), 129.3 (2CH), 126.7 (CH), 79.9 (C4), 57.4 (CHN_3), 56.1 (C5), 54.5 (C6), 27.2 (4-CH_3), 15.5 (CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР первого минорного изомера (45%): 154.9 (C2), 136.1 (C), 130.0 (2CH), 129.2 (2CH), 126.5 (CH), 81.6 (C4), 57.5 (CHN_3), 55.5 (C5), 54.3 (C6), 26.6 (4-CH_3), 16.0 (CH_3). ИК спектр: 3289 (ушир.с), 3131 (ушир.ср), 3100 (ушир.ср), 3073 (ушир.ср) (NH, OH), 3020 (сл) ($CH_{аром}$), 2113 (с), ~2098 (пл) (N_3), 1662 (ушир.с) (амид-I), 1582 (сл) ($CC_{аром}$), 1510 (с), 1497 (с) (амид-II), 742 (с), 690 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 50.83; H, 5.66; N, 22.90. $C_{13}H_{17}N_5O_2S$. Вычислено, %: C, 50.80; H, 5.57; N, 22.78.

6-(1-Азидопропил)-4-гидрокси-4-метил-5-(фенилтио)гексагидропиримидин-2-он (132p).

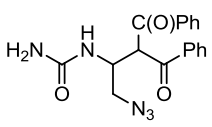


Смесь (0.584 г, 30%) (44:56, соответственно) азидокетона **131p** (один изомер) и гидроксипиримидина **132p** (три изомера, 54:33:13) была получена из фенилтиоацетона (1.015 г, 6.10 ммоль), NaH (0.145 г, 6.03 ммоль) и сульфона **127d** (1.872 г, 6.01 ммоль) в сухом ТГФ (19 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **131l**. После кристаллизации из EtOH получают гидроксипиримидин **132p** в виде смеси трех изомеров (52:43:5).

Т.пл. 149.5-150°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.19-7.51 (5H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов других изомеров), 7.16 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 6.43 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 5.79 (1H, с, OH), 3.90 (1H, дд, ^3J = 10.1, ^3J = 2.5 Гц, 6-H), 3.63-3.71 (1H, м, CHN_3, сигналы перекрываются с сигналами CHN_3 протонов первого минорного изомера), 3.46

(1H, неразрешенный м, полуширина 4.8 Гц, 5-H), 1.61-2.14 (2H, м, CH_2, сигналы перекрываются с сигналами CH_2 протонов первого минорного изомера), 1.44 (3H, с, 4-CH_3), 0.96 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР первого минорного изомера (33%): 7.19-7.51 (5H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов других изомеров), 7.19 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 6.47 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 5.87 (1H, д, ^4J = 0.9 Гц, OH), 3.63-3.71 (1H, м, CHN_3), 3.54 (1H, дд, ^3J = 11.2, ^3J = 1.4 Гц, 6-H), 3.18 (1H, дд, ^3J = 11.2, ^4J = 0.9 Гц, 5-H), 1.61-2.14 (2H, м, CH_2), 1.56 (3H, с, 4-CH_3), 0.92 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{1}H ЯМР второго минорного изомера (13%): 6.25 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 5.93 (1H, с, OH), 3.11 (1H, д, ^3J = 11.4 Гц, 5-H), 1.62 (3H, с, 4-CH_3), 0.47 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов других изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров (52:43:5): (показаны только сигналы двух главных изомеров) 154.91, 154.85 (C2), 136.0, 135.8 (C), 129.9, 129.4, 129.33, 129.25 (2CH), 126.7, 126.3 (CH), 81.7, 79.9 (C4), 63.7, 62.6 (CHN_3), 55.44, 55.38, 54.1, 51.9 (C6 и C5), 27.2, 26.5 (4-CH_3), 23.3, 23.0 (CH_2), 11.0, 9.6 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3289 (ушир.с), 3114 (ушир.ср), 3085 (ушир.ср) (NH, OH), 2111 (с) (N_3), 1666 (пл), 1657 (ушир.оч.с) (амид-I), 1580 (сл) ($CC_{аром}$), 1510 (ср), 1494 (с) (амид-II), 741 (с), 690 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 52.25; H, 6.12; N, 22.07. $C_{14}H_{19}N_5O_2S$. Вычислено, %: C, 52.32; H, 5.96; N, 21.79. Спектр ^{1}H ЯМР оксоалкилмочевины **131p**: 6.17 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, NH), 5.64 (2H, с, NH_2), 4.22 (1H, ддд, ^3J = 10.8, ^3J = 9.9, ^3J = 1.9 Гц, CHN), 4.02 (1H, дт, ^3J = 7.1, ^3J = 1.9 Гц, CHN_3), 3.75 (1H, д, ^3J = 10.8 Гц, CHS), 2.19 (3H, с, CH_3 в Ac), 0.99 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в Et), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов циклических изомеров.

***N*-[(1-Азидо-4-оксо-4-фенил-3-бензоил)бут-2-ил]мочевина (131q).**

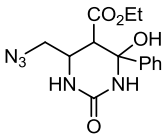


Соединение **131q** (3.044 г, 77%) было получено из дибензоилметана (2.645 г, 11.79 ммоль), NaH (0.270 г, 11.25 ммоль) и сульфона **127a** (3.188 г, 11.25 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) (20°C, 8 ч) согласно методике, описанной для **131a**. Соединение **131q** образовывает устойчивые сольваты (с EtOH) при кристаллизации из EtOH. Нагревание сольвата в вакууме при 56°C в течение примерно 8 ч приводит к частичному разложению **131q** без полного удаления EtOH (данные ^{1}H ЯМР). При высушивании в высоком вакууме над P_2O_5 в течение 1 недели при 20°C был получен **131q** с 25% содержанием EtOH (^{1}H ЯМР, элементный анализ). Очистить **131q** кристаллизацией из других растворителей или их смесей не удалось из-за его высокой растворимости или тенденции к превращениям при нагревании.

Т.пл. 83-85°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.92-8.05 (4H, м, ArH), 7.61-7.72 (2H, м, ArH), 7.47-7.60 (4H, м, ArH), 6.33 (1H, д, ^3J = 9.5 Гц, NH), 6.08 (1H, д, ^3J = 5.3 Гц, CHCOPh), 5.65 (2H, с, NH_2), 4.61 (1H, дддд, ^3J = 9.5, ^3J = 8.2, ^3J = 5.3, ^3J = 4.8 Гц, CHN), 3.58 (1H, дд, ^2J = 12.4, ^3J = 8.2 Гц, H_A в CH_2N_3), 3.46 (1H, дд, ^2J = 12.4, ^3J = 4.8 Гц, H_B в CH_2N_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 195.8 (C=O в Bz), 195.0 (C=O в Bz), 157.7 (CONH), 136.0 (C), 135.4 (C), 133.9 (CH), 133.8 (CH), 129.1 (2CH), 129.0 (2CH), 128.5 (2CH), 128.3 (2CH), 56.7 (CHBz), 53.1 (CH_2N_3), 49.8 (CHN). ИК спектр: 3511 (сл), 3454 (ушир.с), 3357 (ушир.с), 3282 (ушир.с), 3206 (ср), 3069 (ср) (NH), 2170 (ср), 2107 (оч.с) (N_3), 1695

(с), 1685 (с), 1666 (с) (C=O и амид-I), 1594 (с), 1580 (ср) ($CC_{аром}$), 1557 (с) (амид-II), 764 (с), 695 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.18; H, 5.34; N, 19.20. $C_{18}H_{17}N_5O_3 \times 0.25C_2H_5OH$. Вычислено, %: C, 61.23; H, 5.14; N, 19.30.

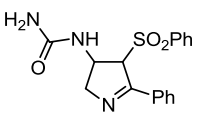
Этил 6-(азидометил)-4-гидрокси-2-оксо-4-фенилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (132r).



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии NaH (0.140 г, 5.82 ммоль) в сухом MeCN (6 мл) добавляют раствор бензоилуксусного эфира (1.162 г, 5.89 ммоль) в MeCN (6 мл) и перемешивают полученную смесь в течение 12 мин. К образовавшемуся раствору добавляют сульфон **127a** (1.632 г, 5.76 ммоль) и MeCN (5 мл) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с петролейным эфиром (3 × 15 мл), к полученному маслу добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2 мл) и петролейный эфир (15 мл), смесь выдерживают при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Вещество переносят на фильтр, растирают и промывают небольшими порциями холодного (-10°C) эфира до получения порошка, порошок промывают ледяной H_2O (2 × 3 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **132r** (0.720 г, 39%) в виде единственного (4*R**,5*S**,6*R**)-изомера.

Т.пл. 92.5-99°C (разл., EtOAc-петролейный эфир, 2:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.41-7.48 (2H, м, ArH), 7.26-7.38 (3H, м, ArH), 7.13 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 6.85 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 6.31 (1H, д, ^4J = 0.8 Гц, OH), 4.04 (1H, ддд, ^3J = 11.4, ^3J = 3.4, ^3J = 3.4 Гц, 6-H), 3.62-3.77 (2H, м, OCH_2), 3.65 (1H, дд, ^2J = 13.1, ^3J = 3.4 Гц, H_A в CH_2N_3), 3.23 (1H, дд, ^2J = 13.1, ^3J = 3.4 Гц, H_B в CH_2N_3), 2.75 (1H, дд, ^3J = 11.4, ^4J = 0.8 Гц, 5-H), 0.71 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 168.3 (C=O), 154.9 (C2), 142.9 (C), 127.7 (CH), 127.6 (2CH), 126.2 (2CH), 81.8 (C4), 59.7 (OCH_2), 52.6 (C5), 52.2 (CH_2N_3), 49.1 (C6), 13.4 (CH_3). ИК спектр: 3480 (ср), 3313 (с), 3235 (ушир.с), 3089 (ушир.ср), 3073 (ушир.ср) (NH, OH), 2108 (оч.с) (N_3), 1725 (с) (C=O), 1676 (оч.с) (амид-I), 1492 (с) (амид-II), 1260 (с), 1157 (с) (C-O), 761 (с), 700 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 52.41; H, 5.48; N, 21.82. $C_{14}H_{17}N_5O_4$. Вычислено, %: C, 52.66; H, 5.37; N, 21.93.

***транс*-3-Уреидо-5-фенил-4-фенилсульфонил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол (*транс*-134e).**

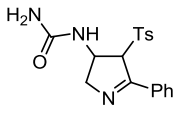


К мочевине **131f** (2.338 г, 6.04 ммоль) и PPh_3 (1.857 г, 7.08 ммоль) добавляют сухой ТГФ (21 мл) и кипятят полученную смесь при перемешивании в течение 1 ч 40 мин. В начале кипения образуется прозрачный раствор, через 2 мин из него начинает выпадать осадок. После окончания реакции растворитель отгоняют в вакууме до половины первоначального объема, полученную суспензию охлаждают до -10°C, осадок отфильтровывают на холодном (-10°C) фильтре, промывают холодным (-10°C) ТГФ (3 × 10 мл), холодным (-10°C) эфиром (2 × 10 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают *транс*-**134e** (1.852 г, 89%).

Т.пл. 167.5-171°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (600.13 МГц): 7.82-7.85 (2H, м, ArH), 7.77-7.80 (2H, м, ArH), 7.68-7.72 (1H, м, ArH), 7.53-7.58 (2H, м, ArH), 7.42-7.46 (1H, м, ArH), 7.34-7.38 (2H,

м, ArH), 6.59 (1H, д, ^3J = 7.7 Гц, NH), 5.45 (2H, с, NH_2), 5.35 (1H, дд, ^4J = 1.5, ^3J = 1.1 Гц, 4-H), 4.64 (1H, дддд, ^3J = 7.7, ^3J = 5.8, ^3J = 1.1, ^3J = 1.1 Гц, 3-H), 3.91 (1H, ддд, ^2J = 17.2, ^3J = 5.8, ^4J = 1.5 Гц, 2-H_A), 3.81 (1H, дд, ^2J = 17.2, ^3J = 1.1 Гц, 2-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР (150.90 МГц): 164.3 (C5), 157.3 (C=O), 137.6 (C), 134.2 (CH), 133.1 (C), 130.5 (CH), 129.2 (2CH), 128.6 (2CH), 128.4 (2CH), 128.0 (2CH), 76.6 (C4), 67.8 (C2), 52.4 (C3). ИК спектр: 3438 (с), 3339 (ср), 3311 (сл), 3213 (ушир.с), 3068 (ушир.с) (NH), 1664 (с) (амид-I), 1603 (с) (C=N), 1584 (с), 1573 (ушир.с), 1562 (с) (амид-II), 1322 (оч.с), 1148 (оч.с) (SO_2), 767 (с), 750 (с), 697 (ср), 687 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.44; H, 5.11; N, 12.46. $C_{17}H_{17}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 59.46; H, 4.99; N, 12.24.

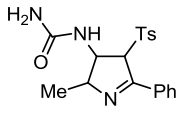
***транс*-4-Тозил-3-уреидо-5-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол (*транс*-134f).**



Соединение *транс*-**134f** (1.098 г, 89%) было получено из мочевины **131g** (1.384 г, 3.45 ммоль) и PPh_3 (1.055 г, 4.02 ммоль) в сухом ТГФ (26 мл) (кипячение, 1 ч 40 мин) согласно методике, описанной для *транс*-**134e**.

Т.пл. 174.5-176°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.80-7.86 (2H, м, ArH), 7.62-7.68 (2H, м, ArH), 7.41-7.48 (1H, м, ArH), 7.32-7.40 (4H, м, ArH), 6.60 (1H, д, ^3J = 7.6 Гц, NH), 5.47 (2H, с, NH_2), 5.31 (1H, дд, ^4J = 1.1, ^3J = 1.1 Гц, 4-H), 4.61 (1H, дддд, ^3J = 7.6, ^3J = 5.2, ^3J = 1.5, ^3J = 1.1 Гц, 3-H), 3.86 (1H, ддд, ^2J = 17.2, ^3J = 5.2, ^4J = 1.1 Гц, 2-H_A), 3.78 (1H, дд, ^2J = 17.2, ^3J = 1.5 Гц, 2-H_B), 2.38 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 164.4 (C5), 157.4 (C=O), 144.9 (C), 134.7 (C), 133.2 (C), 130.5 (CH), 129.7 (2CH), 128.7 (2CH), 128.5 (2CH), 128.0 (2CH), 76.7 (C4), 67.9 (C2), 52.4 (C3), 21.1 (CH_3). ИК спектр: 3466 (с), 3361 (ср), 3266 (ушир.ср), 3223 (ушир.ср), 3078 (ушир.с) (NH), 1676 (ср), 1656 (с) (амид-I), 1615 (ср), 1596 (с), 1580 (ср), 1570 (ср) (амид-II и C=N), 1317 (с), 1132 (с) (SO_2), 817 (ср), 769 (с), 697 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 60.17; H, 5.56; N, 11.96. $C_{18}H_{19}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 60.49; H, 5.36; N, 11.76.

2-Метил-4-тозил-3-уреидо-5-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол (134g).

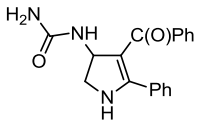


К мочевине **131h** (1.270 г, 3.06 ммоль) и PPh_3 (0.967 г, 3.69 ммоль) добавляют сухой ТГФ (15 мл) и кипятят полученную смесь при перемешивании в течение 2 ч. Затем растворитель отгоняют в вакууме до четверти первоначального объема, полученную суспензию охлаждают -10°C, осадок отфильтровывают на холодном (-10°C) фильтре, промывают холодным (-10°C) ТГФ (2 мл), холодным (-10°C) эфиром (2 × 5 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **134g** (0.846 г, 74%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 72:28. После кристаллизации из EtOH соотношение изомеров изменяется на 73:27.

Т.пл. 191-193°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.26-7.84 (9H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного изомера), 6.48 (1H, д, ^3J = 9.6 Гц, NH), 5.44 (2H, с, NH_2), 5.31 (1H, дд, ^4J = 0.9, ^3J = 0.9 Гц, 4-H), 4.79 (1H, ддд, ^3J = 9.6, ^3J = 5.9, ^3J = 0.9 Гц, 3-H), 4.03 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.2, ^3J = 5.9, ^4J = 0.9 Гц, 2-H), 2.37 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.17 (3H, д, ^3J = 7.2 Гц, 2-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.26-7.69 (9H, м, ArH), 6.55 (1H, д, ^3J = 7.6 Гц, NH), 5.54 (2H, с, NH_2), 5.35 (1H, д, ^3J = 2.9 Гц, 4-H), 4.18 (1H, ддд, ^3J = 7.6, ^3J = 2.9, ^3J = 2.6 Гц, 3-H), 4.03 (1H, д.кв, ^3J = 7.1, ^3J = 2.6 Гц, 2-H), 2.37 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.18 (3H, д, ^3J = 7.1 Гц, 2-CH_3).

Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 163.1 (C5), 157.5 (C=O), 144.9 (C), 135.0 (C), 133.0 (C), 130.5 (CH), 129.7 (2CH), 128.6 (2CH), 128.4 (2CH), 127.9 (2CH), 77.8 (C4), 69.8 (C2), 54.9 (C3), 21.1 (CH_3 в Ts), 14.7 (2-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 162.5 (C5), 157.6 (C=O), 144.7 (C), 134.9 (C), 133.5 (C), 130.1 (CH), 129.6 (2CH), 128.52 (2CH), 128.47 (2CH), 127.8 (2CH), 77.5 (C2), 76.2 (C2), 57.4 (C3), 21.1 (CH_3 в Ts), 19.5 (2-CH_3). ИК спектр: 3407 (с), 3276 (с), 3202 (с), 3084 (с) (NH), 3029 (сл) ($CH_{аром}$), 1655 (с) (амид-I), 1616 (с) (C=N), 1598 (сл) ($CC_{аром}$), 1564 (с) (амид-II), 1494 (сл) ($CC_{аром}$), 1318 (с), 1148 (с) (SO_2), 810 (ср), 767 (с), 699 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.31; H, 5.90; N, 11.20. $C_{19}H_{21}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 61.44; H, 5.70; N, 11.31.

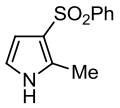
4-Бензоил-3-уреидо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиррол (135n).



Соединение **135n** (0.347 г, 72%) в виде желтого порошка было получено из мочевины **131q** (0.552 г, 1.57 ммоль) и PPh_3 (0.490 г, 1.87 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) (кипячение, 4.5 ч) согласно методике, описанной для **134g**.

Т.пл. 133-134°C (разл., EtOH) (скорость нагревания 1°C/11-13 сек), т.пл. 145-146°C (разл., EtOH) (скорость нагревания 1°C/1 мин, разложение перед плавлением). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.91 (1H, ушир.с, 1-H), 7.04-7.22 (8H, м, ArH), 6.92-6.99 (2H, м, ArH), 6.08 (1H, д, ^3J = 5.1 Гц, NH), 5.49 (2H, с, NH_2), 4.94 (1H, ддд, ^3J = 8.3, ^3J = 5.1, ^3J = 2.5 Гц, 3-H), 3.76 (1H, дд, ^2J = 12.0, ^3J = 8.3 Гц, 2-H_A), 3.40 (1H, ддд, ^2J = 12.0, ^3J = 2.5, ^3J = 1.4 Гц, 2-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР:189.1 (C=O в Bz), 164.6 (C5), 158.4 (CONH), 141.6 (C), 131.8 (C), 129.4 (CH), 128.8 (3CH), 127.9 (2CH), 127.5 (2CH), 126.9 (2CH), 107.9 (C4), 53.9 (C3), 53.8 (C2). ИК спектр: 3428 (ср), 3396 (ушир.с), 3356 (ср), 3210 (ушир.с), 3170 (ушир.с), 3146 (ушир.с), 3084 (ушир.ср), 3069 (ушир.ср), 3060 (ушир.ср) (NH), 3027 (ср), 3002 (сл) ($CH_{аром}$), 1645 (с) (амид-I и C=O), 1621 (ср) (C=C), 1581 (сл) ($CC_{аром}$), 1524 (с) (амид-II), 725 (с), 697 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 70.35; H, 5.68; N, 13.50. $C_{18}H_{17}N_3O_2$. Вычислено, %: C, 70.34; H, 5.58; N, 13.67.

2-Метил-3-фенилсульфонил-1*H*-пиррол (136a).

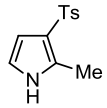


Раствор **131a** (0.358 г, 1.10 ммоль) и PPh_3 (0.355 г, 1.35 ммоль) в сухом ТГФ (7 мл) кипятят при перемешивании в течение 2 ч, затем добавляют $TsOH \cdot H_2O$ (0.105 г, 0.55 ммоль) и кипятят в течение 10 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в $CHCl_3$ (15 мл), последовательно промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), H_2O (3 × 10 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 10 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (16 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 1:1 до 1:3). Основную фракцию концентрируют в вакууме, остаток растирают с H_2O (2 мл), охлаждают, осадок отфильтровывают, высушивают и получают **136a** (0.225 г, 93%).

Т.пл. 112.5-113°C (EtOAc-петролейный эфир, 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 11.53 (1H, ушир.с, NH), 7.77-7.88 (2H, м, ArH), 7.50-7.64 (3H, м, ArH), 6.72 (1H, дд, ^3J = 3.1, ^3J = 2.0 Гц, 5-H), 6.35 (1H, дд, ^3J = 3.1, ^4J = 2.2 Гц, 4-H), 2.36 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 144.2 (C), 132.33 (CH), 132.27 (C2), 129.2 (2CH), 125.9 (2CH), 118.3 (C3), 117.5 (C5), 108.7 (C4), 11.5 (CH_3). ИК спектр: 3329 (оч.с),

~3289 (пл) (NH), 3068 (сл), 3056 (сл) ($CH_{аром}$), 1560 (ср) ($CC_{аром}$), 1297 (оч.с), 1137 (оч.с) (SO_2), 758 (с), 729 (оч.с), 686 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.78; H, 5.14; N, 6.43. $C_{11}H_{11}NO_2S$. Вычислено, %: C, 59.71; H, 5.01; N, 6.33.

2-Метил-3-тозил-1*H*-пиррол (136b).

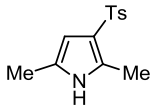


Метод А: К смеси тозилацетона (0.570 г, 2.69 ммоль) и NaH (0.063 г, 2.63 ммоль) добавляют сухой ТГФ (10 мл) и перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 10 мин. К образовавшемуся раствору добавляют сульфон **127a** (0.744 г, 2.63 ммоль) и ТГФ (5 мл) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 8 ч, затем добавляют PPh_3 (0.826 г, 3.15 ммоль) и кипятят при перемешивании в течение 1 ч 5 мин, добавляют $TsOH·H_2O$ (0.256 г, 1.35 ммоль) и кипятят в течение 1 ч 10 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в $CHCl_3$ (25 мл), последовательно промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), H_2O (5 × 20 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 10 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (25 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 1:1 до 1:5). Основную фракцию концентрируют в вакууме, остаток кристаллизуют из EtOH и получают **136b** (0.395 г, 61%). Маточник концентрируют в вакууме и получают 0.064 г смеси (55:45) **136b** и $POPh_3$ (согласно данным ^{1}H ЯМР спектроскопии).

Метод В: Пиррол **136b** (0.453 г, 71%) был получен из тозилацетона (0.590 г, 2.78 ммоль), NaH (0.065 г, 2.73 ммоль) и сульфона **127a** (0.773 г, 2.73 ммоль) в MeCN (16 мл) (20°C, 8 ч), затем PPh_3 (0.855 г, 3.25 ммоль) (кипячение, 1 ч), затем $TsOH·H_2O$ (0.260 г, 1.37 ммоль) (кипячение, 1 ч) согласно *Методу А*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (25 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 35:65 до 1:4) (*Замечание*: основная фракция идет после $POPh_3$). Основную фракцию концентрируют в вакууме, остаток кристаллизуют из EtOH.

Т.пл. 204.5-205.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 11.49 (1H, ушир.с, NH), 7.68-7.73 (2H, м, ArH), 7.32-7.37 (2H, м, ArH), 6.71 (1H, дд, ^3J = 3.1, ^3J = 2.4 Гц, 5-H), 6.33 (1H, дд, ^3J = 3.1, ^4J = 2.6 Гц, 4-H), 2.35 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.34 (3H, с, 2-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 142.6 (C), 141.5 (C), 132.0 (C2), 129.6 (2CH), 126.0 (2CH), 118.8 (C3), 117.3 (C5), 108.6 (C4), 20.9 (CH_3 в Ts), 11.4 (2-CH_3). ИК спектр: 3296 (ушир.оч.с), 3126 (ср) (NH), 3020 (сл) ($CH_{аром}$), 1595 (ср), 1563 (ср), 1492 (ср) ($CC_{аром}$), 1278 (с), 1137 (оч.с) (SO_2), 816 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.27; H, 5.67; N, 5.98. $C_{12}H_{13}NO_2S$. Вычислено, %: C, 61.25; H, 5.57; N, 5.95.

2,5-Диметил-3-тозил-1*H*-пиррол (136c).



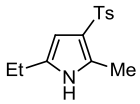
Метод А: Пиррол **136c** (0.250 г, 47%) был получен из тозилацетона (0.471 г, 2.21 ммоль), NaH (0.051 г, 2.14 ммоль) и сульфона **127c** (0.636 г, 2.14 ммоль) в ТГФ (13 мл) (20°C, 8 ч), затем PPh_3 (0.634 г, 2.42 ммоль) (кипячение, 1 ч), затем $TsOH·H_2O$ (0.208 г, 1.09 ммоль) (кипячение, 1 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **136b** в *Методе А*.

Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 1:1 до 1:4) (*Замечание*: основная фракция выходит после $POPh_3$). Основную фракцию концентрируют в вакууме, остаток кристаллизуют из EtOH.

Метод В: Пиррол **136c** (0.317 г, 70%) был получен из мочевины **131d** (0.643 г, 1.82 ммоль) и PPh_3 (0.572 г, 2.18 ммоль) в ТГФ (9 мл) (кипячение, 2 ч 25 мин), затем $TsOH \cdot H_2O$ (0.174 г, 0.92 ммоль) (кипячение, 15 мин) согласно методике, описанной для **136a**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 1:3 до 1:5). Основную фракцию концентрируют в вакууме, остаток кристаллизуют из EtOH.

Т.пл. 188.5-189.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 11.25 (1H, ушир.с, NH), 7.65-7.70 (2H, м, ArH), 7.31-7.36 (2H, м, ArH), 5.97 (1H, д.кв, ^4J = 2.7, ^4J = 1.0 Гц, 4-H), 2.34 (3H, ушир.с, 2-CH_3), 2.30 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.07 (3H, д, ^4J = 1.0 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 142.4 (C), 141.7 (C), 130.8 (C2), 129.6 (2CH), 126.7 (C5), 125.9 (2CH), 118.1 (C3), 105.7 (C4), 20.9 (CH_3 в Ts), 12.1 (5-CH_3), 11.4 (2-CH_3). ИК спектр: 3302 (ушир.оч.с), 3186 (ср) (NH), 3084 (сл), 3032 (сл) ($CH_{аром}$), 1596 (ср), 1526 (ср), 1495 (сл) ($CC_{аром}$), 1282 (с), 1144 (с) (SO_2), 822 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.68; H, 6.27; N, 5.56. $C_{13}H_{15}NO_2S$. Вычислено, %: C, 62.62; H, 6.06; N, 5.62.

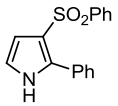
2-Метил-3-тозил-5-этил-1*H*-пиррол (136d).



Пиррол **136d** (0.346 г, 74%) был получен из мочевины **131e** (0.667 г, 1.77 ммоль) и PPh_3 (0.561 г, 2.14 ммоль) в ТГФ (9 мл) (кипячение, 2 ч), затем $TsOH \cdot H_2O$ (0.169 г, 0.89 ммоль) (кипячение, 15 мин) согласно методике, описанной для **136a**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (25 г), элюируя системой петролейный эфир-ацетон (от 5:1 до 4.5:1).

Т.пл. 129-130.5°C (EtOAc-петролейный эфир, 1:3 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 11.26 (1H, ушир.с, NH), 7.66-7.71 (2H, м, ArH), 7.31-7.37 (2H, м, ArH), 5.99 (1H, дт, ^4J = 2.8, ^4J = 1.0 Гц, 4-H), 2.43 (2H, д.кв, ^3J = 7.5, ^4J = 1.0 Гц, CH_2 в Et), 2.34 (3H, ушир.с, 2-CH_3), 2.32 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.10 (3H, т, ^3J = 7.5 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 142.4 (C), 141.7 (C), 133.1 (C5), 130.9 (C2), 129.6 (2CH), 125.9 (2CH), 117.9 (C3), 104.2 (C4), 20.9 (CH_3 в Ts), 19.8 (CH_2), 13.3 (CH_3 в Et), 11.4 (2-CH_3). ИК спектр: 3269 (ушир.оч.с), 3177 (ср) (NH), 3100 (сл), 3060 (сл), 3030 (сл) ($CH_{аром}$), 1594 (ср), 1520 (ср), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1284 (с), 1141 (с) (SO_2), 809 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.77; H, 6.59; N, 5.38. $C_{14}H_{17}NO_2S$. Вычислено, %: C, 63.85; H, 6.51; N, 5.32.

2-Фенил-3-фенилсульфонил-1*H*-пиррол (136e).

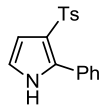


Раствор *транс*-**134e** (0.599 г, 1.75 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.033 г, 0.17 ммоль) в MeCN (7 мл) кипятят при перемешивании в течение 30 мин, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 мл) и петролейным эфиром (5 мл), полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **136e**

(0.475 г, 96%).

Т.пл. 156-157°C (EtOAc-петролейный эфир, 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 12.02 (1H, ушир.с, NH), 7.35-7.65 (10H, м, ArH), 6.98 (1H, д, ^3J = 3.0 Гц, 5-H), 6.61 (1H, д, ^3J = 3.0 Гц, 4-H). Спектр ^{13}C ЯМР: 143.6 (C), 134.2 (C2), 132.5 (CH), 130.3 (C), 129.2 (2CH), 129.0 (2CH), 128.4 (CH), 128.0 (2CH), 126.1 (2CH), 119.8 (C3), 119.0 (C5), 111.0 (C4). ИК спектр: 3299 (ушир.оч.с) (NH), 3029 (сл), 3020 (сл) ($CH_{аром}$), 1605 (ср), 1584 (ср), 1557 (ср), 1499 (ср) ($CC_{аром}$), 1298 (с), 1141 (с) (SO_2), 761 (с), 755 (с), 688 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 67.83; H, 4.88; N, 5.05. $C_{16}H_{13}NO_2S$. Вычислено, %: C, 67.82; H, 4.62; N, 4.94.

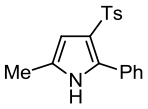
3-Тозил-2-фенил-1*H*-пиррол (136f).



Пиррол **136f** (0.436 г, 93%) был получен из *транс*-**134f** (0.567 г, 1.57 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.029 г, 0.15 ммоль) в MeCN (10 мл) (кипячение, 30 мин) согласно методике, описанной для **134e**.

Т.пл. 154-155°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 11.98 (1H, ушир.с, NH), 7.46-7.54 (4H, м, ArH), 7.35-7.46 (3H, м, ArH), 7.23-7.28 (2H, м, ArH), 6.96 (1H, д, ^3J = 3.0 Гц, 5-H), 6.58 (1H, д, ^3J = 3.0 Гц, 4-H), 2.30 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 142.8 (C), 140.8 (C), 133.9 (C2), 130.4 (C), 129.4 (2CH), 129.2 (2CH), 128.3 (CH), 128.0 (2CH), 126.1 (2CH), 120.2 (C3), 118.9 (C5), 111.0 (C4), 20.9 (CH_3). ИК спектр: 3252 (ушир.с) (NH), 3029 (ср), 3019 (сл) ($CH_{аром}$), 1592 (ср), 1558 (ср), 1498 (ср) ($CC_{аром}$), 1309 (с), 1138 (с) (SO_2), 819 (ср), 767 (с), 701 (с) ($CH_{аром}$). Вычислено, %:$C_{17}H_{15}NO_2S$: C, 68.66; H, 5.08; N, 4.71. Найдено, %: C, 68.53; H, 5.21; N, 4.75.

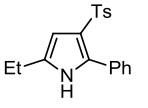
5-Метил-3-тозил-2-фенил-1*H*-пиррол (136g).



Пиррол **136g** (0.431 г, 97%) был получен из **134g** (0.530 г, 1.43 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.083 г, 0.43 ммоль) в MeCN (8 мл) (кипячение, 20 мин) согласно методике, описанной для **136e**.

Т.пл. 181-182°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 11.69 (1H, ушир.с, NH), 7.46-7.52 (4H, м, ArH), 7.33-7.44 (3H, м, ArH), 7.23-7.28 (2H, м, ArH), 6.25 (1H, д.кв, ^4J = 2.7, ^4J = 0.9 Гц, 4-H), 2.30 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.19 (3H, д, ^4J = 0.9 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 142.7 (C), 141.0 (C), 132.7 (C2), 130.6 (C), 129.4 (2CH), 129.0 (2CH), 128.5 (C5), 128.0 (CH), 127.9 (2CH), 126.1 (2CH), 119.7 (C3), 108.5 (C4), 20.9 (CH_3 в Ts), 12.1 (5-CH_3). ИК спектр: 3276 (оч.с), 3192 (сл), 3168 (сл), 3124 (сл) (NH), 3069 (сл), 3043 (сл), 3029 (сл) ($CH_{аром}$), 1594 (пл), 1587 (ср), 1519 (сл), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1283 (с), 1139 (с) (SO_2), 811 (ушир.ср), 768 (ср), 760 (ср), 728 (ср), 699 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.45; H, 5.65; N, 4.53. $C_{18}H_{17}NO_2S$. Вычислено, %: C, 69.43; H, 5.50; N, 4.50.

3-Тозил-2-фенил-5-этил-1*H*-пиррол (136h).

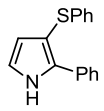


Пиррол **136h** (0.347 г, 69%) был получен из мочевины **131i** (0.667 г, 1.55 ммоль) и PPh_3 (0.486 г, 1.75 ммоль) в ТГФ (8 мл) (кипячение, 2 ч), затем $TsOH·H_2O$ (0.147 г, 0.77 ммоль) (кипячение, 30 мин) согласно методике, описанной для **136a**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60

(22 г), элюируя системой петролейный эфир-ацетон (от 7:1 до 6:1).

Т.пл. 174-175°C (EtOAc-петролейный эфир, 1:2 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 11.68 (1H, ушир.с, NH), 7.46-7.52 (4H, м, ArH), 7.33-7.44 (3H, м, ArH), 7.23-7.28 (2H, м, ArH), 6.28 (1H, дт, ^4J = 2.5, ^4J = 0.9 Гц, 4-H), 2.55 (2H, д.кв, ^3J = 7.6, ^4J = 0.9 Гц, CH_2 в Et), 2.30 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.18 (3H, т, ^3J = 7.6 Гц, CH_3 в Et). Спектр ^{13}C ЯМР: 142.7 (C), 141.0 (C), 134.9 (C5), 132.8 (C2), 130.6 (C), 129.4 (2CH), 129.1 (2CH), 128.1 (CH), 127.9 (2CH), 126.1 (2CH), 119.5 (C3), 106.9 (C4), 20.9 (CH_3 в Ts), 19.8 (CH_2), 13.3 (CH_3 в Et). ИК спектр: 3285 (оч.с), 3163 (сл) (NH), 3059 (сл), 3024 (сл) ($CH_{аром}$), 1595 (сл), 1584 (ср), 1515 (сл), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1280 (с), 1140 (с) (SO_2), 814 (с), 768 (ср), 697 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 70.05; H, 5.96; N, 4.30. $C_{19}H_{19}NO_2S$. Вычислено, %: C, 70.13; H, 5.89; N, 4.30.

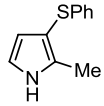
2-Фенил-3-фенилтио-1*H*-пиррол (136i).



Раствор **131j** (0.436 г, 1.23 ммоль) и PPh_3 (0.384 г, 1.46 ммоль) в сухом ТГФ (7 мл) кипятят при перемешивании в течение 2 ч, затем добавляют $TsOH·H_2O$ (0.115 г, 0.61 ммоль) и продолжают кипячение в течение 15 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в $CHCl_3$ (20 мл), последовательно промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), H_2O (3 × 10 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 10 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (15 г), элюируя системой петролейный эфир-ацетон (от 100:1 до 20:1). Основную фракцию концентрируют в вакууме и получают **136i** (0.213 г, 69%) в виде желтоватого масла, которое кристаллизуется при продолжительном растирании с H_2O с образованием слегка фиолетового порошка.

Т.пл. 58.5-59.5°C. Спектр ^{1}H ЯМР: 11.72 (1H, ушир.с, NH), 7.63-7.68 (2H, м, ArH), 7.32-7.39 (2H, м, ArH), 7.19-7.27 (3H, м, ArH), 7.00-7.09 (3H, м, ArH), 7.03 (1H, дд, ^3J = 2.8, ^3J = 2.8 Гц, 5-H), 6.27 (1H, дд, ^3J = 2.8, ^4J = 2.4 Гц, 4-H). Спектр ^{13}C ЯМР: 140.1 (C), 134.6 (C2), 131.8 (C), 128.9 (2CH), 128.3 (2CH), 126.8 (CH), 126.6 (2CH), 124.8 (2CH), 124.5 (CH), 119.6 (C5), 116.3 (C4), 103.5 (C3). ИК спектр: 3410 (ушир.оч.с) (NH), 1600 (ср), 1581 (с), 1546 (ср), 1494 (с) ($CC_{аром}$), 772 (с), 742 (с), 689 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 76.12; H, 5.48; N, 5.54. $C_{16}H_{13}NS$. Вычислено, %: C, 76.46; H, 5.21; N, 5.57.

2-Метил-3-фенилтио-1*H*-пиррол (136j).

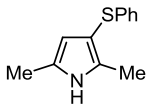


Раствор пиримидина **132m** (0.564 г, 1.92 ммоль) и PPh_3 (0.608 г, 2.09 ммоль) в сухом MeCN (9 мл) кипятят при перемешивании в течение 5 ч, затем добавляют $TsOH·H_2O$ (0.037 г, 0.20 ммоль) и кипятят в течение 5 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в $CHCl_3$ (20 мл), последовательно промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), H_2O (5 × 10 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 10 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (28 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 4:1 до 1:2). Основную фракцию концентрируют,

маслянистый остаток растирают с H_2O (2 мл) при охлаждении до кристаллизации (быстрая кристаллизация). Осадок отфильтровывают, высушивают и получают **136j** (0.281 г, 77%) в виде светло-желтого порошка.

Т.пл. 61-62.5°C. Спектр ^{1}H ЯМР: 11.14 (1H, ушир.с, NH), 7.16-7.24 (2H, м, ArH), 7.00-7.07 (1H, м, ArH), 6.93-6.99 (2H, м, ArH), 6.76 (1H, дд, ^3J = 2.9, ^3J = 2.6 Гц, 5-H), 6.06 (1H, дд, ^3J = 2.9, ^4J = 2.5 Гц, 4-H), 2.16 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 140.5 (C), 132.9 (C2), 128.7 (2CH), 124.6 (2CH), 124.2 (CH), 117.1 (C5), 113.4 (C4), 102.5 (C3), 10.8 (CH_3). ИК спектр: 3327 (ушир.оч.с) (NH), 3029 (сл), 3020 (сл) ($CH_{аром}$), 1579 (с), 1562 (ср), 1488 (ср) ($CC_{аром}$), 742 (с), 694 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.58; H, 6.06; N, 7.34. $C_{11}H_{11}NS$. Вычислено, %: C, 69.80; H, 5.86; N, 7.40.

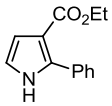
2,5-Диметил-3-фенилтио-1*H*-пиррол (136k).



Пиррол **136k** (0.354 г, 79%) в виде светло-желтого порошка был получен из пиримидина **132o** (0.679 г, 2.21 ммоль), PPh_3 (0.697 г, 2.66 ммоль) в MeCN (8 мл) (кипячение, 4.5 ч), затем $TsOH·H_2O$ (0.208 г, 1.09 ммоль) (кипячение, 15 мин) согласно методике, описанной для **136j**. Технический продукт дважды очищают с использованием колоночной хроматографии: (1) силикагель 60 (20 г), элюируя системой петролейный эфир-ацетон (от 12:1 до 8:1); (2) силикагель 60 (5 г), элюируя системой петролейный эфир-ацетон (от 100:1 до 10:1). Кристаллизацией из смеси EtOAc-петролейный эфир (1:9 v/v) получают **136k** в виде белого порошка.

Т.пл. 121.5-122.5°C (EtOAc-петролейный эфир, 1:8). Спектр ^{1}H ЯМР: 10.87 (1H, ушир.с, NH), 7.16-7.23 (2H, м, ArH), 6.99-7.06 (1H, м, ArH), 6.94-6.99 (2H, м, ArH), 5.72 (1H, д.кв, ^4J = 2.7, ^4J = 1.0 Гц, 4-H), 2.15 (3H, д, ^4J = 1.0 Гц, 5-CH_3), 2.12 (3H, с, 2-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 140.7 (C), 131.6 (C2), 128.7 (2CH), 126.3 (C5), 124.6 (2CH), 124.1 (CH), 110.7 (C4), 101.8 (C3), 12.7 (5-CH_3), 10.8 (2-CH_3). ИК спектр: 3392 (оч.с) (NH), 3067 (сл), 3056 (сл), 3028 (сл) ($CH_{аром}$), 1597 (сл), 1581 (с), 1516 (ср) ($CC_{аром}$), 744 (с), 692 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 70.85; H, 6.63; N, 6.94. $C_{12}H_{13}NS$. Вычислено, %: C, 70.89; H, 6.45; N, 6.89.

Этил 2-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (136l).

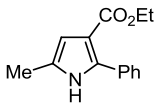


Метод А: Раствор пиримидина **132r** (0.626 г, 1.96 ммоль) и PPh_3 (0.607 г, 2.32 ммоль) в сухом MeCN (10 мл) кипятят при перемешивании в течение 1 ч, затем добавляют $TsOH·H_2O$ (0.037 г, 0.19 ммоль) и продолжают кипячение в течение 5 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в $CHCl_3$ (30 мл), последовательно промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), H_2O (3 × 10 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 10 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (28 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 3:2). Основную фракцию концентрируют, маслянистый остаток растирают с H_2O (2 мл) при охлаждении до кристаллизации (примерно 30 мин). Осадок отфильтровывают, высушивают и получают **136l** (0.353 г, 83%).

Метод В: К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии NaH (0.080 г, 3.33 ммоль) в сухом MeCN (6 мл) добавляют раствор бензоилуксусного эфира (0.677 г, 3.43 ммоль)в MeCN (4 мл) и перемешивают полученную смесь в течение 8 мин. К образовавшемуся раствору добавляют сульфон **127a** (0.942 г, 3.33 ммоль) и MeCN (3 мл) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 8 ч, добавляют PPh_3 (1.088 г, 4.15 ммоль) и кипятят реакционную массу при перемешивании в течение 1 ч. Затем добавляют $TsOH \cdot H_2O$ (0.129 г, 0.68 ммоль) и продолжают кипячение в течение 1 ч (контроль по ТСХ). Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в $CHCl_3$ (45 мл), последовательно промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), H_2O (5 × 10 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 10 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток дважды очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле: (1) 30 г, элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 2:1). (2) 28 г, элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 3:2). Основную фракцию концентрируют, маслянистый остаток растирают с H_2O (2 мл) при охлаждении до кристаллизации (примерно 30 мин). Осадок отфильтровывают, высушивают и получают **136l** (0.636 г, 89%).

Т.пл. 73.5-75°C. Спектр ^{1}H ЯМР: 11.62 (1H, ушир.с, NH), 7.56-7.61 (2H, м, ArH), 7.31-7.44 (3H, м, ArH), 6.85 (1H, дд, ^3J = 2.9, ^3J = 2.5 Гц, 5-H), 6.54 (1H, дд, ^3J = 2.9, ^4J = 2.5 Гц, 4-H), 4.11 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 1.18 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 164.2 (C=O), 136.2 (C2), 132.0 (C), 129.0 (2CH), 127.7 (2CH), 127.6 (CH), 118.5 (C5), 111.3 (C4), 111.1 (C3), 58.8 (OCH_2), 14.2 (CH_3). ИК спектр: 3330 (с), 3266 (оч.с) (NH), 3055 (сл), 3020 (сл) ($CH_{аром}$), 1679 (оч.с) (C=O), 1607 (сл), 1580 (ср), 1563 (ср) ($CC_{аром}$), 1292 (оч.с), 1143 (оч.с) (C-O), 764 (с), 697 (ср) ($CH_{аром}$).

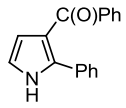
Этил 5-метил-2-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (136m).



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии NaH (0.054 г, 2.25 ммоль) в сухом MeCN (4 мл) добавляют раствор бензоилуксусного эфира (0.459 г, 2.33 ммоль) в MeCN (3.5 мл) и перемешивают полученную смесь в течение 10 мин. К образовавшемуся раствору добавляют сульфон **127c** (0.668 г, 2.25 ммоль) и MeCN (4.5 мл) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 8 ч, добавляют PPh_3 (0.724 г, 2.76 ммоль) и кипятят реакционную массу при перемешивании в течение 1 ч (при этом появляется розовое окрашивание реакционной массы). Затем добавляют $TsOH \cdot H_2O$ (0.217 г, 1.14 ммоль) и продолжают кипячение в течение 30 мин (розовое окрашивание сменяется светло-желтым). Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в $CHCl_3$ (26 мл), последовательно промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), H_2O (5 × 10 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 10 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (22 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 5:1 до 3:1). Основную фракцию концентрируют, маслянистый остаток растирают с H_2O (2 мл) при охлаждении до кристаллизации (примерно 1.5-2 ч). Осадок отфильтровывают, высушивают и получают **136m** (0.439 г, 85%).

Т.пл. 77.5-78.5°C (бензол-петролейный эфир, 1:4). Спектр ^{1}H ЯМР: 11.34 (1H, ушир.с, NH), 7.54-7.60 (2H, м, ArH), 7.28-7.42 (3H, м, ArH), 6.22 (1H, д.кв, ^4J = 2.7, ^4J = 1.0 Гц, 4-H), 4.08 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 2.20 (3H, д, ^4J = 1.0 Гц, 5-CH_3), 1.17 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 164.2 (C=O), 135.1 (C2), 132.2 (C), 128.8 (2CH), 127.9 (C5), 127.6 (2CH), 127.3 (CH), 110.8 (C3), 109.0 (C4), 58.6 (OCH_2), 14.2 (CH_3 в OEt), 12.3 (5-CH_3). ИК спектр: 3306 (оч.с), 3267 (оч.с), 3198 (ср), 3179 (ср) (NH), 3077 (сл), 3058 (сл), 3029 (сл) ($CH_{аром}$), 1689 (пл), 1672 (ушир.оч.с) (C=O), 1613 (сл), 1592 (ср), 1576 (сл), 1532 (ср) ($CC_{аром}$), 1241 (с), 1161 (с), 1104 (с) (C-O), 761 (с), 693 (с) ($CH_{аром}$).

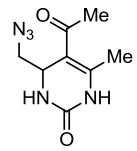
3-Бензоил-2-фенил-1*H*-пиррол (136n).



Пиррол **136n** (0.193 г, 96%) в виде светло-желтого порошка был получен из **135n** (0.252 г, 0.82 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.016 г, 0.08 ммоль) в MeCN (5 мл) (кипячение, 10 мин) согласно методике, описанной для **136e**. После кристаллизации из EtOH цвет продукта не изменился.

Т.пл. 153-154°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 11.81 (1H, ушир.с, NH), 7.64-7.70 (2H, м, ArH), 7.21-7.53 (8H, м, ArH), 6.93 (1H, дд, ^3J = 2.9, ^3J = 2.3 Гц, 5-H), 6.38 (1H, дд, ^3J = 2.9, ^4J = 2.0 Гц, 4-H). Спектр ^{13}C ЯМР: 191.3 (C=O), 139.6 (C), 136.2 (C2), 132.1 (C), 131.5 (CH), 129.0 (2CH), 128.5 (2CH), 128.0 (2CH), 127.9 (2CH), 127.4 (CH), 119.7 (C3), 118.6 (C5), 112.7 (C4). ИК спектр: 3234 (ушир.оч.с), 3185 (ушир.оч.с) (NH), 3059 (ср), 3020 (сл) ($CH_{аром}$), 1626 (оч.с), 1610 (оч.с), 1595 (оч.с) (C=O и $CC_{аром}$), 1571 (оч.с), 1494 (с) ($CC_{аром}$), 754 (с), 701 (оч.с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 82.43; H, 5.45; N, 5.59. $C_{17}H_{13}NO$. Вычислено, %: C, 82.57; H, 5.30; N, 5.66.

4-(Азидометил)-5-ацетил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (137a).

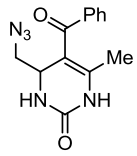


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии NaH (0.121 г, 5.03 ммоль) в сухом MeCN (5 мл) прикапывают раствор ацетилацетона (0.526 г, 5.25 ммоль) в сухом MeCN (4 мл) в течение 2 мин и перемешивают в течение 20 мин. К образовавшейся суспензии добавляют сульфон **127a** (1.411 г, 4.98 ммоль) и MeCN (5 мл). Реакционную массу перемешивают при 20°C в течение 8 ч, добавляют $TsOH \cdot H_2O$ (1.132 г, 5.95 ммоль) и кипятят в течение 2 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с петролейным эфиром (5 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (4 мл) и выдерживают в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O и петролейным эфиром. Вещество высушивают в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 на фильтре, промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 4 мл), высушивают и получают **137a** (0.840 г, 81%).

Т.пл. 191.5-192°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.18 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 7.54 (1H, ушир.д, ^3J = 3.3 Гц, $N_{(3)}H$), 4.32 (1H, ддд, ^3J = 5.7, ^3J = 3.6, ^3J = 3.3 Гц, 4-H), 3.25 (1H, дд, ^2J = 12.5, ^3J = 5.7 Гц, H_A в CH_2), 3.14 (1H, дд, ^2J = 12.5, ^3J = 3.6 Гц, H_A в CH_2), 2.24 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.21 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 193.8 (C=O), 152.3 (C2), 149.8 (C6), 106.8 (C5), 55.5 (CH_2), 50.9 (C4), 30.5 (CH_3 в Ac), 19.1 (6-CH_3). ИК спектр: 3302 (с), 3213 (ср), 3133 (ср), 3106 (ср), 3091 (ср) (NH), 2143 (сл),

2091 (с) (N_3), 1703 (оч.с) (C=O), 1629 (пл), 1604 (оч.с) (C=C, амид-I). Найдено, %: C, 45.97; H, 5.28; N, 33.36. $C_8H_{11}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 45.93; H, 5.30; N, 33.48.

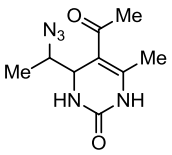
4-(Азидометил)-5-бензоил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (137b).



Пиримидин **137b** (1.220 г, 81%) был получен из NaH (0.135 г, 5.63 ммоль), бензоилацетона (0.929 г, 5.73 ммоль) и сульфона **127a** (1.583 г, 5.59 ммоль) в MeCN (20°C, 8 ч), затем TsOH (1.286 г, 6.76 ммоль) (кипячение, 2 ч 5 мин) согласно методике, описанной для **137a**.

Т.пл. 198.5-199°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.20 (1H, с, $N_{(1)}H$), 7.43-7.59 (6H, м, ArH и $N_{(3)}H$), 4.36 (1H, ^3J = 5.2, ^3J = 4.0, ^3J = 2.9 Гц, 4-H), 3.35 (1H, дд, ^2J = 12.5, ^3J = 5.2 Гц, H_A в CH_2), 3.28 (1H, дд, ^2J = 12.5, ^3J = 4.0 Гц, H_A в CH_2), 1.59 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 194.1 (C=O), 152.1 (C2), 148.2 (C6), 141.1 (C), 131.4 (CH), 128.6 (2CH), 127.8 (2CH), 105.8 (C5), 55.7 (CH_2), 52.2 (C4), 18.7 (6-CH_3). ИК спектр: 3214 (ушир.с), 3091 (ушир.с) (NH), 3023 (сл) ($CH_{аром}$), 2110 (с) (N_3), 1697 (C=O), 1653 (C=C), 1622 (с) (амид-I), 1577 (сл) ($CC_{аром}$), 731 (сл), 705 (сл) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 57.42; H, 4.76; N, 25.71. $C_{13}H_{13}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 57.56; H, 4.83; N, 25.82.

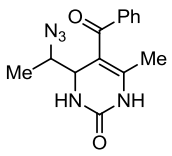
4-(1-Азидоэтил)-5-ацетил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (137c).



Пиримидин **137c** (0.779 г, 58%) в виде смеси двух изомеров (49:51) был получен из NaH (0.145 г, 6.03 ммоль), ацетилацетона (0.622 г, 6.21 ммоль) и сульфона 127c (1.780 г, 5.99 ммоль) в ТГФ (20°C, 8 ч), затем TsOH (1.495 г, 7.86 ммоль) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для **137a**. При проведении реакции в MeCN соотношение изомеров составило 60:40.

Т.пл. 154.5-156.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров (60:40): 9.14 (1H, с, $N_{(1)}H$), 7.57-7.64 (1H, м, $N_{(3)}H$), 4.26 (0.4H, дд, $^3J \approx {}^3J \approx$ 4.0 Гц, 4-H), 4.17 (0.6H, дд, $^3J \approx {}^3J \approx$ 3.3 Гц, 4-H), 3.42-3.52 (1H, м, CHN_3), 2.25 (1.2H, с, CH_3 в Ac), 2.24 (1.8H, с, CH_3 в Ac), 2.21 (3H, с, 6-CH_3), 1.13 (1.8H, д, ^3J = 6.8 Гц, CH_3), 1.07 (1.2H, д, ^3J = 6.7 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров: 194.2, 194.1 (C=O), 152.6, 152.5 (C2), 149.7, 149.4 (C6), 107.4, 106.9 (C5), 61.6, 61.1 (C4), 55.0, 54.3 (CHN_3), 30.7, 30.5 (CH_3 в Ac), 19.1, 19.0 (6-CH_3), 15.2, 13.0 (CH_3). ИК спектр: 3274 (ушир.с), 3125 (ср) (NH), 2108 (пл), 2090 (с), 2023 (сл) (N_3), 1705 (с) (C=O и амид-I), 1633 (сл) (C=C), 1560 (с) (амид-II). Найдено, %: C, 48.50; H, 5.89; N, 31.19. $C_9H_{13}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 48.42; H, 5.87; N, 31.37.

4-(1-Азидоэтил)-5-бензоил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (137d).

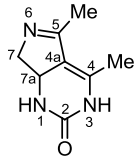


Пиримидин **137d** (1.227 г, 87%) в виде смеси двух изомеров (55:45) был получен из NaH (0.119 г, 4.98 ммоль), бензоилацетона (0.826 г, 5.09 ммоль) и сульфона **127c** (1.463 г, 4.92 ммоль) в MeCN (20°C, 8 ч), затем TsOH (1.286 г, 6.76 ммоль) (кипячение, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **137a**.

Т.пл. 203-203.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров (55:45): 9.16 (1H, с, $N_{(1)}H$), 7.56-7.66 (1H, м, $N_{(3)}H$), 7.43-7.60 (5H, м, ArH), 4.27 (0.45H, дд, $^3J \approx {}^3J \approx$ 4.2 Гц, 4-H), 4.23 (0.55H, дд, ^3J

≈ ^3J ≈ 3.5 Гц, 4-H), 3.47-3.63 (1H, м, CHN_3), 1.67 (1.35H, с, 6-CH_3), 1.63 (1.65H, с, 6-CH_3), 1.13 (1.65H, д, ^3J = 6.8 Гц, CH_3), 1.08 (1.35H, д, ^3J = 6.7 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров: 194.3 (C=O), 152.6, 152.5 (C2), 147.7, 147.2 (C6), 142.0, 140.6 (C), 131.6, 131.4 (CH), 128.6, 128.0, 127.8 (2CH), 106.0, 105.9 (C5), 62.1, 61.6 (CHN_3), 56.1, 55.7 (C4), 18.5, 18.3 (6-CH_3), 14.6, 13.7 (CH_3). ИК спектр: 3266 (ушир.с), 3122 (ушир.ср) (NH), 2105 (с) (N_3), 1698 (оч.с) (C=O), 1645 (ср) (C=C), 1598 (с) (амид-I), 1574 (сл) ($CC_{аром}$), 801 (ср), 774 (сл), 741 (ср), 712 (сл) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 58.83; H, 5.28; N, 24.41. $C_{14}H_{15}N_5O_2$. Вычислено, %: C, 58.94; H, 5.30; N, 24.55.

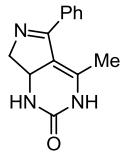
4,5-Диметил-2,3,7,7a-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-он (138a).



Смесь пиримидина **137a** (1.681 г, 8.04 ммоль) и PPh_3 (2.332 г, 8.89 ммоль) в сухом MeCN (15 мл) кипятят при перемешивании в течение 6 ч, образовавшуюся суспензию охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают MeCN, эфиром, высушивают и получают **138a** (1.209 г, 91%).

Т.пл. 205.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.61 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.20 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 4.15 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.9, ^3J = 7.4, ^5J = 1.8 Гц, 7a-H), 3.91 (1H, д.д.кв, ^2J = 15.0, ^3J = 7.9, ^5J = 1.3 Гц, 7-H_B), 3.12 (1H, д.д.д.кв, ^2J = 15.0, ^3J = 7.4, ^5J = 2.4, ^4J = 0.7 Гц, 7-H_A), 2.11 (3H, дд, ^5J = 2.4, ^5J = 1.3 Гц, 5-CH_3), 1.97 (3H, д, ^5J = 1.8 Гц, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 166.8 (C5), 154.8 (C2), 131.7 (C4a), 112.9 (C4), 62.8 (C7), 53.6 (C7a), 19.4 (4-CH_3), 15.2 (5-CH_3). ИК спектр: 3192 (ушир.ср), 3079 (ушир.с) (NH), 1701 (с) (амид-I), 1681 (с) (C=C), 1568 (с) (C=N). Найдено, %: C, 58.05; H, 6.97; N, 25.16. $C_8H_{11}N_3O$. Вычислено, %: C, 58.17; H, 6.71; N, 25.44.

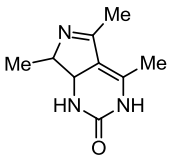
4-Метил-5-фенил-2,3,7,7a-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-он (138b).



Соединение **138b** (0.399 г, 92%) было получено из пиримидина **137b** (0.517 г, 1.91 ммоль) и PPh_3 (0.562 г, 2.14 ммоль) в MeCN (14 мл) (кипячение, 6 ч) согласно методике, описанной для **138a**.

Спектр ^{1}H ЯМР: 8.66 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.38-7.56 (м, 5H, ArH), 7.30 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 4.37-4.47 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.8, ^3J = 7.8, ^5J = 1.6 Гц, 7a-H), 4.18 (1H, дд, ^2J = 15.2, ^3J = 7.8 Гц, 7-H_B), 3.31 (1H, дд, ^2J = 15.2, ^3J = 7.8 Гц, 7-H_A), 1.58 (3H, д, ^5J = 1.6 Гц, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 169.3 (C5), 154.2 (C2), 135.9 (C), 132.4 (CH), 129.6 (C4a), 128.3 (2CH), 128.2 (2CH), 111.4 (C4), 64.0 (C7), 54.9 (C7a), 16.0 (4-CH_3). ИК спектр: 3218 (ушир.ср), 3194 (ушир.сл), 3097 (ушир.с) (NH), 3007 (сл) ($CH_{аром}$), 1698 (пл), 1690 (оч.с) (C=C и амид-I), 1546 (ср) (C=N), 1580 (сл), 1490 (сл) ($CC_{аром}$), 778 (с), 709 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 68.37; H, 5.93; N, 18.19. $C_{13}H_{13}N_3O$. Вычислено, %: C, 68.71; H, 5.77; N, 18.49

4,5,7-Триметил-2,3,7,7a-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-он (138c).

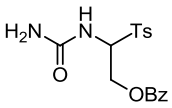


Соединение **138c** (0.391 г, 88%) в виде смеси двух изомеров (58:42) было получено из пиримидина **137c** (60:40) (0.551 г, 2.47 ммоль) и PPh_3 (0.731 г, 2.79 ммоль) в MeCN (8 мл) (кипячение, 6 ч) согласно методике, описанной для **138a**.

Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров (58:42): 8.57 (0.42H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 8.48 (0.58H,

ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.40 (0.42H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 7.02 (0.58H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 4.25-4.32 (0.58H, м, 7a-H), 3.89-4.01 (0.58H, м, 7-H), 3.61-3.68 (0.42H, м, 7a-H), 3.31-3.42 (0.42H, м, 7-H, сигнал перекрывается с сигналом HOD), 2.08 (3H, ушир.с, 5-CH_3), 1.94 (3H, ушир.с, 4-CH_3), 1.27 (1.26H, д, ^3J = 6.8 Гц, 7-CH_3), 0.87 (1.74H, д, ^3J = 6.9 Гц, 7-CH_3).

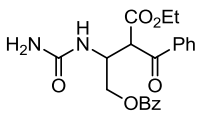
_N_-[(2-Бензоилокси-1-тозил)этил]мочевина (140).



Раствор ацеталя бензоилоксиэтаналя (12.340 г, 58.67 ммоль) в HCOOH (29.5 мл, w = 0.85) перемешивают на магнитной мешалке при нагревании на водяной бане (40°C, температура бани) в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры, добавляют сульфиновую кислоту (9.170 г, 58.70 ммоль) и H_2O (58 мл) перемешивают в течение 30 мин, добавляют мочевину (17.620 г, 293.38 ммоль) и H_2O (29 мл) и образовавшуюся суспензию перемешивают в течение 20 ч. Реакционную массу охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают сульфон **140** (17.811 г, 84%).

Т.пл. 127-131°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.86-7.91 (2H, м, ArH), 7.71-7.76 (2H, м, ArH), 7.64-7.71 (1H, м, ArH), 7.49-7.55 (2H, м, ArH), 7.38-7.44 (2H, м, ArH), 7.13 (1H, д, ^3J = 10.4 Гц, NH), 5.91 (2H, с, NH_2), 5.47 (1H, ддд, ^3J = 10.4, ^3J = 4.9, ^3J = 4.7 Гц, CHN), 4.69 (1H, дд, ^2J = 12.1, ^3J = 4.9 Гц, OCH_A), 4.61 (1H, дд, ^2J = 12.1, ^3J = 4.7 Гц, OCH_B), 2.37 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.2 (C=O в PhCOO), 156.5 (N-C=O), 144.2 (C), 134.7 (C), 133.7 (C), 129.8 (2CH), 129.5 (2CH), 128.9 (C), 128.8 (2CH), 128.7 (2CH), 68.6 (NCH), 61.4 (O-CH_2), 21.2 (CH_3). ИК спектр: 3511 (с), 3444 (с), 3346 (с), 3324 (с), 3250 (ср), 3202 (с) (NH), 3060 (сл) ($CH_{аром}$), 1727 (с) (C=O в PhCOO), 1670 (с) (амид-I), 1597 (ср) ($CC_{аром}$), 1525 (с) (амид-II), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1304 (ср) (SO_2), 1271 (с) (C-O), 1128 (с) (SO_2), 1115 (с) (C-O), 810 (ср), 749 (ср), 712 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 56.61; H, 4.87; N, 7.56. $C_{17}H_{18}N_2O_5S$. Вычислено, %: C, 56.34; H, 5.01; N, 7.73.

_N_-[(1-Бензоилокси-4-оксо-4-фенил-3-этоксикарбонил)бут-2-ил]мочевина (141b).

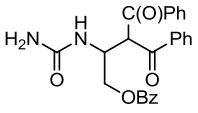


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии NaH (0.251 г, 10.48 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляют раствор бензоилуксусного эфира (2.115 г, 10.72 ммоль) в MeCN (8 мл), перемешивают в течение 15 мин и добавляют сульфон **140** (3.797 г, 10.48 ммоль) и MeCN (7 мл). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с петролейным эфиром (2 × 15 мл), далее с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (6 мл) и петролейным эфиром (15 мл) до кристаллизации. Оставляют полученную суспензию при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O и петролейным эфиром. Вещество высушивают в вакуумном эксикаторе (над P_2O_5) на фильтре, охлаждают (-10°C), промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 10 мл), высушивают и получают смесь (3.759 г, 90%) (94:6, соответственно) мочевины **141b** (два изомера в соотношении 48:46) и пиримидина **142b** (в виде единственного изомера) в виде светло-желтого порошка. Аналитически чистый образец **141b** (два изомера в соотношении 51:49, белый порошок)

получают кристаллизацией из смеси AcOEt-гексан (2:1 v/v).

Т.пл. 95-98°C (AcOEt-гексан, 2:1). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров (51:49): 7.88-8.03 (4H, м, ArH в обоих изомерах), 7.61-7.71 (2H, м, ArH в обоих изомерах), 7.46-7.59 (4H, м, ArH в обоих изомерах), 6.35 (0.49H, д, ^3J = 9.5 Гц, NH в минорном изомере), 6.28 (0.51H, д, ^3J = 9.1 Гц, NH в главном изомере), 5.69 (1.02H, с, NH_2 в главном изомере), 5.68 (0.98H, с, NH_2 в минорном изомере), 5.07 (0.49H, д, ^3J = 6.6 Гц, C<u>H</u>Bz в минорном изомере), 5.01 (0.51H, д, ^3J = 7.3 Гц, C<u>H</u>Bz в главном изомере), 4.72-4.84 (1H, м, CHN в обоих изомерах), 4.39 (0.51H, дд, ^2J = 11.1, ^3J = 6.0 Гц, H_A в BzOC<u>H</u>$_2$ главного изомера), 4.37 (0.51H, дд, ^2J = 11.1, ^3J = 5.5 Гц, H_B в BzOC<u>H</u>$_2$ главного изомера), 4.33 (0.98H, д, ^3J = 5.6 Гц, BzOC<u>H</u>$_2$ в минорном изомере), 4.00-4.16 (2H, м, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$ в обоих изомерах), 1.10 (1.53H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в главном изомере), 1.06 (1.47H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в минорном изомере). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров (51:49): 194.3, 193.6 (C=O в Bz), 168.0, 167.9 (C=O в COOEt), 165.46, 165.44 (C=O в OBz), 158.0, 157.9 ($CONH_2$), 136.1, 135.6 (C), 134.0, 133.9 (CH), 133.42, 133.41 (CH), 129.40, 129.39 (C), 129.29, 129.28 (2CH), 129.0, 128.9 (2CH), 128.7, 128.6 (2CH), 128.4 (2CH), 65.6, 65.2 (BzO<u>C</u>H$_2$), 61.2, 61.1 (CH_2 в OEt), 55.0, 54.1 (<u>C</u>HBz), 48.3, 48.0 (CHN), 13.8, 13.7 (CH_3). ИК-спектр: 3460 (с), 3338 (ушир.с), 3294 (ушир.с), 3224 (ушир.ср) (OH, NH), 3031 (сл) ($CH_{аром}$), 1725 (оч.с), 1717 (пл) (C=O в COOEt и OBz), 1683 (оч.с) (C=O в Bz), 1660 (оч.с) (амид-I), 1600 (ср), 1582 (сл), 1568 (ср) ($CC_{аром}$), 1543 (ушир.ср) (амид-II), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1272 (ушир.оч.с), 1178 (с), 1114 (с) (C-O), 763 (ср), 713 (с), 688 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C 63.17, H 5.49, N 7.04. $C_{21}H_{22}N_2O_6$. Вычислено, %: C 63.31, H 5.57, N 7.03. Спектр ^{1}H ЯМР гидроксипиримидина **142b**: 7.17 (1H, ушир.д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 6.94 (1H, ушир.д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 6.34 (1H, д, ^4J = 0.9 Гц, OH), 3.51-3.67 (2H, м, CH_2 в OEt), 2.86 (1H, дд, ^3J = 10.2, ^4J = 0.9 Гц, 5-H), 0.61 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов ациклических изомеров. Спектр ^{13}C ЯМР гидроксипиримидина **142b** (перечислены неароматические атомы углерода): 168.5 (C=O в COOEt), 165.4 (C=O в OBz), 154.9 (C2), 81.9 (C4), 65.2 (BzO<u>C</u>H$_2$), 59.6 (CH_2 в OEt), 52.9 (C5), 48.5 (C6), 13.4 (CH_3).

_N_-[(3-Бензоил-1-бензоилокси-4-оксо-4-фенил)бут-2-ил]мочевина (141g).

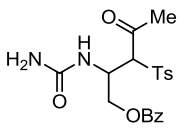


К смеси дибензоилметана (2.445 г, 10.90 ммоль) и NaH (0.249 г, 10.37 ммоль) добавляют ТГФ (16 мл) и перемешивают на ледяной бане в течение 25 мин. К полученному раствору добавляют сульфон **140** (3.758 г, 10.37 ммоль) и ТГФ (10 мл) и перемешивают образовавшуюся суспензию при комнатной температуре в течение 8 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с петролейным эфиром (10 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (8 мл), полученную суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O и петролейным эфиром. Полученный порошок высушивают в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 на фильтре, охлаждают (-10°C), промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 15 мл), высушивают и получают **141g** (3.975 г, 89%).

Т.пл. 156.5-157.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.96-8.06 (4H, м, ArH), 7.83-7.89 (2H, м, ArH), 7.60-7.70 (3H, м, ArH), 7.43-7.57 (6H, м, ArH), 6.35 (1H, д, ^3J = 9.5 Гц, NH), 6.21 (1H, д, ^3J = 5.4 Гц,

C<u>H</u>Bz), 5.68 (2H, ушир.с, NH_2), 4.90 (1H, дддд, ^3J = 9.5, ^3J = 6.6, ^3J = 5.5, ^3J = 5.4 Гц, CHN), 4.46 (1H, дд, ^2J = 11.0, ^3J = 5.5 Гц, H_A в BzOC<u>H_2</u>), 4.44 (1H, дд, ^2J = 11.0, ^3J = 6.6 Гц, H_B в BzOC<u>H_2</u>). Спектр ^{13}C ЯМР: 195.7 (C=O в Bz), 195.1 (C=O в Bz), 165.4 (C=O в OBz), 158.0 ($CONH_2$), 136.0 (C), 135.4 (C), 133.9 (CH), 133.8 (CH), 133.3 (CH), 129.4 (C), 129.2 (2CH), 129.02 (2CH), 128.96 (2CH), 128.6 (2CH), 128.5 (2CH), 128.3 (2CH), 65.7 (OCH_2), 56.4 (<u>C</u>HBz), 48.9 (CHN). ИК спектр: 3447 (с), 3368 (с), 3297 (ср), 3221 (ушир.ср), 3185 (ушир.ср), 3113 (сл) (NH), 3065 (ср) ($CH_{аром}$), 1732 (с) (C=O в OBz), 1680 (оч.с) (C=O в Bz), 1654 (с) (амид-I), 1610 (ср), 1595 (ср), 1580 (ср) ($CC_{аром}$), 1529 (с) (амид-II), 1494 (сл) ($CC_{аром}$), 1264 (оч.с), 1105 (с) (C-O), 759 (ср), 715 (ср), 704 (с), 684 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.38; H, 5.21; N, 6.59. $C_{25}H_{22}N_2O_5$. Вычислено, %: C, 69.76; H, 5.15; N, 6.51.

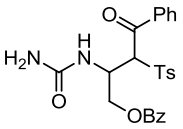
_N_-[(1-Бензоилокси-4-оксо-3-тозил)бут-2-ил]мочевина (141h).



К смеси тозилацетона (0.633 г, 2.98 ммоль) и NaH (0.071 г, 2.96 ммоль) добавляют сухой MeCN (7 мл) и перемешивают в течение 3 мин. К образовавшемуся раствору добавляют сульфон **140** (1.077 г, 2.97 ммоль) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 7 ч 43 мин. Растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (6 мл), выдерживают полученную суспензию при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, холодным эфиром, высушивают и получают мочевину **141h** (1.043 г, 84 %) в виде смеси двух изомеров 62:38.

Т.пл. 145-145.5°C (EtOH-гексан, 3:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.87-7.93 (2H, м, ArH), 7.73-7.79 (2H, м, ArH), 7.63-7.70 (1H, м, ArH), 7.48-7.56 (2H, м, ArH), 7.38-7.43 (2H, м, ArH), 6.30 (1H, д, ^3J = 9.5 Гц, NH), 5.76 (2H, с, NH_2), 4.97 (1H, д, ^3J = 7.9 Гц, $CHSO_2$), 4.74 (1H, дддд, ^3J = 9.5, ^3J = 7.9, ^3J = 5.6, ^3J = 3.6 Гц, CHN), 4.37 (1H, дд, ^2J = 11.4, ^3J = 3.6 Гц, OCH_A), 4.25 (1H, дд, ^2J = 11.4, ^3J = 5.6 Гц, OCH_B), 2.35 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.26 (3H, с, CH_3 в Ac). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 7.93-7.99 (2H, м, ArH), 7.72-7.76 (2H, м, ArH), 7.63-7.70 (1H, м, ArH), 7.48-7.56 (2H, м, ArH), 7.42-7.47 (2H, м, ArH), 6.26 (1H, д, ^3J = 8.8 Гц, NH), 5.69 (2H, с, NH_2), 5.08 (1H, д, ^3J = 7.9 Гц, $CHSO_2$), 4.50 (1H, дддд, ^3J = 8.8, ^3J = 7.9, ^3J = 6.5, ^3J = 4.2 Гц, CHN), 4.33 (1H, дд, ^2J = 11.4, ^3J = 4.2 Гц, OCH_A), 4.23 (1H, дд, ^2J = 11.4, ^3J = 6.5 Гц, OCH_B), 2.41 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.28 (3H, с, CH_3 в Ac). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 199.6 (C=O в Ac), 165.3 (C=O в PhCOO), 157.5 (NC=O), 145.3 (C), 135.0 (C), 133.49 (C), 129.9 (2CH), 129.37 (2CH), 129.2 (C), 128.7 (2CH), 128.6 (2CH), 73.9 ($CHSO_2$), 65.7 (OCH_2), 47.2 (CHN), 31.6 (CH_3 в Ac), 21.1 (CH_3 в Ts). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 199.7 (C=O в Ac), 165.4 (C=O в PhCOO), 157.6 (NC=O), 145.1 (C), 135.3 (C), 133.5 (C), 129.7 (2CH), 129.40 (2CH), 129.3 (C), 128.9 (2CH), 128.7 (2CH), 74.2 ($CHSO_2$), 64.9 (OCH_2), 47.7 (CHN), 32.7 (CH_3 в Ac), 21.2 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3462 (с), 3382 (с), 3295 (с), 3206 (ср) (NH), 3061 (с) ($CH_{аром}$), 1716 (с) (C=O в PhCOO), 1712 (пл) (C=O в Ac), 1657 (с) (амид-I), 1596 (ср) ($CC_{аром}$), 1549 (с) (амид-II), 1496 (сл) ($CC_{аром}$), 1320 (с) (SO_2), 1277 (с) (C-O), 1154 (с) (SO_2), 1116 (с) (C-O), 817 (ср), 764 (ср), 714 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 57.20; H, 5.47; N, 6.92. $C_{20}H_{22}N_2O_6S$. Вычислено, %: C, 57.40; H, 5.30; N, 6.69.

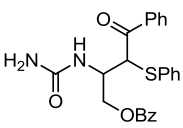
***N*-[(1-Бензоилокси-4-оксо-3-тозил-4-фенил)бут-2-ил]мочевина (141i).**



К смеси тозилацетофенона (2.298 г, 8.38 ммоль) и NaH (0.201 г, 8.38 ммоль) добавляют сухой MeCN (16.2 мл) и перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 10 мин. К полученной густой суспензии добавляют сульфон **140** (3.028 г, 8.36 ммоль) и MeCN (4.6 мл). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч 16 мин и растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (12 мл), выдерживают полученную суспензию в водяной бане при 40°C в течение 4 ч и далее в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, холодным эфиром, высушивают и получают мочевину **141i** (3.838 г, 96%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 59:41.

Т.пл. 184.5-185°C (разл., EtOAc). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.31-7.97 (12H, м, ArH), 6.34 (1H, д, ^3J = 9.1 Гц, NH), 6.06 (1H, д, ^3J = 5.7 Гц, $CHSO_2$), 5.77 (2H, с, NH_2), 4.89 (1H, дддд, ^3J = 9.1, ^3J = 5.7, ^3J = 4.8, ^3J = 4.2 Гц, CH-N), 4.43 (1H, дд, ^2J = 11.3, ^3J = 4.8 Гц, OCH_A), 4.40 (1H, дд, ^2J = 11.3, ^3J = 4.2 Гц, OCH_B), 2.33 (3H, с, CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 6.32 (1H, д, ^3J = 8.6 Гц, NH), 6.04 (1H, д, ^3J = 8.4 Гц, $CHSO_2$), 5.74 (2H, с, NH_2), 4.66 (1H, дддд, ^3J = 8.6, ^3J = 8.4, ^3J = 6.0, ^3J = 4.1 Гц, CHN), 4.39 (1H, дд, ^2J = 11.4, ^3J = 4.1 Гц, OCH_A), 4.20 (1H, дд, ^2J = 11.4, ^3J = 6.0 Гц, OCH_B), 2.37 (3H, с, CH_3), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 192.3 (C=O в COPh), 165.24 (C=O в PhCOO), 157.58 (NC=O), 145.08 (C), 136.61 (C), 134.7 (C), 134.1 (C), 133.34 (C), 129.55 (2CH), 129.22 (2CH), 129.17, 128.90, 128.63 (2CH), 129.03 (C), 128.43 (2CH), 67.7 ($CHSO_2$), 66.0 (OCH_2), 48.4 (CHN), 21.10 (CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 191.8 (C=O в COPh), 165.2 (C=O в PhCOO), 157.6 (NC=O), 145.05 (C), 136.57 (C), 135.0 (C), 134.2 (C), 133.4 (C), 129.6 (2CH), 129.3 (2CH), 129.2, 128.79, 128.78 (2CH), 129.0 (C), 128.5 (2CH), 69.0 ($CHSO_2$), 65.1 (OCH_2), 48.8 (CHN), 21.14 (CH_3). ИК спектр: 3447 (с), 3414 (с), 3361 (ср), 3309 (ср), 3241 (ср), 3156 (с) (NH), 3056 (ср), 3033 (сл) ($CH_{аром}$), 1725 (с) (C=O в PhCOO), 1689 (с), 1680 (с) (C=O в COPh и амид-I), 1595 (с) ($CC_{аром}$), 1537 (с) (амид-II), 1493 (ср) ($CC_{аром}$), 1312 (с) (SO_2), 1284 (с) (C-O), 1129 (с) (SO_2), 1114 (с), 1080 (с) (C-O), 814 (с), 758 (с), 707 (с) ($CH_{аром}$). Вычислено, %: $C_{25}H_{24}N_2O_6S$: C, 62.49; H, 5.03; N, 5.83. Найдено, %: C, 62.51; H, 5.11; N, 5.76.

***N*-[(1-Бензоилокси-4-оксо-4-фенил-3-фенилтио)бут-2-ил]мочевина (141k).**

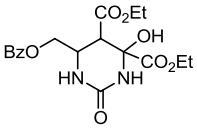


К смеси фенилтиоацетофенона (2.328 г, 10.20 ммоль) и NaH (0.244 г, 10.16 ммоль) добавляют сухой MeCN (14 мл) и перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 11 мин. К образовавшемуся раствору добавляют сульфон **140** (3.674 г, 10.14 ммоль) и MeCN (5 мл) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с петролейным эфиром (3 × 15 мл), добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (8 мл), выдерживают полученную суспензию в водяной бане при температуре 40°C в течение 3 ч и далее в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной

H_2O, петролейным эфиром и высушивают на фильтре в вакуумном эксикаторе. Фильтр с веществом охлаждают (-10°C), вещество промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 10 мл), высушивают и получают **141k** (3.600 г, 85%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 78:22.

Т.пл. 143.5-144.5°C (EtOAc-гексан, 4:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР смеси изомеров (88:12): 7.84-7.98 (4H, м, ArH), 7.58-7.69 (2H, м, ArH), 7.35-7.55 (6H, м, ArH), 7.23-7.55 (3H, м, ArH), 6.40-6.47 (1H, м, NH), 5.75 (0.24H, с, NH_2 главного изомера), 5.62 (1.76 H, с, NH_2 минорного изомера), 5.20-5.28 (1 H, м, CHS), 4.46-4.67 (2.64 H, м, OCH_2CH главного изомера), 4.17-4.41 (0.36 H, м, OCH_2CH минорного изомера). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 194.8 (C=O в COPh), 165.5 (C=O в PhCOO), 157.9 ($NHCONH_2$), 135.8 (C), 133.5 (CH), 133.3 (CH), 132.6 (2CH), 132.3 (C), 129.5 (C), 129.3 (2CH), 129.2 (2CH), 128.7 (2CH), 128.5 (2CH), 128.4 (2CH), 128.3 (CH), 65.1 (OCH_2), 51.4 (CHS), 49.6 (CHN). ИК спектр: 3448 (с), 3326 (пл), 3300 (ушир.с), 3195 (ср) (NH), 3056 (сл) ($CH_{аром}$), 1719 (с) (C=O в PhCOO), 1672 (с) (C=O в COPh), 1653 (с) (амид- I), 1596 (сл), 1582 (ср) ($CC_{аром}$), 1551 (с), 1533 (с) (амид-II), 1274 (с), 1119 (с) (C-O), 736 (ср), 717 (с), 684 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.31; H, 5.33; N, 6.69. $C_{24}H_{22}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 66.34; H, 5.10; N, 6.45.

Диэтил 6-(бензоилоксиметил)-4-гидрокси-2-оксогексагидропиримидин-4,5-дикарбоксилат (142d).

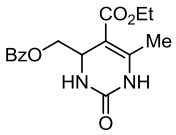


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии NaH (0.253 г, 10.53 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют раствор диэтилового эфира 2-оксобутандиовой кислоты (2.001 г, 10.63 ммоль) в ТГФ (6 мл) в течение 5 мин, смесь перемешивают в течение 15 мин, затем добавляют сульфон **140** (3.482 г, 9.61 ммоль) и ТГФ (5 мл). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 8.5 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. Маслянистый остаток растирают с петролейным эфиром (2 × 15 мл), затем с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (6 мл) и петролейным эфиром (10 мл) до кристаллизации. Суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, быстро промывают ледяной H_2O (4 × 8 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **142d** (2.795 г, 74%).

Т.пл. 154-155°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.94-7.99 (2H, м, ArH), 7.65-7.71 (1H, м, ArH), 7.64 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.51-7.58 (2H, м, ArH), 6.92 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 6.62 (1H, д, ^4J = 1.3 Гц, OH), 4.42 (1H, дд, ^2J = 11.5, ^3J = 3.3 Гц, H_A в BzOC$\underline{H}_2$), 4.39 (1H, дд, ^2J = 11.5, ^3J = 3.8 Гц, H_B в BzOC$\underline{H}_2$), 4.07 (1H, ддд, ^3J = 11.5, ^3J = 3.8, ^3J = 3.3 Гц, 6-H), 3.91-4.23 (4H, м, CH_2 в 4-COOEt и 5-COOEt), 3.13 (1H, дд, ^3J = 11.5, ^4J = 1.3 Гц, 5-H), 1.24 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в 4-COOEt), 1.08 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в 5-COOEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 169.3 (C=O в 5-COOEt) , 167.7 (C=O в 4-COOEt), 165.5 (C=O в OBz), 153.7 (C2), 133.6 (CH), 129.5 (C), 129.2 (2CH), 128.8 (2CH), 80.9 (C4), 65.0 (BzO$\underline{C}H_2$), 61.6 (CH_2 в 4-COOEt), 60.7 (CH_2 в 5-COOEt), 47.3 (C6), 46.3 (C5), 13.9 (CH_3 в OEt), 13.6 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3492 (с), 3436 (с), 3342 (ушир.сл), 3217 (ушир.с), 3093 (ушир.с) (OH, NH), 1759 (с), 1748 (с), 1741 (с), 1725 (оч.с) (C=O), 1689 (оч.с) (амид-I), 1600 (сл), 1583 (сл) ($CC_{аром}$), 1497 (ср) (амид-II), 1297 (с), 1276 (оч.с), 1179 (с), 1117 (с), 1098 (с), 1026 (с) (C-O), 717 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 54.74; H, 5.65; N, 7.05. $C_{18}H_{22}N_2O_8$. Вычислено, %: C,

54.82; H, 5.62; N, 7.10.

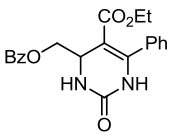
Этил 4-(бензоилоксиметил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (143a).



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии NaH (0.214 г, 8.91 ммоль) в MeCN (7 мл) добавляют раствор ацетоуксусного эфира (1.178 г, 9.05 ммоль) в MeCN (10 мл) в течение 5 мин, образовавшуюся суспензию перемешивают в течение 20 мин и добавляют сульфон **140** (2.932 г, 8.09 ммоль) и MeCN (8 мл). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, добавляют $TsOH \cdot H_2O$ (2.206 г, 11.60 ммоль) и кипятят при перемешивании в течение 2 ч. Растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют $NaHCO_3$ (0.933 г) и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (15 мл) и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O и петролейным эфиром. Полученный порошок высушивают в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 на фильтре, охлаждают (-10°C), промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 8 мл), высушивают и получают **143a** (2.349 г, 91%).

Т.пл. 214.5-215°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.24 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.94-7.99 (2H, м, ArH), 7.63-7.70 (1H, м, ArH), 7.49-7.56 (3H, м, ArH и $N_{(3)}H$), 4.44 (1H, ддд, ^3J = 5.0, ^3J = 3.5, ^3J = 3.5 Гц, 4-H), 4.26 (1H, дд, ^2J = 10.9, ^3J = 5.0 Гц, H_A в BzOC$\underline{H}_2$), 4.11 (1H, дд, ^2J = 10.9, ^3J = 3.5 Гц, H_B в BzOC$\underline{H}_2$), 4.05 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, CH_2 в OEt), 2.18 (3H, с, 6-CH_3), 1.17 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.6 (C=O в OBz), 165.1 (C=O в COOEt), 152.6 (C2), 150.7 (C6), 133.4 (CH), 129.5 (C), 129.3 (2CH), 128.6 (2CH), 94.8 (C-5), 67.0 (BzO$\underline{C}H_2$), 59.3 (CH_2 в OEt), 49.9 (C4), 17.8 (6-CH_3), 14.1 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3263 (ушир.с), 3124 (ушир.ср) (NH), 3061 (сл) ($CH_{аром}$), 1731 (с) (C=O в OBz), 1711 (с) (C=O в COOEt), 1683 (оч.с) (амид-I), 1661 (с) (C=C), 1604 (сл), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1275 (с), 1243 (оч.с), 1117 (с), 1103 (с), 1072 (с) (C-O), 719 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 60.45; H 5.79; N, 8.77. $C_{16}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: C, 60.37; H, 5.70; N, 8.80.

Этил 4-(бензоилоксиметил)-2-оксо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (143b).

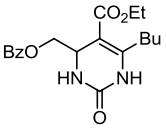


Раствор мочевины **141b** (6.413 г, 16.10 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (3.078 г, 16.18 ммоль) в MeCN (40 мл) кипятят при перемешивании в течение 5.5 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с петролейным эфиром (2 × 20 мл), затем с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и петролейным эфиром (10 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O и петролейным эфиром. Полученный порошок высушивают в вакуумном эксикаторе (над P_2O_5) на фильтре, охлаждают (-10°C), промывают холодным (-10°C) эфиром (4 × 10 мл), высушивают и получают **143b** (4.392 г, 72%) в виде светло-желтого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 157-158°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.30 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 8.00-8.05 (2H, м,

ArH), 7.62-7.69 (1H, м, ArH), 7.56 (1H, ушир.дд, ^3J = 2.9, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.48-7.55 (2H, м, ArH), 7.15-7.42 (5H, м, ArH), 4.49-4.56 (2H, м, 4-H и H_A в BzOC$\underline{H}_2$), 4.19-4.26 (1H, м, H_B в BzOC$\underline{H}_2$), 3.69-3.84 (2H, м, CH_2 в OEt), 0.77 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.8 (C=O в OBz), 164.9 (C=O в COOEt), 152.5 (C2), 150.9 (C6), 135.0 (C), 133.4 (CH), 129.5 (C), 129.4 (2CH), 128.8 (CH), 128.7 (2CH), 128.1 (2CH), 127.6 (2CH), 95.9 (C5), 67.3 (BzO$\underline{C}H_2$), 59.1 (CH_2 в OEt), 50.7 (C4), 13.4 (CH_3). ИК спектр: 3249 (ушир.с), 3122 (ушир.ср), 3105 (ушир.ср) (NH), 3067 (сл), 3034 (сл) ($CH_{аром}$), 1722 (с) (C=O в OBz), 1700 (оч.с) (C=O в COOEt), 1688 (оч.с) (амид-I), 1652 (ср) (C=C), 1603 (сл), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1275 (с), 1261 (с), 1122 (с), 1107 (с), 1067 (ср) (C-O), 766 (с), 715 (с), 701 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.37; H, 5.51; N, 7.34. $C_{21}H_{20}N_2O_5$. Вычислено, %: C, 66.31; H, 5.30; N, 7.36.

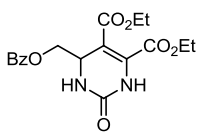
Этил 4-(бензоилоксиметил)-6-бутил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (143c).



Соединение **143c** (2.347 г, 81%) было получено из NaH (0.211 г, 8.81 ммоль), этилового эфира 3-оксогептановой кислоты (1.524 г, 8.85 ммоль) и сульфона **140** (2.919 г, 8.06 ммоль) в MeCN (18 мл) (20°C, 8 ч), затем TsOH·H_2O (2.177 г, 11.45 ммоль) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для **143a**.

Т.пл. 143-144°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.22 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.93-7.98 (2H, м, ArH), 7.63-7.69 (1H, м, ArH), 7.48-7.55 (2H, м, ArH), 7.49 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.3, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$, сигналы частично перекрываются с сигналами ароматических протонов), 4.44 (1H, ддд, ^3J = 4.5, ^3J = 3.3, ^3J = 3.2 Гц, 4-H), 4.33 (1H, дд, ^2J = 10.9, ^3J = 4.5 Гц, H_A в BzOC$\underline{H}_2$), 4.08 (1H, дд, ^2J = 10.9, ^3J = 3.2 Гц, H_B в BzOC$\underline{H}_2$), 4.06 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, CH_2 в OEt), 2.43-2.70 (2H, м, C$\underline{H}_2$$CH_2CH_2CH_3$), 1.16-1.41 (4H, м, $CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.18 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.76 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.6 (C=O в OBz), 164.8 (C=O в COOEt), 154.9 (C6), 152.9 (C2), 133.4 (CH), 129.5 (C), 129.4 (2CH), 128.6 (2CH), 94.3 (C5), 67.1 (BzO$\underline{C}H_2$), 59.3 (CH_2 в OEt), 50.1 (C4), 30.40 ($\underline{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30.37 ($CH_2\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 22.0 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.1 ($CH_3$ в OEt), 13.7 (CH_3 в Bu). ИК спектр: 3249 (ушир.с), 3203 (пл), 3124 (ушир.ср) (NH), 3063 (сл) ($CH_{аром}$), 1730 (с) (C=O в OBz), 1711 (оч.с) (C=O в COOEt), 1683 (с) (амид-I), 1655 (ср), 1643 (ср) (C=C), 1603 (сл) ($CC_{аром}$), 1269 (с), 1246 (с), 1105 (с), 1080 (ср) (C-O), 715 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.39; H, 6.80; N, 7.75. $C_{19}H_{24}N_2O_5$. Вычислено, %: C, 63.32; H, 6.71; N, 7.77.

Диэтил 4-(бензоилоксиметил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5,6-дикарбоксилат (143d).

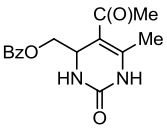


Раствор пиримидина **142d** (4.450 г, 11.28 ммоль) и TsOH·H_2O (0.217 г, 1.13 ммоль) в MeCN (40 мл) кипятят при перемешивании в течение 1 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (15 мл), полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Образовавшуюся суспензию с мелким осадком охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O и петролейным эфиром. Порошок высушивают на

фильтре в вакуумном эксикаторе (над P_2O_5), охлаждают (-10°C), промывают холодным (-10°C) эфиром (2 × 10 мл), высушивают и получают **143d** (4.021 г, 95%).

Т.пл. 102-104°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.93 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.95-8.00 (2H, м, ArH), 7.64-7.70 (1H, м, ArH, сигналы частично перекрываются с сигналами $N_{(1)}H$ протона), 7.65 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.2, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$, сигналы частично перекрываются с сигналами ароматических протонов), 7.48-7.55 (2H, м, ArH), 4.48 (1H, ддд, ^3J = 3.8, ^3J = 3.2, ^3J = 3.0 Гц, 6-H), 4.30 (1H, дд, ^2J = 11.1, ^3J = 3.8 Гц, H_A в BzOC$\underline{H}_2$), 4.23 (1H, дд, ^2J = 11.1, ^3J = 3.0 Гц, H_B в BzOC$\underline{H}_2$), 4.10-4.26 (2H, м, CH_2 в 5-COOEt), 4.06 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, CH_2 в 4-COOEt), 1.22 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 1.15 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.6 (C=O в OBz), 163.4 (C=O в COOEt), 162.4 (C=O в COOEt), 151.9 (C2), 143.2 (C4), 133.5 (CH), 129.4 (C), 129.4 (2CH), 128.7 (2CH), 95.4 (C5), 66.9 (BzO$\underline{C}H_2$), 61.8 (CH_2 в OEt), 60.3 (CH_2 в OEt), 49.7 (C6), 13.9 (CH_3 в OEt), 13.6 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3390 (ср), 3358 (ср), 3224 (ушир.ср), 3203 (ушир.с), 3111 (ушир.с) (NH), 3063 (сл), 3035 (сл) ($CH_{аром}$), 1759 (с) (C=O в 4-COOEt), 1730 (с) (C=O в OBz), 1702 (ушир.оч.с) (C=O в 5-COOEt и амид-I), 1660 (с) (C=C), 1603 (сл), 1493 (сл) ($CC_{аром}$), 1281 (с), 1238 (с), 1215 (с), 1121 (с), 1105 (с), 1074 (ср) (C-O), 713 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 57.56; H, 5.38; N, 7.40. $C_{18}H_{20}N_2O_7$. Вычислено, %: C, 57.44; H, 5.36; N, 7.44.

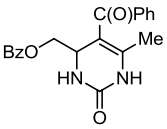
5-Ацетил-4-(бензоилоксиметил)-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (143e).



Соединение **143e** (2.607 г, 86%) в виде светло-желтого порошка было получено из NaH (0.251 г, 10.47 ммоль), ацетилацетона (1.067 г, 10.66 ммоль) и сульфона **140** (3.792 г, 10.47 ммоль) в MeCN (26 мл) (20°C, 8 ч), затем $TsOH·H_2O$ (2.588 г, 13.61 ммоль) (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для **143a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 208.5-209.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.21 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(1)}H$), 7.96-8.01 (2H, м, ArH), 7.63-7.70 (1H, м, ArH), 7.59 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.6, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(3)}H$), 7.49-7.56 (2H, м, ArH), 4.53 (1H, ддд, ^3J = 5.7, ^3J = 3.6, ^3J = 3.4 Гц, 4-H), 4.16 (1H, дд, ^2J = 11.0, ^3J = 5.7 Гц, H_A в OCH_2), 4.08 (1H, дд, ^2J = 11.0, ^3J = 3.4 Гц, H_B в OCH_2), 2.26 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.21 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 194.0 (C=O в Ac), 165.8 (C=O в OBz), 152.7 (C2), 150.0 (C6), 133.4 (CH), 129.6 (C), 129.4 (2CH), 128.7 (2CH), 106.1 (C5), 67.0 (OCH_2), 49.9 (C4), 30.5 (CH_3 в Ac), 19.1 (6-CH_3). ИК спектр: 3269 (ушир.с), 3125 (ушир.с) (NH), 1734 (ср), 1726 (с) (C=O в OBz), 1711 (оч.с), 1705 (пл) (амид-I), 1678 (с), 1644 (ср), 1628 (с), 1604 (с) (C=O в Ac и C=C), 1562 (сл), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1281 (с), 1240 (с), 1116 (с) (C-O), 714 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.29; H, 5.52; N, 9.54. $C_{15}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 62.49; H, 5.59; N, 9.72.

5-Бензоил-4-(бензоилоксиметил)-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (143f).

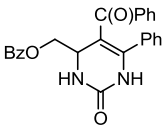


К смеси бензоилацетона (1.953 г, 12.04 ммоль) и NaH (0.276 г, 11.48 ммоль) добавляют сухой MeCN (14 мл), полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 25 мин, затем добавляют сульфон **140** (4.162 г, 11.48 ммоль) и MeCN (5 мл). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в

течение 8 ч, добавляют $TsOH \cdot H_2O$ (2.839 г, 14.93 ммоль) и кипятят при перемешивании в течение 2 ч. Растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют $NaHCO_3$ (1.196 г), насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (8 мл) и петролейный эфир (6 мл) и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O и петролейным эфиром. Порошок высушивают на фильтре в вакуумном эксикаторе над P_2O_5, охлаждают (-10°C), промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 10 мл), высушивают и получают **143f** (2.036 г, 86%) в виде светло-желтого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 213-214°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.26 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.91-7.96 (2H, м, ArH), 7.61-7.68 (2H, м, $N_{(3)}H$ и ArH), 7.40-7.57 (7H, м, ArH), 4.55 (1H, ддд, ^3J = 5.4, ^3J = 4.2, ^3J = 3.4 Гц, 4-H), 4.28 (1H, дд, ^2J = 10.8, ^3J = 5.4 Гц, H_A в OCH_2), 4.17 (1H, дд, ^2J = 10.8, ^3J = 4.2 Гц, H_B в OCH_2), 1.61 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 194.0 (C=O в 5-Bz), 165.6 (C=O в OBz), 152.5 (C2), 148.2 (C6), 141.0 (C), 133.3 (CH), 131.3 (CH), 129.4 (C), 129.3 (2CH), 128.6 (2CH), 128.5 (2CH), 127.8 (2CH), 105.4 (C5), 67.0 (OCH_2), 51.0 (C4), 18.7 (CH_3). ИК спектр: 3234 (ушир.с), 3106 (ушир.с) (NH), 1726 (с) (C=O в OBz), 1698 (с) (амид-I), 1657 (ср) (C=C), 1639 (с) (C=O в 5-Bz), 1599 (сл), 1579 (сл) ($CC_{аром}$), 1281 (с), 1247 (с), 1121 (ср) (C-O), 758 (ср), 705 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 68.54; H, 5.19; N, 7.94. $C_{20}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00.

5-Бензоил-4-(бензоилоксиметил)-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (143g).

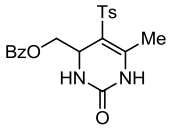


Раствор мочевины **141g** (7.434 г, 17.27 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (1.650 г, 8.67 ммоль) в EtOH (50 мл) кипятят при перемешивании в течение 5 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют $NaHCO_3$ (0.705 г, 8.38 ммоль) и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (15 мл), полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Образовавшуюся суспензию охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O и петролейным эфиром. Порошок высушивают в вакуумном эксикаторе (над P_2O_5), добавляют эфир (10 мл) и растирают, суспензию охлаждают (-10°C). Осадок отфильтровывают, промывают холодным (-10°C) эфиром (4 Ч 10 мл) и высушивают. К полученному порошку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), выдерживают образовавшуюся суспензию при комнатной температуре в течение 2 ч и охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O и петролейным эфиром, высушивают и получают **143g** (5.831 г, 82%). Аналитически чистый образец (светло-желтый порошок) получают кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 188-189°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.51 (1H, ушир.д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.96-8.01 (2H, м, ArH), 7.75 (1H, ушир.дд, ^3J = 2.9, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 7.60-7.66 (1H, м, ArH), 7.44-7.51 (2H, м, ArH), 6.95-7.30 (10H, м, ArH), 4.55-4.63 (2H, м, 4-H и H_A в OCH_2), 4.33-4.40 (1H, м, H_B в OCH_2). Спектр ^{13}C ЯМР: 194.7 (C=O в 5-Bz), 165.8 (C=O в OBz), 152.8 (C2), 150.5 (C6), 139.5 (C), 133.35 (C), 133.33 (CH), 130.5 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (2CH), 129.44 (C), 129.37 (2CH), 128.6 (2CH), 128.5 (2CH), 127.6 (2CH), 127.3 (2CH), 104.9 (C5), 67.5 (OCH_2), 51.9 (C4). ИК спектр: 3221 (ушир.с),

3102 (ушир.с), 3089 (ушир.с), 3064 (пл) (NH), 1717 (с) (C=O в OBz), 1700 (оч.с) (амид-I), 1616 (ушир.с) (C=O в 5-Bz и C=C), 1600 (сл), 1577 (ср), 1495 (сл) ($CC_{аром}$), 1271 (оч.с), 1253 (с), 1116 (с) (C-O), 712 (с), 698 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 72.46; H, 4.87; N, 6.83. $C_{25}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 72.80; H, 4.89; N, 6.79.

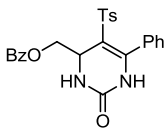
4-(Бензоилоксиметил)-6-метил-5-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (143h).



Раствор мочевины **141h** (3.356 г, 8.02 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.772 г, 4.06 ммоль) в MeCN (53 мл) кипятят при перемешивании в течение 2 ч и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (8 мл), полученную суспензию охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, холодным эфиром, высушивают и получают **143h** (3.000 г, 93%).

Т.пл. 223.5-224°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.60 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.95-8.00 (2H, м, ArH), 7.74-7.79 (2H, м, ArH), 7.74 (1H, дд, ^3J = 3.7, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.64-7.71 (1H, м, ArH), 7.49-7.57 (2H, м, ArH), 7.38-7.43 (2H, м, ArH), 4.34 (1H, ддд, ^3J = 5.4, ^{3} = 3.7, ^3J = 3.1 Гц, 4-H), 4.27 (1H, дд, ^2J = 10.9, ^3J = 5.4 Гц, OCH_B), 4.22 (1H, д, ^2J = 10.9, ^3J = 3.1 Гц, OCH_A), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.20 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР (пиридин-d_5): 11.17 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 9.29 (1H, дд, ^3J = 3.7, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 8.10-8.16 (4H, м, ArH), 7.39-7.46 (1H, м, ArH), 7.20-7.31 (4H, м, ArH), 5.28 (1H, ддд, ^3J = 6.4, ^3J = 3.7, ^3J = 3.4 Гц, 4-H), 4.94 (1H, дд, ^2J = 11.1, ^3J = 6.4 Гц, OCH_B), 4.87 (1H, дд, ^2J = 11.1, ^3J = 3.4 Гц, OCH_A), 2.62 и 2.22 (3H и 3H, два с, 6-CH_3, CH_3 в Ts). Спектр ^{13}C ЯМР (пиридин-d_5): 166.8 (C=O в PhCOO), 154.4 (C2), 151.0 (C6), 144.3 (C), 141.8 (C), 133.6 (C), 130.8 (C), 130.6 (2CH), 130.4 (2CH), 129.0 (2CH), 127.4 (2CH), 105.6 (C5), 68.8 (OCH_2), 52.3 (C4), 21.6 (CH_3 в Ts), 17.7 (6-CH_3). ИК спектр: 3362 (с), 3202 (ср), 3114 (ср) (NH), 1721 (с) (C=O в PhCOO), 1702 (с) (амид-I), 1644 (с) (C=C), 1596 (сл), 1490 (сл) ($CC_{аром}$), 1293 (с) (SO_2), 1265 (с) (C-O), 1151 (с) (SO_2), 1132 (с) (C-O), 813 (с), 718 (с), 702 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.71; H, 5.29; N, 6.97. $C_{20}H_{20}N_2O_5S$. Вычислено, %: C, 59.99; H, 5.03; N, 7.00.

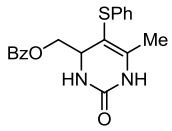
4-(Бензоилоксиметил)-5-тозил-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (143i).



Раствор мочевины **141i** (5.083 г, 10.58 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (6.029 г, 31.69 ммоль) в MeCN (50 мл) кипятят при перемешивании в течение 20 ч, далее растворитель отгоняют в вакууме. Черный маслянистый остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл), добавляя туда твердый $NaHCO_3$ небольшими порциями до полной нейтрализации (pH 8). Полученную суспензию выдерживают при комнатной температуре в течение 2 ч и охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, холодным эфиром высушивают и получают **143i** (3.546 г, 73%). Если из полученного продукта предполагалось получать мезилоксипроизводное **150m**, то суспензию вещества доводили до кипения в MeCN, охлаждали до -10°C, осадок отфильтровывали и промывали холодным MeCN. Таким образом из 8.682 г пиримидина **143i** обработанного MeCN (30 мл, 3 × 5 мл для промывания осадка) получают 8.400 г, при этом **143i** приобретает легкое кремовое окрашивание вместо темно-коричневого.

Т.пл. 257.5-258°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.72 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.81 (1H, дд, ^3J = 3.7, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 8.02-8.07 (2H, м, ArH), 7.64-7.70 (1H, м, ArH), 7.48-7.55 (2H, м, ArH), 7.39-7.46 (1H, м, ArH), 7.28-7.35 (4H, м, ArH), 7.21-7.26 (2H, м, ArH), 7.11-7.16 (2H, м, ArH), 4.55 (1H, ддд, ^3J = 5.0, ^3J = 3.7, ^3J = 3.2 Гц, 4-H), 4.51 (1H, дд, ^2J = 11.2, ^3J = 5.0 Гц, OCH_A), 4.34 (1H, дд, ^2J = 11.2, ^3J = 3.2 Гц, OCH_B), 2.33 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.7 (C=O в PhCOO), 152.1 (C2), 150.9 (C6), 143.3 (C), 139.3 (C), 133.5 (C), 131.9 (C), 129.7 (C), 129.51 (2CH), 129.47 (2CH), 129.3 (C), 129.2 (ушир., 2CH), 128.8 (2CH), 127.5 (2CH), 126.6 (2CH), 105.4 (C5), 67.8 (OCH_2), 50.5 (C4), 21.0 (CH_3). ИК спектр: 3318 (с), 3208 (пл), 3199 (с), 3089 (с) (NH), 3024 (сл) ($CH_{аром}$), 1699 (оч.с) (C=O в PhCOO и амид-I), 1651 (с) (C=C), 1600 (ср), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1286 (с) (SO_2), 1146 (с) (SO_2), 1128 (с) (C-O), 809 (ср), 758 (ср), 715 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.75; H, 4.76; N, 6.12. $C_{25}H_{22}N_2O_5S$. Вычислено, %: C, 64.92; H, 4.79; N, 6.06.

4-(Бензоилоксиметил)-6-метил-5-фенилтио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (143j).

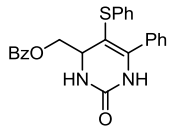


К смеси фенилтиоацетона (1.295 г, 7.79 ммоль) и NaH (0.185 г, 7.71 ммоль) добавляют сухой MeCN (16 мл) и перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 12 мин. К образовавшемуся раствору добавляют сульфон **140** (2.771 г, 7.65 ммоль) и MeCN (2 мл) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем добавляют $TsOH \cdot H_2O$ (1.948 г, 10.24 ммоль) и кипятят в течение 2 ч. При закипании реакционная масса сильно загустевает и перестает перемешиваться, поэтому содержимое перемешивают встряхиванием. Примерно через 20 мин после начала кипения суспензия ожижается и перемешивание с помощью магнитной мешалки снова становится возможным. После окончания реакции реакционная масса окрашивается в темно красный цвет. Далее растворитель отгоняют в вакууме. Маслянистый темно красный остаток растирают с петролейным эфиром (3 × 15 мл), добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (8 мл) и петролейный эфир (15 мл) и выдерживают в водяной бане при температуре 40°C в течение 3 ч и далее при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь охлаждают, масло переносят на фильтр, промывают его ледяной H_2O, разделяя при этом на как можно более мелкие кусочки, чтобы оно смогло лучше высохнуть. Затем этот технический продукт высушивают в вакуумном эксикаторе на фильтре, охлаждают до -10°C и промывают масло холодным эфиром до получения твердого вещества. Эфир из твердого продукта удаляют продуванием, продукт промывают ледяной H_2O, высушивают и получают **143j** (2.382 г, 88%) в виде светло-коричневого порошка. Перекристаллизация из EtOH дает **143j** в виде белого порошка.

Т.пл. 200-201°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.08 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.95-8.00 (2H, м, ArH), 7.63-7.71 (1H, м, ArH), 7.49-7.57 (2H, м, ArH), 7.31 (1H, дд, ^3J = 2.7, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.10-7.31 (5H, м, ArH), 4.25 (1H, дд, ^2J = 11.2, ^3J = 4.4 Гц, OCH_A), 4.17 (1H, дд, ^2J = 11.2, ^3J = 2.9 Гц, OCH_B), 3.96 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 4.4, ^3J = 2.9, ^3J = 2.7, ^5J = 0.8 Гц, 4-H), 1.96 (3H, д, ^5J = 0.8 Гц, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.7 (C=O в PhCOO), 153.2 (C2), 145.8 (C6), 136.7 (C), 133.4 (CH), 129.5 (C), 129.4 (2CH), 129.3 (2CH), 128.7 (2CH), 125.6 (2CH), 125.4 (CH), 91.5 (C5), 66.6 (OCH_2), 54.9 (C4), 16.9 (6-CH_3). ИК спектр: 3245 (ушир.с), 3094 (ушир.с) (NH), 1725 (с) (C=O в PhCOO), 1699

(оч.с) (амид-I), 1663 (ср) (C=C), 1603 (сл), 1583 (сл) ($CC_{аром}$), 1267 (с), 1114 (с) (C-O), 744 (ср), 714 (с), 690 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.43; H, 5.26; N, 7.71. $C_{19}H_{18}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 64.39; H, 5.12; N, 7.90.

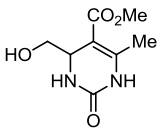
4-(Бензоилоксиметил)-6-фенил-5-фенилтио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (143k).



Раствор мочевины **141k** (5.115 г, 11.77 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (1.147 г, 6.03 ммоль) в MeCN (35 мл) кипятят при перемешивании в течение 4 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) и петролейный эфир (15 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч. Образовавшуюся суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **143k** (4.803 г, 98%) в виде светло-желтого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) был получен кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 192-195°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.22 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 8.01-8.07 (2H, м, ArH), 7.63-7.71 (1H, м, ArH), 7.49-7.57 (2H, м, ArH), 7.38 (1H, дд, ^3J = 2.7, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.11-7.37 (10 H, м, ArH), 4.58 (1 H, дд, ^2J = 11.2, ^3J = 4.0 Гц, OCH_A), 4.24 (1H, дд, ^2J = 11.2, ^3J = 2.8 Гц, OCH_B), 4.03 (1 H, ддд, ^3J = 4.0, ^3J = 2.8, ^3J = 2.7 Гц, 4-H); Спектр ^{13}C ЯМР: 165.7 (C=O в PhCOO), 153.2 (C2), 147.9 (C6), 136.5 (C), 134.0 (C), 133.4 (CH), 129.5 (C), 129.4 (2CH), 129.3 (2CH), 129.0 (CH), 128.7 (2CH), 128.6 (2CH), 127.8 (2CH), 125.9 (2CH), 125.5 (CH), 93.8 (C5), 66.6 (OCH_2), 54.8 (C4). ИК спектр: 3365 (с), 3195 (ушир.с), 3088 (ушир.с), 3066 (с) (NH), 1703 (с) (C=O в PhCOO), 1688 (оч.с) (амид-I), 1649 (ср) (C=C), 1600 (сл), 1580 (сл), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1281 (с), 1108 (ср) (C-O), 742 (ср), 713 (с), 699 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.24; H, 4.85; N, 6.61. $C_{24}H_{20}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 69.21; H, 4.84; N, 6.73.

Метил 4-гидроксиметил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (145a).

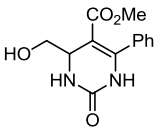


К раствору, полученному при взаимодействии Na (0.031 г, 1.34 ммоль) с MeOH (20.4 мл), добавляют пиримидин **143a** (1.638 г, 5.14 ммоль), реакционную массу кипятят при перемешивании в течение 1.5 ч и охлаждают до комнатной температуры. К образовавшемуся раствору добавляют конц. HCl (0.112 мл, 1.34 ммоль) и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают с эфиром, полученную суспензию охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром и высушивают. Технический продукт (1.045 г) очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (10.05 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 25:1 до 10:1), и получают **145a** (0.918 г, 89%).

Т.пл. 191.5-193.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.91 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.07 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.4, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.75 (1H, т, ^3J = 5.7 Гц, OH), 4.03 (1H, дткв, ^3J = 4.8, ^3J = 3.4, ^5J = 0.6 Гц, 4-H), 3.59 (3H, с, OCH_3), 3.25 (2H, дд, ^3J = 5.7, ^3J = 4.8 Гц, OCH_2), 2.16 (3H, д, ^5J = 0.6 Гц, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.9 (C=O в COOMe), 152.6 (C2), 149.9 (C6), 95.7 (C5), 64.2 (CH_2OH), 53.0 (C4), 50.6 (OCH_3), 17.8 (6-CH_3). ИК спектр: 3341 (ушир.с), 3263 (ушир.с), 3155 (ушир.с) (NH, OH), 1720 (пл), 1709 (оч.с), 1679 (ср) (C=O и амид-I), 1647 (с) (C=C), 1238 (с), 1224

(с), 1083 (с), 1031 (с) (С-О). Найдено, %: С, 48.12; Н, 6.18; N, 13.65. $C_8H_{12}N_2O_4$. Вычислено, %: С, 48.00; Н, 6.04; N, 13.99.

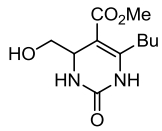
Метил 4-гидроксиметил-2-оксо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (145b).



К раствору, образовавшемуся после растворения Na (0.171 г, 7.45 ммоль) в абсолютном MeOH (50 мл), добавляют пиримидин **143b** (3.175 г, 8.35 ммоль) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 27 ч. Затем суспензию охлаждают на ледяной бане, нейтрализуют конц. HCl (0.630 мл, 7.55 ммоль), растворитель отгоняют в вакууме до образования густой суспензии и охлаждают (-10°С). Осадок отфильтровывают на холодном (-10°С) фильтре, промывают холодным MeOH (4 × 6 мл), холодным эфиром (4 × 10 мл), высушивают и получают **145b** (2.069 г, 95%).

Т.пл. 222-223.5°С (разл., EtOH). Спектр ^{1}Н ЯМР: 9.01 (1Н, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.23-7.42 (5Н, м, ArH), 7.22 (1Н, ушир.дд, ^3J = 3.4, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 4.92 (1Н, т, ^3J = 5.8 Гц, ОН), 4.12 (1Н, ддд, ^3J = 5.8, ^3J = 3.8, ^3J = 3.4 Гц, 4-Н), 3.44 (1Н, ддд, ^2J = 10.9, ^3J = 5.8, ^3J = 5.8 Гц, H_A в OCH_2), 3.41 (1Н, ддд, ^2J = 10.9, ^3J = 5.8, ^3J = 3.8 Гц, H_B в OCH_2), 3.32 (3Н, с, OCH_3). Спектр ^{13}С ЯМР: 165.5 (С=О в СООМе), 152.6 (С2), 150.4 (С6), 135.1 (С), 128.8 (СН), 128.3 (2СН), 127.6 (2СН), 96.8 (С5), 64.2 (CH_2OH), 53.5 (С4), 50.5 (OCH_3). ИК спектр: 3302 (ушир.с), 3269 (ушир.с), 3147 (ушир.сл) (ОН, NH), 3068 (сл), 3035 (сл), 3020 (сл) ($CH_{аром}$), 1688 (ушир.оч.с) (С=О), 1669 (ушир.с) (амид-I и С=С), 1599 (ср) ($CC_{аром}$), 1265 (с), 1238 (ср), 1190 (с), 1098 (с) (С-О), 765 (ср), 701 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: С, 59.57; Н, 5.34; N, 10.53. $C_{13}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: С, 59.54; Н, 5.38; N, 10.68.

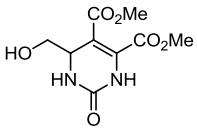
Метил 6-бутил-4-(гидроксиметил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (145c).



Соединение **145c** (1.715 г, 85%) было получено из пиримидина **143c** (3.005 г, 8.34 ммоль) и Na (0.161 г, 7.00 ммоль) в MeOH (50 мл) (20°С, 24 ч 15 мин) согласно методике, описанной для **145b**.

Т.пл. 168.5-169.5°С (EtOH). Спектр ^{1}Н ЯМР: 8.95 (1Н, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.14 (1Н, ушир.дд, ^3J = 3.4, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.82 (1Н, т, ^3J = 5.6 Гц, ОН), 4.01 (1Н, ддд, ^3J = 5.8, ^3J = 4.2, ^3J = 3.4 Гц, 4-Н), 3.59 (3Н, с, OCH_3), 3.24 (1Н, ддд, ^2J = 10.9, ^3J = 5.6, ^3J = 4.2 м, H_A в OCH_2), 3.22 (1Н, ддд, ^2J = 10.9, ^3J = 5.8, ^3J = 5.6 Гц, H_B в OCH_2), 2.63-2.72 (1Н, м, H_A в $C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_3$), 2.40-2.49 (1Н, м, H_B в $C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_3$), 1.22-1.49 (4Н, м, $CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$), 0.86 (3Н, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Bu). Спектр ^{13}С ЯМР: 165.6 (С=О в СООМе), 154.5 (С6), 153.0 (С2), 95.3 (С5), 64.1 (CH_2OH), 52.9 (С4), 50.8 (OCH_3), 30.4 ($\underline{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30.3 ($CH_2\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 22.0 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_3$), 13.8 ($CH_3$ в Bu). ИК спектр: 3292 (ушир.с), 3226 (ушир.с), 3112 (ушир.с) (NH, ОН), 1688 (ушир.оч.с), 1682 (пл) (С=О и амид-I), 1654 (с) (С=С), 1282 (с), 1258 (с), 1190 (с), 1094 (с) (С-О). Найдено, %: С, 54.52; Н, 7.55; N, 11.52. $C_{11}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: С, 54.53; Н, 7.49; N, 11.56.

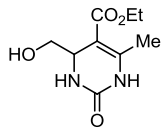
Диметил 6-гидроксиметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилат (145d).



К раствору, образовавшемуся после растворения Na (0.335 г, 14.55 ммоль) в абсолютном MeOH (50 мл), добавляют пиримидин **143d** (3.049 г, 8.10 ммоль) и кипятят при перемешивании в течение 3 ч. Полученную суспензию охлаждают на ледяной бане, нейтрализуют конц. HCl (1.250 мл, 14.98 ммоль) и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают с эфиром (5 мл) до кристаллизации, осадок отфильтровывают, промывают эфиром (5 × 5 мл). Полученный порошок переносят в круглодонную колбу объемом 10 мл, растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1 мл) и H_2O (1 мл). Суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают на холодном (-10°C) фильтре, быстро промывают ледяной H_2O (3 × 2 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **145d** (1.648 г, 83%) в виде светло-желтого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из H_2O.

Т.пл. 201.5-203.5°C (разл., H_2O). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.56 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.28 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.2, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 4.96 (1H, т, ^3J = 5.6 Гц, OH), 4.05 (1H, дт, ^3J = 4.3, ^3J = 3.2 Гц, 6-H), 3.74 (3H, с, OCH_3), 3.60 (3H, с, OCH_3), 3.33 (2H, дд, ^3J = 5.6, ^3J = 4.3 Гц, OCH_2). Спектр ^{13}C ЯМР: 164.3 (C=O в COOMe), 163.3 (C=O в COOMe), 152.0 (C2), 142.5 (C4), 96.9 (C5), 63.8 (CH_2OH), 52.7 (OMe), 52.6 (C6), 51.5 (OMe). ИК спектр: 3424 (с), 3266 (ушир.с), 3232 (пл), 3103 (ушир.с) (NH, OH), 1743 (с), 1711 (с) (C=O), 1695 (с) (амид-I), 1642 (с) (C=C), 1514 (ср) (амид-II), 1266 (с), 1234 (с), 1112 (с), 1091 (ср) (C-O). Найдено, %: C, 44.20; H, 4.88; N, 11.49. $C_9H_{12}N_2O_6$. Вычислено, %: C, 44.27; H 4.95; N, 11.47.

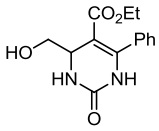
Этил 4-гидроксиметил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (145e).



К раствору, образовавшемуся после растворения Na (0.028 г, 1.20 ммоль) в абсолютном EtOH (10.4 мл), добавляют пиримидин **143a** (1.112 г, 3.49 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, нейтрализуют конц. HCl (0.100 мл, 1.20 ммоль) и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают с эфиром до кристаллизации и охлаждают полученную суспензию. Осадок отфильтровывают. Промывают эфиром и высушивают. Технический продукт (0.789 г) очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (10.05 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 100:4 до 100:8), и получают **145e** (0.696 г, 93%).

Т.пл. 198.5-200°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.91 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.09 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.4, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.77 (1H, т, ^3J = 5.7 Гц, OH), 3.98-4.13 (3H, м, CH_2 в OEt и 4-H), 3.25 (2H, дд, ^3J = 5.7, ^3J = 4.8 Гц, $C\underline{H_2}OH$), 2.16 (3H, д, ^5J = 0.6 Гц, 6-CH_3), 1.18 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.5 (C=O в COOEt), 152.8 (C2), 149.7 (C6), 95.9 (C5), 64.2 (CH_2OH), 59.0 (CH_2 в OEt), 53.0 (C4), 17.9 (6-CH_3), 14.3 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3475 (ушир.с), 3241 (ушир.с), 3122 (ушир.с) (NH, OH), 1708 (с) (C=O), 1688 (с) (амид-I), 1646 (с) (C=C), 1231 (с), 1104 (с), 1059 (с) (C-O). Найдено, %: C, 50.42; H, 6.79; N, 13.07. $C_9H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 50.46, H, 6.59; N, 13.08.

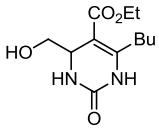
Этил 4-гидроксиметил-2-оксо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (145f).



Суспензию пиримидина **143b** (3.187 г, 8.38 ммоль) и тонко измельченного K_2CO_3 (1.736 г, 12.56 ммоль) в EtOH (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 7 дней, охлаждают на ледяной бане, нейтрализуют 15% водной HCl до pH 6 и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают с петролейным эфиром (10 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают (0°C). Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O и петролейным эфиром. Порошок высушивают на фильтре в вакуумном эксикаторе (над P_2O_5), охлаждают (-10°C), промывают холодным (-10°C) эфиром (2 × 5 мл), высушивают и получают **145f** (1.945 г, 84%) в виде светло-желтого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 180.5-181°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.99 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.22-7.43 (5H, м, ArH), 7.19 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.4, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.91 (1H, т, ^3J = 5.8 Гц, OH), 4.11 (1H, ддд, ^3J = 5.8, ^3J = 3.8, ^3J = 3.4 Гц, 4-H), 3.76 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, CH_2 в OEt), 3.44 (1H, ддд, ^2J = 10.9, ^3J = 5.8, ^3J = 5.8 Гц, H_A в $C\underline{H}_2OH$), 3.41 (1H, ддд, ^2J = 10.9, ^3J = 5.8, ^3J = 3.8 Гц, H_B в $C\underline{H}_2OH$), 0.77 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.3 (C=O в COOEt), 152.6 (C2), 150.2 (C6), 135.4 (C), 128.7 (CH), 128.3 (2CH), 127.6 (2CH), 97.1 (C5), 64.2 (CH_2OH), 58.9 (CH_2 в OEt), 53.6 (C4), 13.5 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3289 (ушир.оч.с), 3144 (ушир.ср) (NH, OH), 3058 (сл) ($CH_{аром}$), 1686 (оч.с) (C=O), 1657 (оч.с) (амид-I и C=C), 1599 (ср), 1489 (сл) ($CC_{аром}$), 1267 (с), 1237 (ср), 1189 (ср), 1097 (с) (C-O), 768 (ср), 702 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 60.70; H, 5.97; N, 10.09. $C_{14}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14.

Этил 6-бутил-4-(гидроксиметил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (145g).

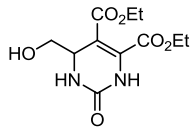


К раствору KOH (0.683 г, 12.7 ммоль) в H_2O (8 мл) добавляют пиримидин **143c** (3.137 г, 8.70 ммоль) и EtOH (25 мл). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, охлаждают на ледяной бане, нейтрализуют 15% водной HCl до pH 6 и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают с петролейным эфиром (15 мл), затем с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и петролейным эфиром (15 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, холодным эфиром (3 × 5 мл), высушивают и получают **145g** (1.289 г, 65%).

Т.пл. 141-142°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.88 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.07 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.4, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.77 (1H, т, ^3J = 5.6 Гц, OH), 3.99-4.14 (2H, м, CH_2 в OEt, сигналы частично перекрываются с сигналами 4-H), 4.02 (1H, ддд, ^3J = 5.6, ^3J = 4.1, ^3J = 3.4 Гц, 4-H, сигналы частично перекрываются с сигналами CH_2-группы в OEt), 3.25 (1H, ддд, ^2J = 10.8, ^3J = 5.6, ^3J = 4.1 Гц, H_A в OCH_2), 3.23 (1H, ддд, ^2J = 10.8, ^3J = 5.6, ^3J = 5.6 Гц, H_B в OCH_2), 2.63-2.72 (1H, м, H_A в $C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_3$), 2.40-2.49 (1H, м, H_B в $C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_3$), 1.23-1.50 (4H, м, $CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.18 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.87 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.2 (C=O в COOEt), 154.0 (C6), 152.9 (C2), 95.6 (C5), 64.0 (CH_2OH), 59.0 (CH_2 в OEt), 52.9

(C4), 30.39 ($\underline{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30.36 ($CH_2\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 22.0 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.2 ($CH_3$ в OEt), 13.7 (CH_3 в Bu). ИК спектр: 3303 (ушир.с), 3230 (ушир.с), 3116 (ушир.с) (NH, OH), 1685 (ушир.оч.с) (C=O и амид-I), 1653 (с) (C=C), 1276 (с), 1250 (с), 1091 (с) (C-O). Найдено, %: C, 56.26; H, 7.87; N, 10.90. $C_{12}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 56.24; H, 7.87; N, 10.93.

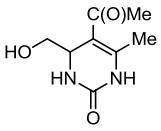
Диэтил 6-гидроксиметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилат (145h).



К раствору, образовавшемуся после растворения Na (0.388 г, 16.72 ммоль) в абсолютном EtOH (46 мл), добавляют пиримидин **143d** (2.770 г, 7.36 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждают на ледяной бане, нейтрализуют конц. HCl (1.400 мл, 16.78 ммоль) и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают с петролейным эфиром (2 × 15 мл) до кристаллизации. Осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром. Полученный порошок охлаждают (-10°C) на фильтре, быстро промывают холодным насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 мл), ледяной H_2O (2 × 3 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **145h** (1.585 г, 79%).

Т.пл. 114-116.5°C (EtOAc). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.53 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.25 (1H, ушир.д, ^3J = 3.2 Гц, $N_{(1)}H$), 4.95 (1H, т, ^3J = 5.5 Гц, OH), 4.19 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, CH_2 в 4-COOEt), 3.98-4.13 (2H, м, CH_2 в 4-COOEt, сигналы перекрываются с сигналами 6-H), 4.05 (1H, дт, ^3J = 4.3, ^3J = 3.2 Гц, 6-H, сигналы перекрываются с сигналами CH_2 протонов в 5-COOEt), 3.33 (2H, дд, ^3J = 5.5, ^3J = 4.3 Гц, $C\underline{H}_2OH$), 1.26 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 1.15 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 163.8 (C=O в COOEt), 162.7 (C=O в COOEt), 152.1 (C2), 142.3 (C4), 96.9 (C5), 63.8 (CH_2OH), 61.6 (CH_2 в OEt), 60.0 (CH_2 в OEt), 52.6 (C6), 13.9 (CH_3 в OEt), 13.6 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3422 (пл), 3387 (ушир.с), 3291 (ушир.с), 3102 (ушир.ср) (NH, OH), 1738 (с) (C=O), 1697 (пл), 1689 (оч.с) (C=O и амид-I), 1639 (с) (C=C), 1256 (с), 1228 (с), 1106 (с) (C-O). Найдено, %: C, 48.71; H, 5.83; N, 10.12. $C_{11}H_{16}N_2O_6$. Вычислено, %: C, 48.53; H, 5.92; N, 10.29.

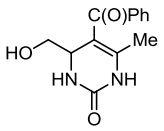
5-Ацетил-4-гидроксиметил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (145i).



Соединение **145i** (1.355 г, 88%) было получено из пиримидина **143e** (2.399 г, 8.32 ммоль) и Na (0.062 г, 2.68 ммоль) в MeOH (34 мл) (20°C, 2.5 ч) согласно методике, описанной для **145b**.

Т.пл. 210-210.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.89 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.18 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.6, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.77 (1H, т, ^3J = 5.6 Гц, OH), 4.11 (1H, дт, ^3J = 5.5, ^3J = 3.6 Гц, 4-H), 3.22 (2H, дд, ^3J = 5.6, ^3J = 5.5 Гц, OCH_2), 2.19 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.16 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 194.3 (C=O в Ac), 152.7 (C2), 148.5 (C6), 107.2 (C5), 64.2 (CH_2OH), 53.0 (C4), 30.1 (CH_3 в Ac), 18.8 (6-CH_3). ИК спектр: 3321 (ушир.с), 3230 (ушир.с), 3117 (ушир.с) (OH, NH), 1705 (с) (амид-I), 1668 (с) (C=O), 1598 (с) (C=C), 1064 (с) (C-O). Найдено, %: C, 52.13; H, 6.51; N, 15.03. $C_8H_{12}N_2O_3$. Вычислено, %: C, 52.17; H, 6.57; N, 15.21.

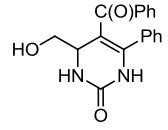
5-Бензоил-4-гидроксиметил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (145j).



Соединение **145j** (3.856 г, 90%) было получено из пиримидина **143f** (6.103 г, 17.42 ммоль) и КОН (1.568 г, 27.95 ммоль) в H_2O (15 мл) и EtOH (41 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **145g**.

Т.пл. 211.5-212.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.93 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.42-7.58 (5H, м, ArH), 7.23 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.4, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 4.82 (1H, т, ^3J = 5.5 Гц, OH), 4.15 (1H, дт, ^3J = 5.3, ^3J = 3.4 Гц, 4-H), 3.29 (2H, дд, ^3J = 5.5, ^3J = 5.3 Гц, OCH_2), 1.61 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 194.6 (C=O), 152.7 (C2), 146.5 (C6), 141.3 (C), 131.2 (CH), 128.5 (2CH), 127.9 (2CH), 106.9 (C5), 64.4 (CH_2OH), 54.2 (C4), 18.4 (CH_3). ИК спектр: 3320 (ушир.с), 3253 (ушир.с), 3220 (пл), 3138 (ушир.с) (NH, OH), 3026 (сл) ($CH_{аром}$), 1696 (ушир.с) (амид-I), 1658 (с) (C=O). 1627 (с) (C=C), 1598 (ср), 1578 (сл) ($CC_{аром}$), 1074 (с), 1036 (с) (C-O), 734 (ср), 699 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.32; H, 5.64; N, 11.34. $C_{13}H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38.

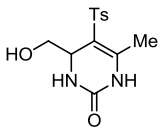
5-Бензоил-4-(гидроксиметил)-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (145k).



Соединение **145k** (3.954 г, 91%) было получено из пиримидина **143g** (5.813 г, 14.09 ммоль) и КОН (1.688 г, 30.09 ммоль) в H_2O (10 мл) и EtOH (36 мл) (20°C, 2.5 ч) согласно методике, описанной для **145g**.

Т.пл. 225-225.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.13 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.33 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.3, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов), 7.28-7.34 (2H, м, ArH, сигналы частично перекрываются с сигналами $N_{(3)}H$ протона), 6.99-7.18 (8H, м, ArH), 4.94 (1H, т, ^3J = 5.6 Гц, OH), 4.21 (1H, ддд, ^3J = 6.0, ^3J = 4.1, ^3J = 3.3 Гц, 4-H), 3.55 (1H, ддд, ^2J = 10.7, ^3J = 5.6, ^3J = 4.1 Гц, H_A в OCH_2), 3.52 (1H, ддд, ^2J = 10.7, ^3J = 6.0, ^3J = 5.6 Гц, H_B в OCH_2). Спектр ^{13}C ЯМР: 195.2 (C=O в Bz), 153.0 (C2), 148.8 (C6), 139.7 (C), 133.7 (C), 130.6 (CH), 129.5 (2CH), 129.4 (CH), 128.6 (2CH), 127.6 (2CH), 127.3 (2CH), 106.8 (C5), 64.2 (CH_2OH), 55.1 (C4). ИК спектр: 3568 (с), 3298 (с), 3199 (ушир.ср), 3080 (ушир.с) (NH, OH), 3028 (сл) ($CH_{аром}$), 1691 (оч.с) (амид-I), 1619 (с) (C=O и C=C), 1599 (сл), 1577 (ср), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1027 (с) (C-O), 739 (ср), 722 (ср), 696 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.80; H, 5.17; N, 8.96. $C_{18}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: C, 70.12; H, 5.23; N, 9.09.

4-Гидроксиметил-6-метил-5-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (145l).

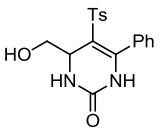


К раствору (1.231 г, 21.94 ммоль) в H_2O (8 мл) добавляют пиримидин **143h** (2.900 г, 7.24 ммоль) и EtOH (42 мл) и полученную реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч, нейтрализуют 15% водной HCl до pH 6 и отгоняют растворитель в вакууме. К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), полученную суспензию охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **145l** (1.951 г, 91%).

Т.пл. 236-237°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.23 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.69-7.74 (2H, м, ArH), 7.39-7.43 (2H, м, ArH), 7.37 (1H, дд, ^3J = 3.7, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 4.99 (1H, т, ^3J = 5.5 Гц, OH), 3.88 (1H, тд, ^3J = 4.7, ^3J = 3.7 Гц, 4-H), 3.35 (2H, дд, ^3J = 5.5, ^3J = 4.7 Гц, OCH_2), 2.38 (3H, с, CH_3 в

Ts), 2.12 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 152.6 (C2), 149.0 (C6), 143.4 (C), 140.4 (C), 123.0 (2CH), 126.1 (2CH), 104.0 (C5), 64.6 (CH_2OH), 53.3 (C4), 21.0 (CH_3 в Ts), 16.7 (6-CH_3). ИК спектр: 3479 (с) (OH), 3282 (ср), 3216 (с), 3138 (пл), 3090 (ср) (NH), 1709 (с) (амид-I), 1634 (с) (C=C), 1595 (сл), 1490 (сл) ($CC_{аром}$), 1300 (с), 1147 (с) (SO_2), 1064 (с) (C-O), 815 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 52.82; H, 5.55; N, 9.54. $C_{13}H_{16}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 52.69; H, 5.44; N, 9.45.

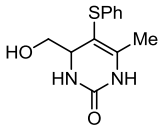
4-Гидроксиметил-5-тозил-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (145m).



Соединение **145m** (3.318 г, 98%) было получено из пиримидина **143i** (4.366 г, 9.44 ммоль) и KOH (1.589 г, 28.32 ммоль) в H_2O (9 мл) и EtOH (32 мл) (2 ч, 20°C), согласно методике, описанной для **145l**. Технический продукт дополнительно промывали холодным эфиром (3 × 10 мл), затем холодным EtOH (3 × 10 мл). Полученный порошок был практически белым, если исходный пиримидин **145m** был обработан кипящим MeCN, или окрашенным в светло-коричневый цвет.

Т.пл. 261.5°C (разл., BuOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.35 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.47 (1H, дд, ^3J = 3.8, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 7.16-7.45 (9H, м, ArH), 5.14 (1H, т, ^3J = 5.7 Гц, OH), 4.07 (1H, ддд, ^3J = 6.4, ^3J = 3.8, ^3J = 3.1 Гц, 4-H), 3.54 (1H, ддд, ^2J = 10.9, ^3J = 6.4, ^3J = 5.7 Гц, OCH_A), 3.49 (1H, ддд, ^2J = 10.9, ^3J = 5.7, ^3J = 3.1 Гц, OCH_B), 2.34 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 152.3 (C2), 150.3 (C6), 143.0 (C), 139.7 (C), 132.3 (C), 129.6 (C), 129.5 (ушир., 2CH), 129.4 (2CH), 127.4 (2CH), 126.5 (2CH), 106.2 (C5), 64.7 (OCH_2), 53.5 (C4), 21.0 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3349 (с), 3268 (ср), 3212 (с), 3096 (с) (NH, OH), 3060 (сл), 3043 (сл), 3023 (сл) ($CH_{аром}$), 1681 (оч.с), 1671 (оч.с) (амид-I), 1652 (оч.с) (C=C), 1600 (ср) ($CC_{аром}$), 1308 (с), 1145 (оч.с) (SO_2), 807 (ср), 769 (с), 701 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 60.43; H, 5.14; N, 7.71. $C_{18}H_{18}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 60.32; H, 5.06; N, 7.82.

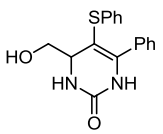
4-Гидроксиметил-6-метил-5-фенилтио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (145n).



Соединение **145n** (1.978 г, 70%) было получено из пиримидина **143j** (4.018 г, 11.34 ммоль) и KOH (1.139 г, 20.30 ммоль) в H_2O (10 мл) и EtOH (35 мл) (20°C, 2 ч 45 мин) согласно методике, описанной для **145l**.

Т.пл. 212-214°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.72 (1H, д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(1)}H$), 7.27-7.35 (2H, м, ArH), 7.10-7.22 (3H, м, ArH), 6.82 (1H, дд, ^3J = 2.7, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(3)}H$), 4.75 (1H, т, ^3J = 5.6 Гц, OH), 3.57 (1H, м, 4-H), 3.31-3.49 (2H, м, OCH_2), 1.93 (3H, д, ^5J = 1.0 Гц, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 153.1 (C2), 144.6 (C6), 137.1 (C), 129.2 (2CH), 125.4 (2CH), 125.1 (CH), 92.4 (C5), 63.7 (OCH_2), 57.9 (C4), 16.8 (6-CH_3). ИК спектр: 3296 (ушир.с), 3261 (с), 3141 (ср), 3108 (ср) (NH, OH), 1703 (ушир.с), 1695 (оч.с), 1674 (ср) (амид-I), 1651 (с) (C=C), 1578 (ср) ($CC_{аром}$), 748 (с), 698 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 57.71; H, 5.70; N, 11.12. $C_{12}H_{14}N_2O_2S$. Вычислено, %: C, 57.58, H; 5.64; N, 11.19.

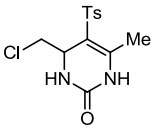
4-Гидроксиметил-6-фенил-5-фенилтио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (145o).



Соединение **145o** (3.078 г, 85%) было получено из пиримидина **143k** (4.803 г, 11.53 ммоль) и KOH (1.158 г, 20.64 ммоль) в H_2O (10 мл) и EtOH (36 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **145l**.

Т.пл. 241°С (разл., BuOH). Спектр ^{1}Н ЯМР: 8.91 (1Н, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.26-7.39 (7Н, м, ArH), 7.10-7.22 (3Н, м, ArH), 6.96 (1Н, дд, ^3J = 2.4, ^4J = 2.0, Гц, $N_{(3)}H$), 4.89 (1Н, т, ^3J = 5.7 Гц, OH), 3.64 (1Н, ддд, ^3J = 5.7, ^3J = 2.9, ^3J = 2.4 Гц, 4-Н), 3.58 (1Н, ддд, ^2J = 11.0, ^3J = 5.7, ^3J = 5.7 Гц, OCH_A), 3.47 (1 Н, ддд, ^2J = 11.0, ^3J = 5.7, ^3J = 2.9 Гц, OCH_B); Спектр ^{13}С ЯМР: 153.3 (С2), 147.1 (С6), 136.9 (С), 134.3 (С), 129.2 (2СН), 128.9 (СН), 128.8 (2СН), 127.7 (2СН), 125.7 (2СН), 125.2 (СН), 94.7 (С5), 63.6 (OCH_2), 57.6 (С4). ИК спектр: 3378 (ср), 3340 (сл), 3328 (сл), 3288 (ср), 3213 (ушир.с), 3086 (ушир.с), 3075 (пл) (NH, OH), 3031 (сл) ($CH_{аром}$), 1670 (оч.с) (амид-I), 1658 (оч.с) (С=С), 1601 (сл), 1580 (сл), 1495 (сл) ($CC_{аром}$), 768 (ср), 742 (с), 699 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: С, 65.42; Н, 5.27; N, 8.95. $C_{17}H_{16}N_2O_2S$. Вычислено, %: С, 65.36, Н, 5.16; N, 8.97.

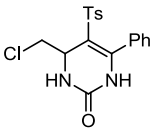
6-Метил-5-тозил-4-(хлорметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (148a).



Раствор пиримидина **145l** (0.374 г, 1.26 ммоль) и PPh_3 (0.415 г, 1.58 ммоль) в сухом MeCN (6 мл) и CCl_4 (0.25 мл, 2.59 ммоль) кипятят при перемешивании в течение 30 мин. Растворитель отгоняют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле (43.3 г), элюируя системой $CHCl_3$-петролейный эфир (от 1:2 до 1:0) (выходит $POPh_3$), далее $CHCl_3$-MeOH (от 100:1 до 40:1), и получают **148a** (0.237 г, 60%).

Т.пл. 193-193.5°С (разл., EtOAc). Спектр ^{1}Н ЯМР: 9.44 (1Н, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.73-7.77 (2Н, м, ArH), 7.64 (1Н, дд, ^3J = 3.6, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.40-7.45 (2Н, м, ArH), 4.29 (1Н, ддд, ^3J = 5.5, ^3J = 3.6, ^3J = 2.8 Гц, 4-Н), 3.72 (1Н, дд, ^2J = 11.3, ^3J = 5.5 Гц, $ClCH_A$), 3.63 (1Н, дд, ^2J = 11.3, ^3J = 2.8 Гц, $ClCH_B$), 2.39 (3Н, с, CH_3 в Ts), 2.17 (3Н, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}С ЯМР: 151.8 (С2), 149.8 (С6), 143.6 (С), 139.8 (С), 129.9 (2СН), 126.2 (2СН), 103.3 (С5), 52.3 (С4), 50.6 (CH_2Cl), 20.9 (CH_3 в Ts), 16.6 (6-CH_3). ИК спектр: 3225 (с), 3097 (с) (NH), 3033 (сл) ($CH_{аром}$), 1719 (с) (амид-I), 1646 (с) (С=С), 1597 (ср) ($CC_{аром}$), 1301 (с), 1150 (с) (SO_2), 810 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: С, 49.75; Н, 4.93; N, 8.90. $C_{13}H_{15}ClN_2O_3S$. Вычислено, %: С, 49.60; Н, 4.80; N, 8.90.

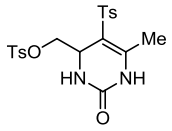
5-Тозил-6-фенил-4-(хлорметил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (148b).



Суспензию пиримидина **145m** (2.151 г, 6.00 ммоль) и PPh_3 (1.964 г, 7.49 ммоль) в MeCN (17 мл) и CCl_4 (1.14 мл, 11.82 ммоль) кипятят при перемешивании в течение 25 мин и охлаждают до -10°С. Осадок отфильтровывают, промывают холодным MeCN (4 × 6 мл), высушивают и получают **148b** (2.031 г, 90%) в виде желтоватого порошка.

Т.пл. 243.5°С (разл., BuOH). Спектр ^{1}Н ЯМР: 9.61 (1Н, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.77 (1Н, дд, ^3J = 3.7, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.40-7.46 (1Н, м, ArH), 7.30-7.36 (2Н, м, ArH), 7.26-7.30 (2Н, м, ArH), 7.21-7.26 (2Н, м, ArH), 7.13-7.19 (2Н, м, ArH), 4.50 (1Н, ддд, ^3J = 5.1, ^3J = 3.7, ^3J = 2.8 Гц, 4-Н), 3.89 (1Н, дд, ^2J = 11.4, ^3J = 5.1 Гц, $ClCH_A$), 3.76 (1Н, дд, ^2J = 11.4, ^3J = 2.8 Гц, $ClCH_B$), 2.34 (3Н, с, CH_3). Спектр ^{13}С ЯМР: 151.6 (С2), 151.2 (С6), 143.3 (С), 139.1 (С), 131.8 (С), 129.8 (С), 129.5 (2СН), 129.3 (ушир., 2СН), 127.5 (2СН), 126.6 (2СН), 105.4 (С5), 52.4 (С4), 51.0 (CH_2Cl), 21.0 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3256 (с), 3135 (ср) (NH), 3060 (сл), 3045 (сл), 3029 (сл) ($CH_{аром}$), 1700 (оч.с) (амид-I), 1629 (с) (С=С), 1596 (ср), 1493 (сл) ($CC_{аром}$), 1304 (с), 1140 (с), 820 (ср), 765 (с), 693 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: С, 57.41; Н, 4.51; N, 7.28. $C_{18}H_{17}ClN_2O_3S$. Вычислено, %: С, 57.37; Н, 4.55; N, 7.43.

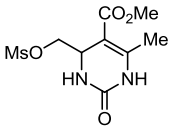
6-Метил-5-тозил-4-тозилоксиметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (149).



Соединение **149** (84%) было получено из пиримидина **148f** и TsCl согласно методике, описанной для **150l**.

Т.пл. 95-96°C (толуол-EtOAc, 4:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.47 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.73-7.79 (2H, м, ArH), 7.70 (1H, дд, ^3J = 3.8, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.62-7.67 (2H, м, ArH), 7.46-7.52 (2H, м, ArH), 7.35-7.41 (2H, м, ArH), 4.09 (1H, ддд, ^3J = 6.1, ^3J = 3.8, ^3J = 2.9 Гц, 4-H), 3.96 (1H, дд, ^2J = 10.0, ^3J = 6.1 Гц, OCH_B), 3.91 (1H, дд, ^2J = 10.0, ^3J = 2.9 Гц, OCH_A), 2.44 (3H, с, CH_3 в OTs), 2.38 (3H, с, CH_3 в 5-Ts), 2.15 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 151.8 (C2), 150.4 (C6), 145.0 (C), 143.7 (C), 139.5 (C), 132.0 (C), 130.2 (2CH), 130.0 (2CH), 127.6 (2CH), 126.2 (2CH), 101.6 (C5), 72.4 (OCH_2), 50.1 (C4), 21.1 (CH_3 в Ts), 21.0 (CH_3 в Ts), 16.57 (6-CH_3). ИК спектр: 3214 (с), 3084 (с), 3067 (пл) (NH), 1714 (с) (амид-I), 1645 (с) (C=C), 1597 (ср), 1494 (сл) ($CC_{аром}$), 1366 (с), 1317 (с), 1176 (с), 1155 (с) (SO_2), 813 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 53.44; H, 5.02; N, 6.30. $C_{20}H_{22}N_2O_6S_2$. Вычислено, %: C, 53.32; H, 4.92; N, 6.22.

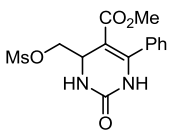
Метил 4-(мезилоксиметил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (150a).



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии пиримидина **145a** (0.896 г, 4.48 ммоль) и DMAP (0.783 г, 6.41 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют раствор MsCl (0.626 г, 5.47 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) в течение 2 мин. Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток высушивают в вакууме водоструйного насоса до образования устойчивой пены. Пену растворяют в ледяной H_2O (2 мл), через 2 мин из раствора выпадает осадок. Полученную суспензию охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают на холодном (-10°C) фильтре, быстро промывают ледяной H_2O (4 × 2 мл), петролейным эфиром, холодным эфиром (3 × 2 мл), высушивают и получают **150a** (1.006 г, 81%).

Т.пл. 128.5-129°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.20 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(1)}H$), 7.49 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.6, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(3)}H$), 4.35 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 5.2, ^3J = 3.7, ^3J = 3.6, ^5J = 0.6 Гц, 4-H), 4.05 (1H, дд, ^2J = 10.2, ^3J = 5.2 Гц, H_A в OCH_2), 4.03 (1H, дд, ^2J = 10.2, ^3J = 3.7 Гц, H_B в OCH_2), 3.63 (3H, с, OCH_3), 3.13 (3H, с, CH_3SO_3), 2.20 (3H, д, ^5J = 0.6 Гц, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.4 (C=O в COOMe), 152.1 (C2), 151.5 (C6), 93.5 (C5), 71.9 (OCH_2), 51.0 (OCH_3), 50.1 (C4), 36.7 (CH_3SO_3), 18.0 (6-CH_3). ИК спектр: 3248 (ушир.с), 3121 (ушир.ср), 3112 (ушир.ср) (NH), 1719 (с) (C=O и амид-I), 1661 (с) (C=C), 1335 (с) (SO_2), 1229 (с) (C-O), 1180 (с) (SO_2), 1102 (ср) (C-O). Найдено, %: C, 39.04; H, 5.25; N, 10.07. $C_9H_{14}N_2O_6S$. Вычислено, %: C, 38.85; H, 5.07; N, 10.07.

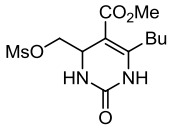
Метил 4-(мезилоксиметил)-2-оксо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (150b).



Соединение **150b** (4.097 г, 93%) было получено из пиримидина **145b** (3.411 г, 13.01 ммоль), DMAP (2.223 г, 18.19 ммоль) и MsCl (1.790 г, 15.62 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) (20°C, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **150a**.

Т.пл. 152.5-153°C (разл., EtOAc-MeCN, 16:7). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.33 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.60 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.5, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.25-7.45 (5H, м, ArH), 4.44 (1H, ддд, ^3J = 5.4, ^3J = 3.5, ^3J = 3.0 Гц, 4-H), 4.26 (1H, дд, ^2J = 10.3, ^3J = 5.4 Гц, H_A в OCH_2), 4.17 (1H, дд, ^2J = 10.3, ^3J = 3.0 Гц, H_B в OCH_2), 3.34 (3H, с, OCH_3), 3.19 (3H, с, CH_3SO_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.0 (C=O в COOMe), 152.0 (C2), 151.8 (C6), 134.6 (C), 129.1 (CH), 128.3 (2CH), 127.6 (2CH), 94.4 (C5), 72.0 (OCH_2), 50.7 (OCH_3), 50.6 (C4), 36.9 (CH_3SO_3). ИК спектр: 3342 (ср), 3230 (ушир.ср), 3121 (пл), 3104 (ушир.ср) (NH), 3025 (сл) ($CH_{аром}$), 1713 (с) (C=O), 1687 (с) (амид-I), 1656 (сл) (C=C), 1320 (с) (SO_2), 1259 (ср) (C-O), 1163 (с) (SO_2), 1098 (с) (C-O), 769 (с), 704 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 49.29; H, 4.76; N, 8.28. $C_{14}H_{16}N_2O_6S$. Вычислено, %: C, 49.41; H, 4.74; N, 8.23.

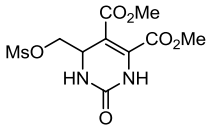
Метил 6-бутил-4-(мезилоксиметил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (150c).



Соединение **150c** (3.038 г, 80%) было получено из пиримидина **145c** (2.871 г, 11.85 ммоль), DMAP (2.029 г, 16.61 ммоль) и MsCl (1.635 г, 14.27 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) (20°C, 1.5 ч) согласно методике, описанной для **150a**.

Т.пл. 123-124°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.24 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.54 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.5, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.34 (1H, ддд, ^3J = 5.0, ^3J = 3.9, ^3J = 3.5 Гц, 4-H), 4.03 (1H, дд, ^2J = 10.2, ^3J = 5.0 Гц, H_A в OCH_2), 4.01 (1H, дд, ^2J = 10.2, ^3J = 3.9 Гц, H_B в OCH_2), 3.62 (3H, с, OCH_3), 3.14 (3H, с, CH_3SO_3), 2.50-2.68 (2H, м, $C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_3$), 1.22-1.53 (4H, м, $CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$), 0.87 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.1 (C=O в COOMe), 156.0 (C6), 152.4 (C2), 93.0 (C5), 71.9 (OCH_2), 51.1 (OCH_3), 50.1 (C4), 36.7 (CH_3SO_3), 30.4 ($\underline{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30.3 ($CH_2\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 22.0 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_3$), 13.8 ($CH_3$ в Bu). ИК спектр: 3376 (пл), 3367 (с), 3217 (ушир.ср), 3103 (ушир.с), 3021 (сл), 3007 (сл) (NH), 1708 (с) (C=O), 1697 (с) (амид-I), 1631 (с) (C=C), 1353 (с) (SO_2), 1227 (с) (C-O), 1174 (с) (SO_2), 1106 (с) (C-O). Найдено, %: C, 45.11; H, 6.44; N, 8.66. $C_{12}H_{20}N_2O_6S$. Вычислено, %: C, 44.99; H, 6.29; N, 8.74.

Диметил 6-(мезилоксиметил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилат (150d).

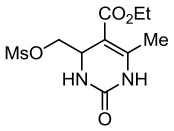


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии пиримидина **145d** (1.637 г, 6.70 ммоль) и DMAP (1.663 г, 13.61 ммоль) в CH_2Cl_2 (8 мл) добавляют раствор MsCl (1.161 г, 10.13 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) в течение 2 мин. Полученную суспензию перемешивают в течение 5 мин, затем при комнатной температуре в течение 1 ч 25 мин и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растворяют в ледяной H_2O (3 мл) и оставляют при 0°C в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают на холодном (-10°C) фильтре, быстро промывают ледяной H_2O (3 × 2 мл), петролейным эфиром, холодным эфиром (2 × 5 мл), высушивают и получают **150d** (1.391 г, 64%) в виде светло-коричневого порошка. Аналитически чистый образец (0.139 г, белый порошок) получают из технического **150d** (0.303 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (10 г), элюируя системой MeOH-$CHCl_3$ (1:100), с последующей кристаллизацией из MeCN (2.2 мл).

Т.пл. 143-145°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.89 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.64 (1H,

ушир.дд, ^3J = 3.1, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 4.42 (1H, ддд, ^3J = 4.5, ^3J = 3.1, ^3J = 3.0 Гц, 6-H), 4.16 (1H, дд, ^2J = 10.5, ^3J = 4.5 Гц, H_A в OCH_2), 4.11 (1H, дд, ^2J = 10.5, ^3J = 3.0 Гц, H_B в OCH_2), 3.76 (3H, с, OCH_3), 3.63 (3H, с, OCH_3), 3.15 (3H, с, CH_3SO_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 163.7 (C=O в COOMe), 162.8 (C=O в COOMe), 151.4 (C2), 143.5 (C4), 94.5 (C5), 71.7 (OCH_2), 52.9 (OCH_3), 51.8 (OCH_3), 49.8 (C6), 36.7 (CH_3SO_3). ИК спектр: 3321 (с), 3220 (ср), 3083 (ушир.ср), 3033 (сл), 3011 (сл) (NH), 1749 (с) (C=O в 4-COOMe), 1718 (с) (C=O в 5-COOMe), 1702 (с) (амид-I), 1650 (с) (C=C), 1348 (с) (SO_2), 1245 (с), 1220 (с) (C-O), 1172 (с) (SO_2), 1116 (с), 1092 (с) (C-O). Найдено, %: C, 37.35; H, 4.60; N, 8.76. $C_{10}H_{14}N_2O_8S$. Вычислено, %: C, 37.27; H, 4.38; N, 8.69.

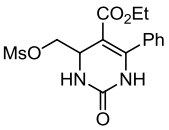
Этил 4-(мезилоксиметил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (150e).



Соединение **150e** (0.808 г, 88%) было получено из пиримидина **145e** (0.676 г, 3.16 ммоль), DMAP (0.547 г, 4.48 ммоль) и MsCl (0.442 г, 3.86 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **150a**.

Т.пл. 132.5-133°C (разл., EtOH). Спектр ^1H ЯМР: 9.18 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.50 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.6, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.36 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 5.0, ^3J = 4.0, ^3J = 3.6, ^5J = 0.5 Гц, 4-H), 4.01-4.16 (2H, м, CH_2 в OEt), 4.05 (1H, дд, ^2J = 10.2, ^3J = 5.0 Гц, H_A в CH_2OMs), 4.03 (1H, дд, ^2J = 10.2, ^3J = 4.0 Гц, H_B в CH_2OMs), 3.13 (3H, с, CH_3SO_3), 2.20 (3H, д, ^5J = 0.5 Гц, 6-CH_3), 1.20 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 164.8 (C=O в COOEt), 152.0 (C2), 151.2 (C6), 93.6 (C5), 71.8 ($\underline{C}H_2OMs$), 59.3 (CH_2 в OEt), 50.1 (C4), 36.7 (CH_3SO_3), 17.8 (6-CH_3), 14.1 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3246 (ушир.с), 3114 (ушир.с), 3027 (сл), 3015 (сл) (NH), 1712 (оч.с) (C=O и амид-I), 1661 (с) (C=C), 1338 (с) (SO_2), 1227 (с) (C-O), 1181 (с) (SO_2), 1104 (с) (C-O). Найдено, %: C, 41.41; H, 5.79; N, 9.64. $C_{10}H_{16}N_2O_6S$. Вычислено, %: C, 41.09; H, 5.52; N, 9.58.

Этил 4-(мезилоксиметил)-2-оксо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (150f).

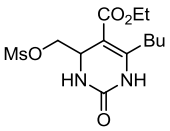


Соединение **150f** (0.748 г, 66%) было получено из пиримидина **145f** (0.891 г, 3.22 ммоль), DMAP (0.555 г, 4.54 ммоль) и MsCl (0.465 г, 4.06 ммоль) в CH_2Cl_2 (17 мл) (20°C, 1 ч 20 мин) согласно методике, описанной для **150a** после кристаллизации из EtOAc (24 мл).

Т.пл. 146-146.5°C (разл., EtOAc). Спектр ^1H ЯМР: 9.35 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.62 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.5, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.25-7.45 (5H, м, ArH), 4.43 (1H, ддд, ^3J = 5.4, ^3J = 3.5, ^3J = 2.9 Гц, 4-H), 4.26 (1H, дд, ^2J = 10.3, ^3J = 5.4 Гц, H_A в CH_2OMs), 4.16 (1H, дд, ^2J = 10.3, ^3J = 2.9 Гц, H_B в CH_2OMs), 3.70-3.85 (2H, м, CH_2 в OEt), 3.20 (3H, с, CH_3SO_3), 0.78 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 164.9 (C=O в COOEt), 152.1 (C2), 151.6 (C6), 134.9 (C), 129.0 (CH), 128.4 (2CH), 127.7 (2CH), 94.6 (C5), 72.1 ($\underline{C}H_2OMs$), 59.2 (CH_2 в OEt), 50.7 (C4), 36.9 (CH_3SO_3), 13.5 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3421 (с), 3214 (ушир.ср), 3204 (ушир.ср), 3108 (ушир.ср) (NH), 3024 (сл), 3008 (сл) ($CH_{аром}$), 1700 (оч.с) (C=O), 1686 (оч.с) (амид-I), 1655 (ср) (C=C), 1599 (сл) ($CC_{аром}$), 1352 (с) (SO_2), 1243 (с) (C-O), 1180 (с) (SO_2), 1098 (с) (C-O), 762 (ср), 697 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C,

50.95; H, 5.37; N, 8.03. $C_{15}H_{18}N_2O_6S$. Вычислено, %: C, 50.84; H, 5.12; N, 7.91.

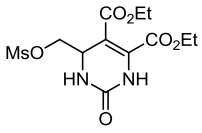
Этил 6-бутил-4-(мезилоксиметил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (150g).



Соединение **150g** (2.906 г, 82%) было получено из пиримидина **145g** (2.723 г, 10.58 ммоль), DMAP (1.807 г, 14.79 ммоль) и MsCl (1.459 г, 12.74 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) (20°C, 1 ч 10 мин) согласно методике, описанной для **150a**.

Т.пл. 94.5-96°C (EtOAc-петролейный эфир, 5:11 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.18 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.50 (1H, ушир.дд, ^3J= 3.6, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.35 (1H, дт, ^3J = 4.5, ^3J = 3.6 Гц, 4-H), 4.01-4.16 (2H, м, CH_2 в OEt), 4.03 (2H, д, ^3J = 4.5 Гц, $C\underline{H}_2OMs$), 3.13 (3H, с, CH_3SO_3), 2.50-2.69 (2H, м, $C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_3$), 1.25-1.52 (4H, м, $CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.20 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.87 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 164.6 (C=O в COOEt), 155.5 (C6), 152.3 (C2), 93.2 (C5), 71.7 ($\underline{C}H_2OMs$), 59.4 (CH_2 в OEt), 50.1 (C4), 36.7 (CH_3SO_3), 30.4 ($\underline{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30.3 ($CH_2\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 22.0 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.1 ($CH_3$ в OEt), 13.7 (CH_3 в Bu). ИК спектр: 3383 (сл), 3331 (с), 3228 (ушир.ср), 3167 (сл), 3121 (пл), 3103 (ушир.ср), 3037 (ср) (NH), 1719 (оч.с) (C=O), 1705 (оч.с) (амид-I), 1645 (с) (C=C), 1318 (с) (SO_2), 1227 (с) (C-O), 1170 (с) (SO_2), 1083 (с) (C-O). Найдено, %: C, 46.90; H, 6.56; N, 8.40. $C_{13}H_{22}N_2O_6S$. Вычислено, %: C, 46.70; H, 6.63; N, 8.38.

Диэтил 6-(мезилоксиметил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилат (150h).

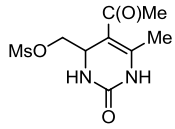


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии пиримидина **145h** (0.686 г, 2.52 ммоль) и DMAP (0.434 г, 3.55 ммоль) в CH_2Cl_2 (8 мл) добавляют раствор MsCl (0.356 г, 3.11 ммоль) в CH_2Cl_2 (7 мл) в течение 2 мин. Реакционную массу перемешивают в течение 5 мин, затем при комнатной температуре в течение 55 мин и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растворяют в $CHCl_3$ (40 мл), промывают H_2O (4 × 3 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 3 мл) и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 100:0 до 100:1), и получают **150h** (0.587 г, 67%) в виде белого аморфного вещества.

Т.пл. 38-40°C. Спектр ^{1}H ЯМР: 9.88 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.64 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.2, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 4.42 (1H, ддд, ^3J = 4.6, ^3J = 3.2, ^3J = 3.1 Гц, 6-H), 4.21 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, CH_2 в 4-COOEt), 4.16 (1H, дд, ^2J = 10.5, ^3J = 4.6 Гц, H_A в CH_2OMs, сигналы частично перекрываются с сигналами CH_2-группы в 5-COOEt), 4.11 (1H, дд, ^2J = 10.5, ^3J = 3.1 Гц, H_B в CH_2OMs, сигналы частично перекрываются с сигналами CH_2 группы в 5-COOEt), 4.01-4.16 (2H, м, CH_2 в 5-COOEt, сигналы частично перекрываются с сигналами CH_2 группы в CH_2OMs), 3.15 (3H, с, CH_3SO_3), 1.26 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 1.17 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 163.2 (C=O в COOEt), 162.3 (C=O в COOEt), 151.5 (C2), 143.4 (C4), 94.4 (C5), 71.6 ($\underline{C}H_2OMs$), 61.9 (CH_2 в OEt), 60.4 (CH_2 в OEt), 49.9 (C6), 36.7 (CH_3SO_3), 13.9 (CH_3 в OEt), 13.6 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3315 (пл), 3240 (ушир.с), 3104 (ушир.с) (NH), 1746 (с) (C=O в 4-COOEt), 1721 (с) (C=O в 5-COOEt), 1710 (с), 1692 (с) (амид-I), 1653 (с) (C=C), 1342 (с) (SO_2), 1214 (с) (C-O), 1171 (с) (SO_2), 1104 (с)

(C-O).

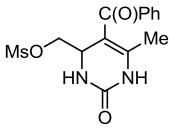
5-Ацетил-4-(мезилоксиметил)-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (150i).



Соединение **150i** (1.348 г, 70%, светло-желтый порошок) было получено из пиримидина **145i** (1.353 г, 7.35 ммоль), DMAP (1.778 г, 14.56 ммоль) и MsCl (1.272 г, 11.11 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **150a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из EtOAc.

Т.пл. 103.5-105°C (разл., EtOAc). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.22 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.61 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.7, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 4.42 (1H, дт, ^3J = 4.8, ^3J = 3.7 Гц, 4-H), 3.96 (2H, д, ^3J = 4.8 Гц, OCH_2), 3.14 (3H, с, CH_3SO_3), 2.25 (3H, с, $COCH_3$), 2.23 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 193.8 (C=O в Ac), 152.2 (C2), 150.5 (C6), 105.3 (C5), 71.6 (OCH_2), 50.0 (C4), 36.7 (CH_3SO_3), 30.5 (CH_3 в Ac), 19.2 (6-CH_3). ИК спектр: 3345 (с), 3215 (ср), 3096 (ушир.с), 3023 (сл), 3005 (сл) (NH), 1703 (оч.с) (амид-I), 1625 (оч.с) (C=O и C=C), 1353 (ср), 1168 (с) (SO_2). Найдено, %: C, 41.23; H, 5.46; N, 10.48. $C_9H_{14}N_2O_5S$. Вычислено, %: C, 41.21; H, 5.38; N, 10.68.

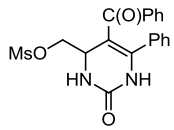
5-Бензоил-4-(мезилоксиметил)-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (150j).



Соединение **150j** (3.092 г, 92%, светло-желтый порошок) было получено из пиримидина **145j** (2.547 г, 10.34 ммоль), DMAP (2.521 г, 20.64 ммоль) и MsCl (1.788 г, 15.61 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **150a**.

Т.пл. 131-132°C (ацетон). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.24 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(1)}H$), 7.61 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.5, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(3)}H$), 7.43-7.58 (5H, м, ArH), 4.46 (1H, дт, ^3J = 4.8, ^3J = 3.5 Гц, 4-H), 4.10 (2H, д, ^3J = 4.8 Гц, OCH_2), 3.14 (3H, с, CH_3SO_3), 1.60 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 193.9 (C=O в Bz), 152.0 (C2), 149.2 (C6), 141.1 (C), 131.3 (CH), 128.5 (2CH), 127.7 (2CH), 104.3 (C5), 71.6 (OCH_2), 51.0 (C4), 36.7 (CH_3SO_3), 18.8 (6-CH_3). ИК спектр: 3317 (с), 3212 (ушир.с), 3124 (ушир.с) (NH), 1726 (с) (амид-I), 1613 (с) (C=O и C=C), 1577 (сл), 1488 (сл) ($CC_{аром}$), 1322 (с), 1167 (с) (SO_2), 750 (ср), 701 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 51.73; H, 4.95; N, 8.92. $C_{14}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: C, 51.84; H, 4.97; N, 8.64.

5-Бензоил-4-(мезилоксиметил)-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (150k).

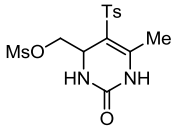


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии пиримидина **145k** (2.046 г, 6.64 ммоль) и DMAP (1.613 г, 13.20 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) добавляют раствор MsCl (1.153 г, 10.07 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) в течение 2 мин. Реакционную массу перемешивают в течение 5 мин, затем при комнатной температуре в течение 1 ч 25 мин. Полученный раствор промывают H_2O (4 × 25 мл), 1% водной HCl (3 × 10 мл), H_2O (2 × 25 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 25 мл) и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток растирают с H_2O (10 мл) и петролейным эфиром (10 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **150k** (2.455 г, 100%, светло-желтый порошок).

Т.пл. 140.5-141.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.51 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.75 (1H,

ушир.дд, ^3J = 3.5, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 6.98-7.31 (10H, м, ArH), 4.50 (1H, ддд, ^3J = 5.6, ^3J = 3.5, ^3J = 3.4 Гц, 4-H), 4.37 (1H, дд, ^2J = 10.1, ^3J = 5.6 Гц, H_A в OCH_2), 4.33 (1H, дд, ^2J = 10.1, ^3J = 3.4 Гц, H_B в OCH_2), 3.20 (3H, с, CH_3SO_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 194.5 (C=O в Bz), 152.3 (C2), 151.4 (C6), 139.4 (C), 133.2 (C), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (2CH), 128.5 (2CH), 127.6 (2CH), 127.3 (2CH), 103.6 (C5), 72.1 (OCH_2), 51.8 (C4), 36.8 (CH_3SO_3). ИК спектр: 3232 (ушир.с), 3178 (пл), 3123 (ушир.с) (NH), 1711 (оч.с) (амид-I), 1601 (с), 1592 (с) (C=O и C=C), 1570 (ср), 1495 (сл) ($CC_{аром}$), 1354 (с), 1174 (с) (SO_2), 732 (ср), 698 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.12; H, 4.72; N, 7.33. $C_{19}H_{18}N_2O_5S$. Вычислено, %: C, 59.06; H, 4.70; N, 7.25.

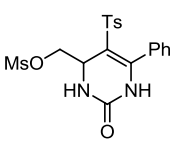
4-Мезилоксиметил-6-метил-5-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (150l).



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой смеси пиримидина **145l** (1.924 г, 6.49 ммоль) и DMAP (2.316 г, 18.96 ммоль) в сухом $CHCl_3$ (10 мл) добавляют раствор MsCl (1.485 г, 12.96 ммоль) в сухом $CHCl_3$ (16 мл) в течение 4 мин. Реакционную массу перемешивают в течение 15 мин, охлаждение удаляют и продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 45 мин. Далее растворитель отгоняют в вакууме и выдерживают остаток в вакууме до образования стабильной пены. К полученной пене добавляют H_2O (20 мл) и растирают до кристаллизации. Суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **150l** (2.326 г, 96%).

Т.пл. 148.5°C (разл., MeCN). Спектр ^1H ЯМР: 9.54 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.74-7.79 (2H, м ArH), 7.75 (1H, дд, ^3J = 3.7, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.40-7.45 (2H, м, ArH), 4.24 (1H, ддд, ^3J = 6.0, ^3J = 3.7, ^3J = 2.8 Гц, 4-H), 4.17 (1H, дд, ^2J = 10.2, ^3J = 6.0 Гц, OCH_B), 4.13 (1H, дд, ^2J = 10.2, ^3J = 2.8 Гц, OCH_A), 3.17 (3H, с, CH_3SO_2), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.18 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^1H ЯМР (пиридин-d_5): 11.11 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 9.58 (1H, дд, ^3J = 3.7, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 8.05-8.11 (2H, м, ArH), 7.24-7.30 (2H, м, ArH), 5.16 (1H, ддд, ^3J = 8.0, ^3J = 3.7, ^3J = 2.9 Гц, 4-H), 4.89 (1H, дд, ^2J = 10.1, ^3J = 2.9 Гц, OCH_B), 4.75 (1H, дд, ^2J = 10.1, ^3J = 8.0 Гц, OCH_A), 3.28 (3H, с, CH_3SO_2), 2.58 и 2.21 (3H и 3H, два с, 6-CH_3, CH_3 и Ts). Спектр ^{13}C ЯМР: 151.9 (C2), 150.4 (C6), 143.8 (C), 139.7 (C), 130.1 (2CH), 126.3 (2CH), 102.0 (C5), 72.3 (OCH_2), 50.4 (C4), 36.8 (CH_3 в Ms), 21.1 (CH_3 в Ts), 16.7 (6-CH_3). ИК спектр: 3234 (ушир.с), 3107 (ушир.с) (NH), 3025 (сл) ($CH_{аром}$), 1727 (с) (амид-I), 1652 (с) (C=C), 1593 (ср), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1354 (с), 1314 (с), 1178 (с), 1152 (с) (SO_2), 817 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 44.69; H, 5.12; N, 7.34. $C_{14}H_{18}N_2O_6S_2$. Вычислено, %: C, 44.91; H, 4.85; N, 7.48.

4-(Мезилоксиметил)-5-тозил-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (150m).

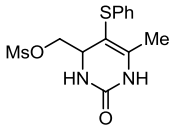


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой смеси пиримидина **145m** (1.627 г, 4.54 ммоль) и DMAP (1.719 г, 14.07 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (13.4 мл) добавляют раствор MsCl (1.058 г, 9.24 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (6.6 мл) в течение 4 мин. Реакционную массу кипятят при перемешивании в течение 45 мин. Далее растворитель отгоняют в вакууме и выдерживают остаток в вакууме до образования стабильной пены. К полученной пене добавляют H_2O (20 мл) и растирают до кристаллизации. Суспензию охлаждают, осадок

отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, эфиром (3 × 5 мл) и высушивают. Технический продукт кристаллизуют из EtOH и получают **150m** (1.427 г, 72%) в виде светло-коричневого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 116-119°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.66 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.82 (1H, дд, ^3J = 3.9, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.41-7.48 (1H, м, ArH), 7.32-7.38 (2H, м, ArH), 7.29-7.33 (2H, м, ArH), 7.23-7.28 (2H, м, ArH), 7.17-7.23 (2H, м, ArH), 4.44 (1H, ддд, ^3J = 5.9, ^3J = 3.9, ^3J = 2.9 Гц, 4-H), 4.35 (1H, дд, ^2J = 10.3, ^3J = 5.9 Гц, CH_AO), 4.24 (1H, дд, ^2J = 10.3, ^3J = 2.9 Гц, CH_BO), 3.24 (3H, с, CH_3SO_2), 2.34 (3H, с, CH_3 в Ts). Спектр ^{13}C ЯМР: 151.6 (C2), 151.5 (C6), 143.4 (C), 139.1 (C), 131.7 (C), 129.8 (C), 129.5 (2CH), 129.3 (ушир., 2CH), 127.5 (2CH), 126.6 (2CH), 104.1 (C5), 72.3 (OCH_2), 50.5 (C4), 36.9 (CH_3 в Ms), 21.0 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3200 (с), 3085 (пл), 3065 (с) (NH), 1710 (с) (амид-I), 1618 (с) (C=C), 1599 (ср), 1495 (ср) ($CC_{аром}$), 1360 (с), 1315 (ср), 1176 (с), 1149 (с) (SO_2), 814 (ср), 765 (ср), 701 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 52.21; H, 4.68; N, 6.68. $C_{19}H_{20}N_2O_6S_2$. Вычислено, %: C, 52.28; H, 4.62; N, 6.42.

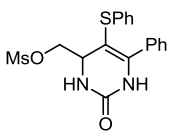
4-Мезилоксиметил-6-метил-5-фенилтио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (150n).



Соединение было получено из пиримидина **145n** (2.803 г, 11.20 ммоль), DMAP (1.936 г, 15.85 ммоль) и MsCl (1.551 г, 13.54 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **150o**. Технический продукт (3.506 г) кристаллизуют из MeCN (12 мл), обесцвечивая силикагелем, и получают **150n** (2.501 г, 68%).

Т.пл. 136.5-137°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.97 (1H, д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(1)}H$), 7.30-7.37 (2H, м, ArH), 7.24 (1H, дд, ^3J = 2.7, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(3)}H$), 7.14-7.23 (3H, м, ArH), 4.18 (1H, дд, ^2J = 10.4, ^3J = 4.6 Гц, OCH_A), 4.06 (1H, дд, ^2J = 10.4, ^3J = 2.7 Гц, OCH_B), 3.91 (1H, д.д.д.кв, ^3J = 4.6, ^3J = 2.7, ^3J = 2.7, ^5J = 0.9 Гц, 4-H), 3.11 (3H, с, CH_3SO_2), 1.97 (3H, д, ^5J = 0.9 Гц, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 152.6 (C2), 146.1 (C6), 136.3 (C), 129.3 (2CH), 125.7 (2CH), 125.5 (CH), 90.5 (C5), 71.2 (OCH_2), 54.8 (C4), 36.7 (CH_3SO_2), 16.9 (6-CH_3). ИК спектр: 3413 (ср), 3377 (сл), 3238 (ушир.с), 3141 (ушир.ср) (NH), 3077 (сл), 3060 (сл), 3020 (сл), 3002 (сл) ($CH_{аром}$), 1701 (с), 1680 (ср) (амид-I), 1657 (с) (C=C), 1581 (ср) ($CC_{аром}$), 1350 (с), 1171 (с) (SO_2), 744 (с), 692 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 47.57; H, 4.98; N, 8.67. $C_{13}H_{16}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: C, 47.55; H, 4.91; N, 8.53;

4-Мезилоксиметил-6-фенил-5-фенилтио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (150o).

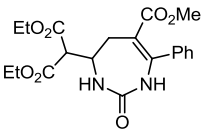


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой смеси пиримидина **145o** (3.500 г, 11.20 ммоль) и DMAP (2.759 г, 22.58 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (25 мл) добавляют раствор MsCl (1.933 г, 16.87 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (25 мл) в течение 5 мин. Реакционную массу перемешивают в течение 5 мин, охлаждение удаляют и продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч 20 мин. Далее растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с H_2O (20 мл) и петролейным эфиром (15 мл) до кристаллизации. Суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, холодным эфиром, высушивают и получают **150o** (4.092 г), который кристаллизуют из

MeCN (182 мл), обесцвечивая силикагелем, и получают **150o** (3.417 г, 78%) в виде светло-желтого порошка.

Т.пл. 170-170.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.21 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.29-7.41 (8H, м, ArH и $N_{(3)}H$), 7.12-7.23 (3H, м, ArH), 4.39 (1H, дд, ^2J = 10.5, ^3J = 4.5 Гц, OCH_A), 4.16 (1H, дд, ^2J = 10.5, ^3J = 2.6 Гц, OCH_B), 3.94 (1H, ддд, ^3J = 4.5, ^3J = 2.8, ^3J = 2.6 Гц, 4-H), 3.20 (3H, с, CH_3SO_2). Спектр ^{13}C ЯМР: 152.8 (C2), 148.5 (C6), 136.3 (C), 134.0 (C), 129.4 (2CH), 129.2 (CH), 128.8 (2CH), 127.9 (2CH), 125.9 (2CH), 125.6 (CH), 92.6 (C5), 71.4 (OCH_2), 54.6 (C4), 36.9 (CH_3SO_2). ИК спектр: 3331 (ушир.с), 3235 (ушир.с), 3124 (пл), 3103 (ушир.ср) (NH), 3052 (сл), 3028 (сл), 3012 (сл) ($CH_{аром}$), 1711(оч.с) (амид-I), 1632 (ср) (C=C), 1580 (ср), 1497 (ср) ($CC_{аром}$), 1338 (с), 1170 (с) (SO_2), 741 (с), 702 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 54.97; H, 4.86; N, 7.37. $C_{18}H_{18}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: C, 55.37; H, 4.65; N, 7.17;

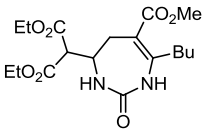
Метил 2-оксо-4-фенил-7-[ди(этоксикарбонил)метил]-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (152a).



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии NaH (0.021 г, 0.87 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляют раствор малонового эфира (0.143 г, 0.89 ммоль) в MeCN (2 мл) в течение 2 мин и перемешивают в течение 6 мин, затем добавляют пиримидин **150b** (0.267 г, 0.79 ммоль) и MeCN (2 мл). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч 40 мин и отгоняют растворитель в вакууме. Маслянистый остаток растирают с петролейным эфиром (3 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1 мл) и H_2O (1 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **152a** (0.280 г, 88%).

Т.пл. 128.5-129.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.38 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.33-7.42 (3H, м, ArH), 7.19-7.26 (2H, м, ArH), 7.19 (1H, ушир.дд, ^3J = 5.2, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$, сигналы частично перекрываются с сигналами ароматических протонов), 4.02-4.23 (4H, м, два OCH_2), 4.01 (1H, дддд, ^3J = 9.2, ^3J = 6.5, ^3J = 5.2, ^3J = 2.5 Гц, 7-H), 3.58 (1H, д, ^3J = 9.2 Гц, C<u>H</u>$(COOEt)_2$), 3.23 (3H, с, OCH_3), 2.92 (1H, дд, ^2J = 15.0, ^3J = 6.5 Гц, 6-H_A), 2.74 (1H, дд, ^2J = 15.0, ^3J = 2.5 Гц, 6-H_B), 1.20 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 1.16 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 168.6 (C=O в COOMe), 166.7 (C=O в COOEt), 166.5 (C=O в COOEt), 154.7 (C2), 147.2 (C4), 137.3 (C), 129.0 (CH), 128.5 (2CH), 127.8 (2CH), 107.6 (C5), 61.4 (OCH_2), 61.3 (OCH_2), 56.3 (<u>C</u>H$(COOEt)_2$), 52.8 (C7), 50.9 (OCH_3), 31.3 (C6), 13.8 (CH_3 в OEt), 13.7 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3229 (ушир.с), 3085 (ушир.с) (NH), 1730 (оч.с) (C=O), 1704 (ср), 1685 (с) (амид-I), 1644 (с) (C=C), 1494 (сл) ($CC_{аром}$), 1302 (с), 1255 (с), 1150 (с), 1035 (с) (C-O), 768 (с), 699 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.47; H, 5.94; N, 6.82. $C_{20}H_{24}N_2O_7$. Вычислено, %: C, 59.40; H, 5.98; N, 6.93.

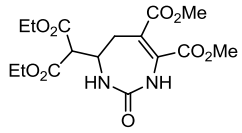
Метил 4-бутил-2-оксо-7-[ди(этоксикарбонил)метил]-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (152b).



Соединение **152b** (0.727 г, 91%) было получено из пиримидина **150c** (0.667 г, 2.09 ммоль), NaH (0.057 г, 2.38 ммоль) и малонового эфира (0.398 г, 2.49 ммоль) в MeCN (10 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **152a**.

Т.пл. 127.5-128.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.39 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.21 (1H, ушир.дд, ^3J = 6.0, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 4.01-4.20 (4H, м, два OCH_2), 3.90 (1H, дддд, ^3J = 9.9, ^3J = 6.2, ^3J = 6.0, ^3J = 2.1 Гц, 7-H), 3.56 (3H, с, OCH_3), 3.38 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, C<u>H</u>$(COOEt)_2$), 2.93 (1H, дд, ^2J = 15.3, ^3J = 6.2 Гц, 6-H_A), 2.70-2.79 (1H, м, H_A в C<u>H</u>$_2CH_2CH_2CH_3$), 2.49 (1H, дд, ^2J = 15.3, ^3J = 2.1 Гц, 6-H_B), 2.34-2.43 (1H, м, H_B в C<u>H</u>$_2CH_2CH_2CH_3$), 1.25-1.55 (4H, м, CH_2C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2CH_3$), 1.17 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 1.16 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.89 (3H, т, J = 7.2 Гц, CH_3 в Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 167.5 (C=O в COOMe), 166.7 (C=O в COOEt), 166.3 (C=O в COOEt), 155.0 (C2), 152.0 (C4), 104.1 (C5), 61.2 (OCH_2), 61.1 (OCH_2), 56.0 (<u>C</u>H$(COOEt)_2$), 51.7 (C7), 51.0 (OCH_3), 32.4 (C6), 30.9 (<u>C</u>$H_2CH_2CH_2CH_3$), 30.6 (CH_2<u>C</u>$H_2CH_2CH_3$), 21.8 (CH_2CH_2<u>C</u>H_2CH_3), 13.72 (CH_3 в Bu), 13.71 (CH_3 в OEt), 13.68 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3228 (ушир.с), 3100 (ушир.с) (NH), 1736 (оч.с) (C=O), 1714 (с), 1694 (с) (амид-I), 1634 (с) (C=C), 1277 (с), 1240 (с), 1159 (с), 1092 (ср), 1033 (ср) (C-O). Найдено, %: C, 56.28; H, 7.42; N, 7.24. $C_{18}H_{28}N_2O_7$. Вычислено, %: C, 56.24; H, 7.34; N, 7.29.

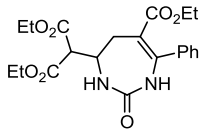
Диметил 2-оксо-7-[ди(этоксикарбонил)метил]-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-4,5-дикарбоксилат (152c).



Соединение **152c** (0.716 г, 86%, кремовый порошок) было получено из пиримидина **150d** (0.695 г, 2.16 ммоль), NaH (0.061 г, 2.53 ммоль) и малонового эфира (0.415 г, 2.59 ммоль) в MeCN (8 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **152a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 223-224.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.26 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.77 (1H, ушир.дд, ^3J = 6.5, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 4.03-4.21 (4H, м, два OCH_2), 3.91 (1H, дддд, ^3J = 10.4, ^3J = 6.5, ^3J = 5.9, ^3J = 2.5 Гц, 7-H), 3.71 (3H, с, OCH_3), 3.57 (3H, с, OCH_3), 3.47 (1H, д, ^3J = 10.4 Гц, C<u>H</u>$(COOEt)_2$), 2.84 (1H, дд, ^2J = 16.4, ^3J = 5.9 Гц, 6-H_A), 2.56 (1H, дд, ^2J = 16.4, ^3J = 2.5 Гц, H_B-6), 1.18 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 1.15 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 166.52 (C=O в COOMe), 166.51 (C=O в COOEt), 166.3 (C=O в COOEt), 164.6 (C=O в COOMe), 154.8 (C2), 140.3 (C4), 103.2 (C5), 61.51 (OCH_2), 61.50 (OCH_2), 54.9 (<u>C</u>H$(COOEt)_2$), 52.6 (OCH_3), 51.9 (OCH_3), 49.0 (C7), 30.7 (C6), 13.8 (CH_3 в OEt), 13.7 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3268 (ушир.ср), 3244 (ушир.ср), 3107 (ушир.ср) (NH), 1758 (с), 1753 (пл), 1730 (оч.с) (C=O), 1717 (с), 1702 (с) (амид-I), 1639 (с) (C=C), 1535 (ср) (амид-II), 1295 (с), 1268 (с), 1237 (оч.с), 1157 (с) (C-O). Найдено, %: C, 49.80; H, 5.73; N, 7.07. $C_{16}H_{22}N_2O_9$. Вычислено, %: C, 49.74; H, 5.74; N, 7.25.

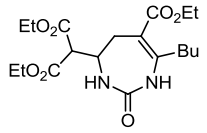
Этил 2-оксо-4-фенил-7-[ди(этоксикарбонил)метил]-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (152d).



Соединение **152d** (0.424 г, 90%) было получено из пиримидина **150f** (0.401 г, 1.13 ммоль), NaH (0.030 г, 1.25 ммоль) и малонового эфира (0.210 г, 1.31 ммоль) в MeCN (5.5 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **152a**.

Т.пл. 125-126°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.42 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.33-7.43 (3H, м, ArH), 7.26 (1H, ушир.дд, ^3J = 5.3, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.19-7.24 (2H, м, ArH), 4.01-4.22 (4H, м, два OCH_2 в $CH(COOEt)_2$), 4.00 (1H, дддд, ^3J = 9.3, ^3J = 6.5, ^3J = 5.3, ^3J = 2.5 Гц, 7-H), 3.67 (3H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2 в 5-COOEt), 3.58 (1H, д, ^3J = 9.3 Гц, C<u>H</u>$(COOEt)_2$), 2.92 (1H, дд, ^2J = 15.0, ^3J = 6.5 Гц, 6-H_A), 2.72 (1H, дд, ^2J = 15.0, ^3J = 2.5 Гц, 6-H_B), 1.19 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в $CH(COOEt)_2$), 1.15 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в $CH(COOEt)_2$), 0.67 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в 5-COOEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 168.4 (C=O в 5-COOEt), 166.8 (C=O в $CH(COOEt)_2$), 166.6 (C=O в $CH(COOEt)_2$), 154.8 (C2), 147.1 (C4), 137.6 (C), 128.9 (CH), 128.6 (2CH), 127.9 (2CH), 107.8 (C-5), 61.5 (OCH_2 в $CH(COOEt)_2$), 61.4 (OCH_2 в $CH(COOEt)_2$), 59.5 (OCH_2 в 5-COOEt), 56.2 [*C*H$(COOEt)_2$], 52.7 (C-7), 31.4 (C-6), 13.9 (CH_3 в $CH(COOEt)_2$), 13.8 (CH_3 в $CH(COOEt)_2$), 13.3 (CH_3 в 5-COOEt). ИК спектр: 3268 (ср), 3231 (ушир.ср), 3093 (ср), 3056 (ср) (NH), 1737 (оч.с) (C=O), 1715 (ср), 1677 (оч.с) (амид-I), 1628 (с) (C=C), 1600 (сл), 1494 (сл) ($CC_{аром}$), 1293 (с), 1242 (с), 1150 (с) (C-O), 764 (ср), 700 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 60.25; H, 6.14; N, 6.62. $C_{21}H_{26}N_2O_7$. Вычислено, %: C, 60.28; H, 6.26; N, 6.70.

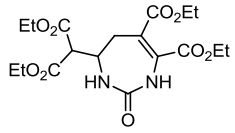
Этил 4-бутил-2-оксо-7-[ди(этоксикарбонил)метил]-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (152e).



Соединение **152e** (0.958 г, 94%) было получено из пиримидина **150g** (0.852 г, 2.55 ммоль), NaH (0.074 г, 3.07 ммоль) и малонового эфира (0.503 г, 3.13 ммоль) в MeCN (10.5 мл) (20°C, 2 ч 20 мин) согласно методике, описанной для **152a**.

Т.пл. 122.5-123.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.41 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.27 (1H, ушир.дд, ^3J = 6.0, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 3.94-4.20 (6H, м, три OCH_2), 3.89 (1H, дддд, ^3J = 9.9, ^3J = 6.2, ^3J = 6.0, ^3J = 2.1 Гц, 7-H), 3.37 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, C<u>H</u>$(COOEt)_2$), 2.94 (1H, дд, ^2J = 15.3, ^3J = 6.2 Гц, 6-H_A), 2.69-2.78 (1H, м, H_A в C<u>H</u>$_2CH_2CH_2CH_3$), 2.47 (1H, дд, ^2J = 15.3, ^3J = 2.1 Гц, 6-H_B), 2.32-2.41 (1H, м, H_B в C<u>H</u>$_2CH_2CH_2CH_3$), 1.23-1.57 (4H, м, CH_2C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2CH_3$), 1.17 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в $CH(COOEt)_2$), 1.16 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в $CH(COOEt)_2$), 1.15 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в 5-COOEt), 0.88 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 167.3 (C=O в 5-COOEt), 166.8 (C=O в $CH(COOEt)_2$), 166.4 (C=O в $CH(COOEt)_2$), 155.1 (C2), 151.6 (C4), 104.4 (C5), 61.3 (OCH_2 в $CH(COOEt)_2$), 61.2 (OCH_2 в $CH(COOEt)_2$), 59.6 (OCH_2 в 5-COOEt), 56.1 (<u>C</u>H$(COOEt)_2$), 51.6 (C7), 32.6 (C6), 31.0 (<u>C</u>$H_2CH_2CH_2CH_3$), 30.7 (CH_2<u>C</u>$H_2CH_2CH_3$), 22.0 (CH_2CH_2<u>C</u>H_2CH_3), 14.1 (CH_3 в 5-COOEt), 13.9 (CH_3 в Bu), 13.79 (CH_3 в $CH(COOEt)_2$), 13.76 (CH_3 в $CH(COOEt)_2$). ИК спектр: 3229 (ушир.с), 3100 (ушир.с) (NH), 1737 (оч.с) (C=O), 1709 (с), 1695 (с) (амид-I), 1634 (с) (C=C), 1275 (с), 1237 (оч.с), 1159 (с) (C-O). Найдено, %: C, 57.40; H, 7.40; N, 6.85. $C_{19}H_{30}N_2O_7$. Вычислено, %: C, 57.27; H, 7.59; N, 7.03.

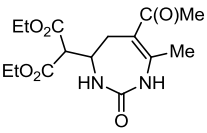
Диэтил 2-оксо-7-[ди(этоксикарбонил)метил]-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-4,5-дикарбоксилат (152f).



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии NaH (0.096 г, 3.99 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляют раствор малонового эфира (0.650 г, 4.06 ммоль) в MeCN (7 мл) в течение 2 мин. Суспензию перемешивают в течение 20 мин, затем добавляют раствор пиримидина **150h** (1.140 г, 3.25 ммоль) в MeCN (10 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и отгоняют растворитель в вакууме. Маслянистый остаток растирают с петролейным эфиром (4 × 8 мл), затем с петролейным эфиром (8 мл) и H_2O (3 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **152f** (0.940 г, 70%) в виде светло-коричневого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из смеси EtOAc-петролейный эфир (1:2 v/v).

Т.пл. 118.5-120°C (петролейный эфир-EtOAc, 2:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.19 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.72 (1H, ушир.д, ^3J = 6.3 Гц, $N_{(1)}H$), 3.98-4.21 (8H, м, четыре OCH_2), 3.91 (1H, дддд, ^3J = 10.3, ^3J = 6.3, ^3J = 6.1, ^3J = 2.5 Гц, 7-H), 3.47 (1H, д, ^3J = 10.3 Гц, C<u>H</u>$(COOEt)_2$), 2.84 (1H, дд, ^2J = 16.3, ^3J = 6.1 Гц, 6-H_A), 2.55 (1H, дд, ^2J = 16.3, ^3J = 2.5 Гц, 6-H_B), 1.25 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в 4-COOEt), 1.18 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в $CH(COOEt)_2$), 1.15 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в $CH(COOEt)_2$), 1.14 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в 5-COOEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 166.5 (C=O в $CH(COOEt)_2$), 166.3 (C=O в $CH(COOEt)_2$), 166.1 (C=O в 5-COOEt), 164.1 (C=O в 4-COOEt), 154.9 (C2), 140.0 (C4), 103.8 (C5), 61.6 (OCH_2 в 4-COOEt), 61.50 (OCH_2 в $CH(COOEt)_2$), 61.45 (OCH_2 в $CH(COOEt)_2$), 60.4 (OCH_2 в 5-COOEt), 55.0 (<u>C</u>H$(COOEt)_2$), 49.2 (C7), 30.8 (C6), 13.85 (CH_3 в 4-COOEt), 13.76 (CH_3 в $CH(COOEt)_2$), 13.70 (CH_3 в $CH(COOEt)_2$), 13.6 (CH_3 в 5-COOEt). ИК спектр: 3298 (ушир.с), 3114 (ушир.ср) (NH), 1740 (оч.с), 1732 (пл) (C=O), 1699 (оч.с) (амид-I), 1626 (с) (C=C), 1542 (ср) (амид-II), 1281 (с), 1236 (оч.с), 1158 (с) (C-O). Найдено, %: C, 52.05; H, 6.31; N, 6.69. $C_{18}H_{26}N_2O_9$. Вычислено, %: C, 52.17; H, 6.32; N, 6.76.

5-Ацетил-4-метил-7-[ди(этоксикарбонил)метил]-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (152g).

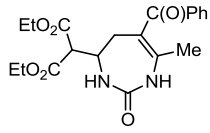


Соединение **152g** (0.389 г, 76%) было получено из пиримидина **150i** (0.413 г, 1.58 ммоль), NaH (0.045 г, .88 ммоль) и малонового эфира (0.318 г, 1.98 ммоль) в сухом MeCN (8 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **152a**.

Т.пл. 110-111°C (петролейный эфир-AcOEt, 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.41 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.21 (1H, ушир.дд, ^3J = 5.4, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 4.01-4.20 (4H, м, два OCH_2), 3.89 (1H, дддд, ^3J = 9.2, ^3J = 6.7, ^3J = 5.4, ^3J = 2.1 Гц, 7-H), 3.45 (1H, д, ^3J = 9.2 Гц, C<u>H</u>$(COOEt)_2$), 2.88 (1H, дд, ^2J = 15.2, ^3J = 6.7 Гц, 6-H_A), 2.56 (1H, д.д.кв, ^2J = 15.2, ^3J = 2.1, ^5J = 0.8 Гц, 6-H_B), 2.14 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.10 (3H, д, ^5J = 0.8 Гц, 4-CH_3), 1.18 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 1.15 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 198.2 (C=O в Ac), 166.9 (C=O в COOEt), 166.6 (C=O в COOEt), 154.7 (C2), 145.6 (C4), 115.1 (C5), 61.35 (OCH_2), 61.30 (OCH_2), 55.8 (<u>C</u>H$(COOEt)_2$), 51.7 (C7), 30.9 (C6), 30.0

(CH_3 в Ac), 20.8 (4-CH_3), 13.8 (CH_3 в OEt), 13.7 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3369 (ушир.с), 3231 (ср), 3126 (ушир.ср), 3107 (ср), 3096 (ср) (NH), 1741 (ср), 1722 (с) (C=O в COOEt), 1684 (с) (амид-I), 1667 (с) (C=O в Ac), 1603 (с) (C=C), 1274 (с), 1241 (с), 1157 (с), 1030 (с) (C-O). Найдено, %: C, 55.23; H, 6.86; N, 8.80. $C_{15}H_{22}N_2O_6$. Вычислено, %: C, 55.21; H, 6.80; N, 8.58.

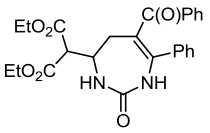
5-Бензоил-4-метил-7-[ди(этоксикарбонил)метил]-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (152h).



Соединение **152h** (0.237 г, 87%) было получено из пиримидина **150j** (0.227 г, 0.70 ммоль), NaH (0.019 г, 0.78 ммоль) и малонового эфира (0.134 г, 0.84 ммоль) в MeCN (5 мл) (20°C, 1 ч) согласно методике, описанной для **152a**.

Т.пл. 137.5-139°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.44 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.63-7.68 (2H, м, ArH), 7.54-7.60 (1H, м, ArH), 7.44-7.51 (2H, м, ArH), 7.25 (1H, ушир.дд, ^3J = 5.9, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 4.05-4.21 (2H, м, OCH_2), 3.91 (1H, дддд, ^3J = 9.9, ^3J = 5.9, ^3J = 5.5, ^3J = 3.1 Гц, 7-H), 3.87-4.04 (2H, м, OCH_2), 3.62 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, C<u>H</u>$(COOEt)_2$), 2.71 (1H, дд, ^2J = 15.4, ^3J = 5.5 Гц, 6-H_A), 2.67 (1H, д.д.кв, ^2J = 15.4, ^3J = 3.1, ^5J = 1.4 Гц, 6-H_B), 1.72 (3H, ушир.с, 4-CH_3), 1.17 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 1.00 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 196.9 (C=O в Bz), 166.9 (C=O в COOEt), 166.4 (C=O в COOEt), 155.0 (C2), 142.5 (C4), 139.1 (C), 132.1 (CH), 128.53 (2CH), 128.52 (2CH), 113.3 (C5), 61.3 (OCH_2), 61.1 (OCH_2), 55.8 [<u>C</u>H$(COOEt)_2$], 51.3 (C7), 32.8 (C6), 20.8 (4-CH_3), 13.7 (CH_3 в OEt), 13.5 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3288 (с), 3223 (ушир.ср), 3138 (ср), 3099 (ср) (NH), 1738 (ср), 1720 (оч.с) (C=O в COOEt), 1690 (с) (амид-I), 1656 (с) (C=O в Bz), 1615 (с) (C=C), 1597 (сл), 1580 (сл), 1496 (сл) ($CC_{аром}$), 1267 (с), 1166 (с), 1028 (с) (C-O), 722 (ср), 693 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.79; H, 6.28; N, 7.20. $C_{20}H_{24}N_2O_6$. Вычислено, %: C, 61.85; H, 6.23; N, 7.21.

5-Бензоил-4-фенил-7-[ди(этоксикарбонил)метил]-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (152i).

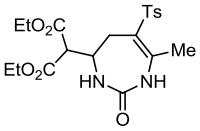


Соединение **152i** (0.612 г, 79%) было получено из пиримидина **150k** (0.663 г, 1.72 ммоль), NaH (0.049 г, 2.05 ммоль) и малонового эфира (0.333 г, 2.08 ммоль) в MeCN (10 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **152a**. Технический продукт очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (23 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 1:2 до 1:4).

Т.пл. 127-129°C (EtOAc-гексан, 2:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.50 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.45-7.50 (2H, м, ArH), 7.26-7.33 (1H, м, ArH), 7.15-7.22 (2H, м, ArH), 7.05-7.15 (6H, м, ArH и $N_{(1)}H$), 4.07-4.23 (2H, м, OCH_2), 4.07 (1H, дддд, ^3J = 8.6, ^3J = 5.8, ^3J = 4.3, ^3J = 3.8 Гц, 7-H), 3.91-4.08 (2H, м, OCH_2), 3.80 (1H, д, ^3J = 8.6 Гц, C<u>H</u>$(COOEt)_2$), 2.95 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 5.8 Гц, 6-H_A), 2.92 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 3.8 Гц, 6-H_B), 1.18 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 1.10 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 197.0 (C=O в Bz), 166.9 (C=O в COOEt), 166.6 (C=O в COOEt), 155.2 (C2), 145.9 (C4), 138.3 (C), 136.2 (C), 131.5 (CH), 129.8 (2CH), 129.4 (CH), 128.8 (2CH), 127.8 (2 × 2CH), 117.1 (C5), 61.4 (OCH_2), 61.2 (OCH_2), 56.3 (<u>C</u>H$(COOEt)_2$), 53.4 (C7), 32.5 (C6), 13.8 (CH_3 в OEt), 13.5 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3269 (ср), 3222 (ушир.ср), 3084 (ср), 3060 (ср) (NH), 1755 (с), 1732 (с)

(C=O в COOEt), 1680 (оч.с) (амид-I), 1610 (ушир.оч.с) (C=O в COPh и C=C), 1577 (ср), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1294 (оч.с), 1179 (с), 1034 (ср) (C-O), 766 (ср), 722 (ср), 698 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.32; H, 5.85; N, 6.14. $C_{25}H_{26}N_2O_6$. Вычислено, %: C, 66.66; H, 5.82; N, 6.22.

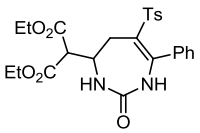
7-Метил-6-тозил-4-[ди(этоксикарбонил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (152j).



К перемешиваемой, охлажденной на ледяной бане суспензии NaH (0.047 г, 1.96 ммоль) в сухом MeCN (2 мл) прикапывают в течение 2 мин раствор малонового эфира (0.323 г, 2.02 ммоль) в сухом MeCN (5 мл). Полученную суспензию перемешивают в течение 10 мин, добавляют 4-мезилоксиметилпиримидина **150l** (0.646 г, 1.73 ммоль) и MeCN (3 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с петролейным эфиром до кристаллизации, добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (2 мл) и полученную суспензию охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **152j (**0.720 г, 95%).

Т.пл. 150-151°C (EtOAc). Спектр ^{1}H *ЯМР*: 8.74 (1H, д, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(1)}H$), 7.60-7.66 (2H, м, ArH), 7.62 (1H, дд, ^3J = 5.9, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(3)}H$), 7.37-7.43 (2H, м, ArH), 3.98-4.20 (4H, м, две OCH_2), 3.86 (1H, дддд, ^3J = 9.8, ^3J = 6.4, ^3J = 5.9, ^3J = 2.2 Гц, 4-H), 3.46 (1H, д, ^3J = 9.8 Гц, CH в $CH(COOEt)_2$), 2.95 (1H, дд, ^2J = 16.0, ^3J = 6.4 Гц, 5-H_B), 2.60 (1H, д.д.кв, ^2J = 16.0, ^3J = 2.2, ^5J = 1.4 Гц, 5-H_A), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.20 (3H, ушир.с, 7-CH_3), 1.17 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 1.16 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C *ЯМР*: 166.8 (C=O в COOEt), 166.3 (C=O в COOEt), 154.5 (C2), 146.3 (C7), 143.3 (C), 139.7 (C), 129.9 (2CH), 126.3 (2CH), 112.0 (C6), 61.5 (OCH_2), 61.3 (OCH_2), 55.2 (CH в $CH(COOEt)_2$), 50.1 (C4), 31.7 (C5), 21.0 (CH_3 в Ts), 19.7 (7-CH_3), 13.8 (CH_3 в COOEt). ИК спектр: 3361 (ср), 3298 (с), 3274 (с), 3223 (с), 3143 (ср), 3109 (с) (NH), 1742 (ср), 1721 (с) (C=O в COOEt), 1690 (с) (амид-I), 1639 (с) (C=C), 1599 (сл), 1494 (сл) ($CC_{аром}$), 1312 (с) (SO_2), 1264 (с), 1185 (с) (C-O), 1150 (с) (SO_2), 813 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 54.53; H, 6.21; N, 6.42. $C_{20}H_{26}N_2O_7S$. Вычислено, %: C, 54.78; H, 5.98; N, 6.39.

7-Фенил-6-тозил-4-[ди(этоксикарбонил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (152k).



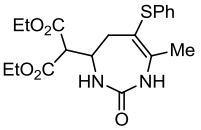
Метод А: Соединение **152k** (0.253 г, 91%) было получено из NaH (0.017 г, 0.71 ммоль), малонового эфира (0.124 г, 0.77 ммоль) и 4-мезилоксиметилпиримидина **150m** (0.243 г, 0.56 ммоль) в MeCN (4 мл) (20°C, 4 ч) согласно методике, описанной для **152j**.

Метод В: Соединение **152k** (0.119 г, 80%) было получено из NaH (0.009 г, 0.38 ммоль), малонового эфира (0.069 г, 0.43 ммоль) и 4-хлорметилпиримидина **148b** (0.112 г, 0.30 ммоль), в MeCN (3.6 мл) (20°C, 4 ч 40 мин) согласно методике, описанной для **152j**.

Т.пл. 163.5-164.5°C (EtOAc). Спектр ^{1}H *ЯМР*: 8.57 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.55 (1H, дд, ^3J = 5.1, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 7.26-7.41 (7H, м, ArH), 7.07-7.13 (2H, м, ArH), 4.05-4.22 (4H, м, две OCH_2), 3.93

(1H, дддд, ^3J = 8.8, ^3J = 7.3, ^3J = 5.1, ^3J = 2.4 Гц, 4-H), 3.73 (1H, д, ^3J = 8.8 Гц, CH в $CH(COOEt)_2$), 3.03 (1H, дд, ^2J = 15.8, ^3J = 7.3 Гц, 5-H_A), 2.77 (1H, дд, ^2J = 15.8, ^3J = 2.4 Гц, 5-H_B), 2.36 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.19 (6H, т, ^3J = 7.1 Гц, две CH_3 в $CH(COOEt)_2$). Спектр ^{13}C ЯМР: 166.7, 166.5 (C=O в $CH(COOEt)_2$), 154.1 (C2), 147.8 (C7), 143.1 (C), 139.1 (C), 135.2 (C), 129.5 (2CH), 129.2 (ушир, 2CH), 129.0 (C), 127.4 (2CH), 126.7 (2CH), 115.1 (C6), 61.6, 61.4 (OCH_2 в $CH(COOEt)_2$), 55.3 (CH в $CH(COOEt)_2$), 50.9 (C4), 31.5 (C5), 21.0 (CH_3 в Ts), 13.84, 13.82 (CH_3 в $CH(COOEt)_2$). ИК спектр: 3249 (с), 3149 (ср), 3112 (с) (NH), 3022 (сл) ($CH_{аром}$), 1756 (с), 1727 (ср) (C=O в COOEt), 1695 (с) (амид-I), 1629 (с) (C=C), 1598 (ср), 1492 (ср) ($CC_{аром}$), 1307 (с) (SO_2), 1242 (ср) (C-O), 1148 (с) (SO_2), 1088 (с) (C-O), 818 (ср), 754 (ср), 691 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.67; H, 5.84; N, 5.57. $C_{25}H_{28}N_2O_7S$. Вычислено, %: C, 59.99; H, 5.64; N, 5.60.

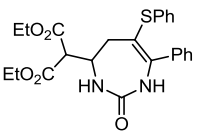
7-Метил-6-фенилтио-4-[ди(этоксикарбонил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (152l).



Соединение **152l** (0.177 г, 90%) было получено из NaH (0.015 г, 0.63 ммоль), малонового эфира (0.108 г, 0.67 ммоль) и пиримидина **150n** (0.165 г, 0.50 ммоль) в ТГФ (6.5 мл) (20°C, 5 ч) согласно методике, описанной для **152j**.

Т.пл. 124-129.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.32 (1H, д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(1)}H$), 7.25-7.34 (2H, м, ArH), 7.21 (1H, дд, ^3J = 5.7, ^4J = 2.1, Гц, $N_{(3)}H$), 7.08-7.19 (3H, м, ArH), 3.94-4.19 (4 H, м, две OCH_2), 3.86 (1H, дддд, ^3J = 9.9, ^3J = 6.1, ^3J = 5.7, ^3J = 2.7 Гц, 4-H), 3.63 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, CH в $CH(COOEt)_2$), 2.64 (1H, д.д.кв, ^2J = 16.1, ^3J = 2.7, ^5J = 1.5 Гц, 5-H_A), 2.55 (1H, ушир.дд, ^2J = 16.1, ^3J = 6.1 Гц, 5-H_B), 2.10 (3H, ушир.с, 7-CH_3), 1.17 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt), 1.11 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 166.8 (C=O в COOEt), 166.5 (C=O в COOEt), 155.9 (C2), 140.7 (C7), 136.4 (C), 129.1 (2CH), 126.5 (2CH), 125.4 (CH), 101.1 (C6), 61.3 (OCH_2), 61.2 (OCH_2), 55.0 (CH в $CH(COOEt)_2$), 50.2 (C4), 38.6 (C5), 20.9 (7-CH_3), 13.72 (CH_3 в COOEt), 13.69 (CH_3 в COOEt). ИК спектр: 3346 (сл), 3304 (с), 3212 (ушир.с), 3104 (пл), 3072 (ср) (NH), 1725 (оч.с) (C=O), 1682 (с) (амид-I), 1649 (с) (C=C), 1579 (сл), 1499 (сл) ($CC_{аром}$), 1258 (оч.с), 1156 (с), 1027 (с) (C-O), 751 (с), 689 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 58.33; H, 6.29; N, 7.25. $C_{19}H_{24}N_2O_5S$. Вычислено, %: C, 58.15; H, 6.16; N, 7.14.

7-Фенил-6-фенилтио-4-[ди(этоксикарбонил)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (152m).

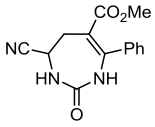


Соединение **152m** (0.222 г, 92%) было получено из NaH (0.016 г, 0.67 ммоль), малонового эфира (0.117 г, 0.73 ммоль) и пиримидина **150o** (0.207 г, 0.53 ммоль) в ТГФ (5 мл) (20°C, 5 ч) согласно методике, описанной для **152j**.

Т.пл. 116.5-118°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.24 (1H, д, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(1)}H$), 7.28-7.39 (7H, м, ArH), 7.14-7.22 (3H, м, ArH), 7.09 (1H, дд, ^3J = 4.6, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(3)}H$), 4.04-4.19 (2H, м, OCH_2), 4.07 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 4.01 (1H, дддд, ^3J = 8.8, ^3J = 7.4, ^3J = 4.6, ^3J = 2.7 Гц, 4-H), 3.76 (1H, д, ^3J = 8.8 Гц, CH в $CH(COOEt)_2$), 2.77 (1H, дд, ^2J = 15.3, ^3J = 7.4 Гц, 5-H_B), 2.66 (1H, дд, ^2J = 15.3, ^3J = 2.7 Гц, 5-H_A), 1.16 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt), 1.12 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в COOEt). Спектр ^{13}C

ЯМР: 166.8 (C=O в COOEt), 166.7 (C=O в COOEt), 155.5 (C2), 143.8 (C7), 137.7 (C), 136.3 (C), 129.2 (2CH), 128.5 (3CH), 127.9 (2CH), 126.7 (2CH), 125.5 (CH), 105.8 (C6), 61.4 (OCH_2), 61.2 (OCH_2), 55.5 (CH в $CH(COOEt)_2$), 52.0 (C4), 37.0 (C5), 13.7 (CH_3 в COOEt). ИК спектр: 3413 (с), 3340 (сл), 3211 (с), 3095 (пл), 3080 (с) (NH), 3032 (сл), 3013 (сл) ($CH_{аром}$), 1728 (оч.с) (C=O), 1679 (оч.с) (амид-I), 1620 (с) (C=C), 1579 (ср), 1494 (ср) ($CC_{аром}$), 1255 (с), 1159 (с), 1038 (с) (C-O), 744 (с), 695 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.42; H, 5.93; N, 6.18. $C_{24}H_{26}N_2O_5S$. Вычислено, %: C, 63.42; H, 5.77; N, 6.16.

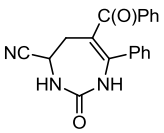
Метил 2-оксо-4-фенил-7-циано-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (153a).



Суспензию пиримидина **150b** (0.786 г, 2.31 ммоль) и тонко измельченного NaCN (0.169 г, 3.46 ммоль) в сухом ДМСО (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляют ледяную H_2O (12 мл). Полученный маслянистый осадок растирают до кристаллизации, суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром и высушивают. Технический продукт (0.604 г) очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (12.55 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 100:1 до 100:2), и получают **153a** (0.545 г, 87%).

Т.пл. 233-234°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.69 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(3)}H$), 7.85 (1H, ушир.д неразрешенного дд, ^3J = 6.0, ^4J = 2.1, $^4J \approx$ 1.1 Гц, $N_{(1)}H$,), 7.34-7.44 (3H, м, ArH), 7.20-7.27 (2H, м, ArH), 4.77 (1H, ддд, ^3J = 6.0, ^3J = 5.3, ^3J = 2.9 Гц, 7-H), 3.28 (3H, с, OCH_3), 3.24 (1H, ддд, ^2J = 15.3, ^3J = 5.3, ^4J = 1.1 Гц, 6-H_A), 2.82 (1H, дд, ^2J = 15.3, ^3J = 2.9 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 168.2 (C=O в COOMe), 154.0 (C2), 148.4 (C4), 137.0 (C), 129.2 (CH), 128.7 (2CH), 127.9 (2CH), 118.9 (CN), 108.1 (C5), 51.1 (OCH_3), 45.5 (C7), 31.5 (C6). ИК спектр: 3278 (с), 3141 (сл), 3106 (ушир.ср) (NH), 3060 (сл), 3023 (сл) ($CH_{аром}$), 2244 (оч.сл) (CN), 1688 (оч.с), 1677 (оч.с) (C=O и амид-I), 1625 (с) (C=C), 1598 (сл), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1299 (с), 1189 (с) (C-O), 763 (с), 698 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.09; H, 4.92; N, 15.23. $C_{14}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: C, 61.99; H, 4.83; N, 15.49.

5-Бензоил-4-фенил-7-циано-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (153b).

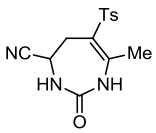


Соединение **153b** (0.701 г, 83%) было получено из пиримидина **150k** (1.033 г, 2.67 ммоль) и NaCN (0.194 г, 3.96 ммоль) в сухом ДМСО (3 мл) (20°C, 3 ч) согласно методике, описанной для **153a**. Технический продукт (0.815 г) очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (24.61 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 100:0 до 100:1).

Т.пл. 190.5-191.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.81 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.87 (1H, ушир.д неразрешенного дд, ^3J = 5.8, ^4J = 2.0, $^4J \approx$ 1.0 Гц, $N_{1)}H$), 7.46-7.51 (2H, м, ArH), 7.19-7.25 (1H, м, ArH), 7.03-7.15 (7H, м, ArH), 4.83 (1H, ддд, ^3J = 5.8, ^3J = 5.0, ^3J = 3.1 Гц, 7-H), 3.34 (1H, ддд, ^2J = 15.0, ^3J = 5.0, ^4J = 1.0 Гц, 6-H_A), 2.97 (1H, дд, ^2J = 15.0, ^3J = 3.1 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 196.8 (C=O в Bz), 154.3 (C2), 147.5 (C4), 138.6 (C), 135.8 (C), 131.1 (CH), 130.1 (2CH), 129.6 (CH), 128.9 (2CH), 127.7 (2CH), 127.4 (2CH), 119.3 (CN), 116.9 (C5), 45.9 (C7), 32.3 (C6). ИК спектр: 3476 (ушир.с), 3261 (ушир.с), 3219 (сл), 3198 (сл), 3102 (ушир.ср) (NH), 2247 (оч.с) (CN), 1693 (с)

(амид-I), 1625 (ср), 1606 (с) (C=O и C=C), 1576 (сл), 1494 (сл) ($CC_{аром}$), 769 (с), 724 (ср), 692 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 71.40; H, 4.71; N, 13.10. $C_{19}H_{15}N_3O_2 \times 0.15H_2O$. Вычислено, %: C, 71.30; H, 4.82; N, 13.13. Результаты элементного анализа не изменялись после продолжительной сушки образца в высоком вакууме (0.1 mmHg) при 56°C над P_2O_5. Соединение **153b** образует сильный сольват с H_2O (данные РСА для монокристалла, ^{1}H ЯМР спектроскопии и элементного анализа).

7-Метил-6-тозил-4-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (153c).

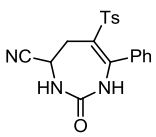


Метод A: Суспензию 4-мезилоксиметилпиримидина **150l** (0.574 г, 1.53 ммоль) и тонко измельченного NaCN (0.083 г, 1.69 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. ДМФА отгоняют в высоком вакууме (при температуре бани не выше 40°C), остаток растирают с эфиром до кристаллизации, осадок отфильтровывают и промывают эфиром. Полученный порошок растирают с H_2O (3 мл), суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **153c** (0.444 г, 95%).

Метод B: Суспензию 4-мезилоксиметилпиримидина **150l** (0.173 г, 0.46 ммоль), тонко измельченного NaCN (0.026 г, 0.53 ммоль) и 18-краун-6 в MeCN (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 5.6 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют H_2O (3 мл) и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, холодным эфиром (2 х 2 мл) высушивают и получают **153c** (0.132 г, 94%). Аналогично соединение **153c** получают из 4-тозилоксиметилпиримидина **149** и NaCN в MeCN (22.5 ч, 20°C) в присутствии 18-краун-6 (30 мол%) с выходом 89%.

Т.пл. 213.5-214°C (разл., MeOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.99 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 8.20 (1H, дд, ^3J = 6.9, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.68-7.74 (2H, м, ArH), 7.37-7.43 (2H, м, ArH), 4.78 (1H, ддд, ^3J = 6.9, ^3J = 5.7, ^3J = 2.5 Гц, 4-H), 3.35 (1H, дд, ^2J = 16.6, ^3J = 5.7 Гц, 5-H_B), 2.76 (1H, д.д.кв, ^2J = 16.6, ^3J = 2.5, ^5J = 1.4 Гц, 5-H_A), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.16 (3H, д, ^5J = 1.4 Гц, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 154.0 (C2), 146.3 (C7), 143.4 (C), 139.7 (C), 129.8 (2CH), 126.4 (2CH), 118.0 (CN), 112.7 (C6), 42.1 (C4), 32.5 (C5), 21.0 (CH_3 в Ts), 19.9 (7-CH_3). ИК спектр (KBr): 3372 (ср), 3280 (с), 3122 (ср) (NH), 3063 (сл), 3011 (сл) ($CH_{аром}$), 2244 (сл) (CN), 1705 (с) (амид-I), 1642 (с) (C=C), 1600 (сл), 1494 (ср) ($CC_{аром}$), 1295 (с), 1142 (с) (SO_2), 815 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 54.93; H, 4.82; N, 13.54. $C_{14}H_{15}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 55.07; H, 4.95; N, 13.76.

6-Тозил-7-фенил-4-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (153d).

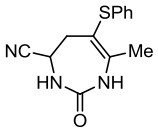


Суспензию 4-мезилоксиметилпиримидина **150m** (0.508 г, 1.16 ммоль) и тонкоизмельченного NaCN (0.074 г, 1.51 ммоль) в сухом ДМФА (1 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч, добавляют ледяную H_2O (10 мл) и растирают полученный маслянистый осадок до кристаллизации. Суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, холодной смесью эфир-петролейный эфир (1:1 v/v, 2 × 3 мл), высушивают и получают **150m** (0.401 г). Технический

продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (16.7 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (60:1), и получают **150m** (0.231 г, 65%).

Т.пл. 224.5-225°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.86 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 8.28 (1H, дд, ^3J = 6.7, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.31-7.37 (1H, м, ArH), 7.18-7.29 (6H, м, ArH), 6.95-7.04 (2H, м, ArH), 4.87 (1H, ддд, ^3J = 6.7, ^3J = 5.7, ^3J = 2.7 Гц, 4-H), 3.47 (1H, дд, ^2J = 16.6, ^3J = 5.7 Гц, 5-H_A), 2.92 (1H, дд, ^2J = 16.6, ^3J = 2.7 Гц, 5-H_B), 2.34 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 153.7 (C2), 147.8 (C7), 143.0 (C), 139.1 (C), 134.8 (C), 129.3 (2CH), 129.2 (2CH), 129.0 (C), 127.4 (2CH), 126.9 (2CH), 118.1 (CN), 115.4 (C6), 42.1 (C4), 32.4 (C5), 21.0 (CH_3). ИК спектр: 3379 (с), 3278 (с), 3155 (ср) (NH), 3049 (сл), 3029 (сл) ($CH_{аром}$), 2240 (оч.сл) (CN), 1688 (с) (амид-I), 1635 (с) (C=C), 1598 (ср), 1492 (ср) ($CC_{аром}$), 1279 (с), 1143 (с) (SO_2), 811 (ср), 758 (ср), 698 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.33; H, 5.00; N, 11.44. $C_{19}H_{17}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 62.11; H, 4.66; N, 11.44.

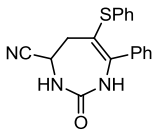
7-Метил-6-фенилтио-4-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (153e).



Соединение **153e** (0.281 г, 55%) было получено из пиримидина **150n** (0.643 г, 1.96 ммоль), NaCN (0.144 г, 2.94 ммоль) и 18-краун-6 (0.050 г, 0.19 ммоль) в сухом MeCN (41 мл) (кипячение, 5 ч) согласно методике, описанной для **153f**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (16 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 33:67 до 0:100) .

Т.пл. 204.5-205.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.68 (1H, д, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(1)}H$), 7.83 (1H, ддд, ^3J = 7.0, ^4J = 2.2, ^4J = 0.8 Гц, $N_{(3)}H$), 7.27-7.35 (2H, м, ArH), 7.13-7.23 (3H, м, ArH), 4.63 (1H, ддд, ^3J = 7.0, ^3J = 3.3, ^3J = 4.8 Гц, 4-H), 2.90 (1H, д.д.кв, ^2J = 16.7, ^3J = 3.3, ^5J = 1.7 Гц, 5-H_A), 2.58 (1 H, д.д.д.кв, ^2J = 16.7, ^3J = 4.8, ^4J = 0.8, ^5J = 0.7 Гц, 5-H_B), 2.14 (3H, дд, ^5J = 1.7, ^5J = 0.7 Гц, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.6 (C2), 141.1 (C7), 136.1 (C), 129.2 (2CH), 126.3 (2CH), 125.5 (CH), 118.6 (CN), 101.0 (C6), 41.9 (C4), 38.9 (C5), 21.3 (7-CH_3). ИК спектр: 3376 (с), 3245 (с), 3144 (ушир.с) (NH), 3073 (сл) ($CH_{аром}$), 2243 (сл) (C≡N), 1690 (оч.с) (амид-I), 1634 (с) (C=C), 1580 (ср), 1508 (сл) ($CC_{аром}$), 737 (с), 692 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 60.17; H, 5.19; N, 16.32. $C_{13}H_{13}N_3OS$. Вычислено, %: C, 60.21; H, 5.05; N, 16.20.

7-Фенил-6-фенилтио-4-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (153f).

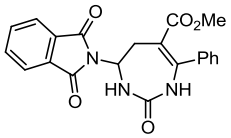


Суспензию пиримидина **150o** (0.571 г, 1.46 ммоль), тонкоизмельченного NaCN (0.107 г, 2.18 ммоль) и 18-краун-6 (0.051 г, 0.19 ммоль) в сухом MeCN (45 мл) кипятят при перемешивании в течение 4 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с H_2O (5 мл) и петролейным эфиром (5 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (15 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 50:50 до 0:100), и получают **153f** (0.296 г, 63%).

Т.пл. 228-229°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.61 (1H, д, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(1)}H$), 7.87 (1H, ддд, ^3J = 6.6, ^4J = 2.2, ^4J = 0.8 Гц, $N_{(3)}H$), 7.15-7.38 (10H, м, ArH), 4.73 (1H, ддд, ^3J = 6.6, ^3J = 5.0, ^3J = 3.3 Гц,

4-H), 3.02 (1H, дд, ^2J = 16.3, ^3J = 3.3 Гц, 5-H_A), 2.71 (1H, ддд, ^2J = 16.3, ^3J = 5.0, ^4J = 0.8 Гц, 5-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 154.9 (C2), 144.1 (C7), 138.0 (C), 136.4 (C), 129.3 (2CH), 128.5 (CH), 128.3 (2CH), 128.0 (2CH), 126.5 (2CH), 125.5 (CH), 118.5 (CN), 104.6 (C6), 43.0 (C4), 37.7 (C5). ИК спектр: 3235 (с), 3220 (пл), 3081 (с) (NH), 3056 (сл) ($CH_{аром}$), 2242 (сл) (CN), 1688 (оч.с) (амид-I), 1626 (ср) (C=C), 769 (с), 749 (с), 701 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.92; H, 4.98; N, 13.22. $C_{18}H_{15}N_3OS$. Вычислено, %: C, 67.27; H, 4.70; N, 13.07.

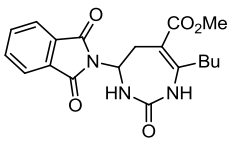
Метил 2-оксо-4-фенил-7-фталимидо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (155a).



Суспензию пиримидина **150b** (0.424 г, 1.25 ммоль) и фталимида калия (0.301 г, 1.63 ммоль) в MeCN (10 мл) кипятят при перемешивании в течение 30 мин, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с H_2O (3 мл) до кристаллизации. Суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **155a** (0.464 г, 95%) в виде светло-желтого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 222-222.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.72 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.83-7.93 (4H, м, $C_6H_4(CO)_2N$), 7.27-7.46 (6H, м, Ph и $N_{(1)}H$), 5.43 (1H, ддд, ^3J = 10.8, ^3J = 3.3, ^3J = 1.4 Гц, 7-H), 3.49 (1H, дд, ^2J = 13.6, ^3J = 10.8 Гц, 6-H_A), 3.27 (3H, с, OCH_3), 3.07 (1H, ддд, ^2J = 13.6, ^3J = 3.3, ^4J = 1.5 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 167.7 (C=O в COOMe), 167.0 [$N(C=O)_2$], 154.6 (C2), 149.6 (C4), 136.4 (C), 134.6 (2CH), 131.5 (2C), 129.4 (CH), 129.1 (2CH), 127.7 (2CH), 123.1 (2CH), 108.4 (C5), 61.9 (C7), 51.0 (OCH_3), 30.8 (C6). ИК спектр: 3234 (ушир.с), 3172 (ушир.ср), 3121 (пл), 3104 (сл), 3085 (ушир.ср), 3062 (сл) (NH), 1780 (с) (амид-I во фталимидном фрагменте), 1723 (оч.с) (амид-I во фталимидном фрагменте и C=O в COOMe), 1678 (ушир.с) (амид-I во фрагменте мочевины), 1618 (с) (C=C), 1574 (сл), 1562 (сл), 1543 (сл), 1510 (сл) ($CC_{аром}$), 1284 (с), 1129 (с) (C-O), 766 (с), 720 (с), 694 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.14; H, 4.48; N, 10.42. $C_{21}H_{17}N_3O_5$. Вычислено, %: C, 64.45; H, 4.38; N, 10.74.

Метил 4-бутил-2-оксо-7-фталимидо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (155b).

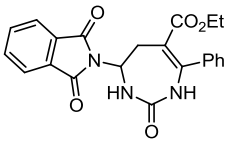


Суспензию пиримидина **150c** (0.493 г, 1.54 ммоль) и фталимида калия (0.371 г, 2.00 ммоль) в сухом ДМСО (3.5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляют ледяную H_2O (12 мл). Полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **155b** (0.516 г, 90%).

Т.пл. 173-174°C (EtOH) (полностью прозрачный расплав при 181°C). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.55 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.78-7.91 (4H, м, $C_6H_4(CO)_2N$), 7.27 (1H, ушир.ддд, ^4J = 2.0, ^4J = 1.6, ^3J = 1.1 Гц, $N_{(1)}H$), 5.32 (1H, ддд, ^3J = 10.8, ^3J = 3.1, ^3J = 1.1 Гц, 7-H), 3.59 (3H, с, OCH_3), 3.32 (1H, дд, ^2J = 13.8, ^3J = 10.8 Гц, 6-H_A), 2.92 (1H, ддд, ^2J = 13.8, ^3J = 3.1, ^4J = 1.6 Гц, H_B-6), 2.80-2.89 (1H, м, H_A в $C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_3$), 2.29-2.38 (1H, м, H_B в $C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_3$), 1.23-1.57 (4H, м, $CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$), 0.89

(3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 166.93 ($N(C=O)_2$), 166.85 (C=O в COOMe), 154.7 (C2), 154.2 (C4), 134.5 (2CH), 131.5 (2C), 123.1 (2CH), 106.7 (C5), 61.5 (C7), 51.2 (OCH_3), 32.1 (C6), 30.4 ($\underline{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30.0 ($CH_2\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 21.9 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_3$), 13.8 ($CH_3$ в Bu). ИК спектр: 3333 (ушир.с), 3232 (ср), 3186 (ушир.ср), 3098 (ушир.с) (NH), 1779 (с) (амид-I во фталимидном фрагменте), 1722 (оч.с), 1709 (с) (амид-I во фталимидном фрагменте и C=O в COOMe), 1689 (ушир.с) (амид-I во фрагменте мочевины), 1633 (с) (C=C), 1506 (с) (амид-II во фрагменте мочевины), 1278 (с), 1124 (с), 1088 (с) (C-O), 720 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.41; H, 5.70; N, 11.28. $C_{19}H_{21}N_3O_5$. Вычислено, %: C, 61.45; H, 5.70; N, 11.31.

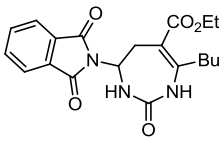
Этил 2-оксо-4-фенил-7-фталимидо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (155c).



Соединение **155c** (0.464 г, 95%, светло-желтый порошок) было получено из пиримидина **150f** (0.346 г, 0.98 ммоль) и фталимида калия (0.235 г, 1.27 ммоль) в MeCN (8 мл) (1 ч, кипячение) согласно методике, описанной для **155a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 213-215°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.78 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.83-7.93 (4H, м, $C_6H_4(CO)_2N$), 7.27-7.47 (6H, м, ArH и $N_{(1)}H$), 5.42 (1H, ддд, ^3J = 10.6, ^3J = 3.2, ^3J = 1.5 Гц, 7-H), 3.70 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 3.46 (1H, дд, ^2J = 13.5, ^3J = 10.6 Гц, 6-H_A), 3.06 (1H, ддд, ^2J = 13.5, ^3J = 3.2, ^4J = 1.4 Гц, 6-H_B), 0.65 (3H, т, ^3J = 7.1 м Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 167.5 (C=O в COOEt), 167.1 ($N(C=O)_2$), 154.6 (C2), 149.6 (C4), 136.7 (C), 134.6 (2CH), 131.5 (2C), 129.4 (CH), 129.2 (2CH), 127.8 (2CH), 123.2 (2CH), 108.6 (C5), 62.0 (C7), 59.6 (OCH_2), 30.8 (C6), 13.3 (CH_3). ИК спектр: 3253 (ушир.с), 3182 (ушир.сл), 3135 (ушир.ср), 3126 (ушир.ср), 3109 (ушир.ср) (NH), 1773 (ср) (амид-I во фталимидном фрагменте), 1720 (оч.с) (амид-I во фталимидном фрагменте и C=O в COOEt), 1685 (ушир.с) (амид-I во фрагменте мочевины), 1626 (с) (C=C), 1578 (сл), 1562 (сл), 1543 (сл), 1499 (сл) ($CC_{аром}$), 1283 (с), 1129 (с) (C-O), 766 (ср), 720 (с), 697 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.87; H, 4.66; N, 10.16. $C_{22}H_{19}N_3O_5$. Вычислено, %: C, 65.18; H, 4.72; N, 10.37.

Этил 4-бутил-2-оксо-7-фталимидо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (155d).

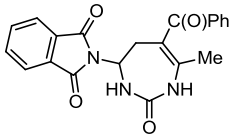


Соединение **155d** (0.421 г, 84%) было получено из пиримидина **150g** (0.433 г, 1.29 ммоль) и фталимида калия (0.311 г, 1.68 ммоль) в сухом ДМСО (4 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **155b**.

Т.пл. 177.5-178°C (MeCN) (полностью прозрачный расплав при 183°C). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.53 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.77-7.91 (4H, м, $C_6H_4(CO)_2N$), 7.29 (1H, ушир.ддд, ^4J = 1.9, ^3J = 1.5, ^4J = 1.5 Гц, $N_{(1)}H$), 5.33 (1H, ддд, ^3J = 10.5, ^3J = 3.0, ^3J = 1.5 Гц, 7-H), 4.03 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 3.30 (1H, дд, ^2J = 13.8, ^3J = 10.5 Гц, 6-H_A), 2.90 (1H, ддд, ^2J = 13.8, ^3J = 3.0, ^4J = 1.5 Гц, 6-H_B), 2.74-2.84 (1H, м, H_A в $C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_3$), 2.32-2.41 (1H, м, H_B в $C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_3$), 1.22-1.59 (4H, м, $CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.11 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.89 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 166.9 ($N(C=O)_2$), 166.5 (C=O в COOEt), 154.7 (C2), 153.8 (C4), 134.5 (2CH), 131.5 (2C), 123.1 (2CH), 106.9 (C5), 61.7 (C7), 59.7 (OCH_2), 32.3 (C6), 30.4 ($\underline{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30.1 ($CH_2\underline{C}H_2CH_2CH_3$),

22.0 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.0 ($CH_3$ в OEt), 13.8 (CH_3 в Bu). ИК спектр: 3297 (ушир.с), 3228 (ушир.с), 3107 (ушир.с) (NH), 1778 (с) (амид-I во фталимидном фрагменте), 1725 (с), 1715 (оч.с) (амид-I во фталимидном фрагменте и C=O в COOEt), 1677 (с), 1666 (с), 1658 (с) (амид-I во фрагменте мочевины), 1630 (ушир.с) (C=C), 1511 (ср) ($CC_{аром}$), 1275 (с), 1122 (с) (C-O), 724 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 62.04; H, 5.86; N, 10.77. $C_{20}H_{23}N_3O_5$. Вычислено, %: C, 62.33; H, 6.02; N, 10.90.

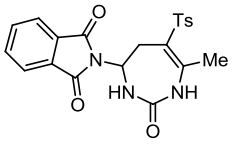
5-Бензоил-4-метил-7-фталимидо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (155e).



Соединение **155e** (0.488 г, 92%) было получено из пиримидина **150j** (0.461 г, 1.42 ммоль) и фталимида калия (0.345 г, 1.86 ммоль) в сухом ДМСО (3 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **155b**.

Т.пл. 234°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.66 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.81-7.90 (4H, м, $C_6H_4(CO)_2N$), 7.42-7.67 (6H, м, Ph и $N_{(1)}H$), 5.41 (1H, ддд, ^3J = 10.3, ^3J = 2.8, ^3J = 1.6 Гц, 7-H), 3.43 (1H, д.д.кв, ^2J = 14.0, ^3J = 10.3, ^5J = 1.2 Гц, 6-H_A), 2.89 (1H, ддд, ^2J = 14.0, ^3J = 2.8, ^4J = 1.5 Гц, 6-H_B), 1.69 (3H, неразрешенный д, $^5J \approx$ 1.2 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 196.3 (C=O в Bz), 167.0 [$N(C=O)_2$], 154.4 (C2), 145.8 (C4), 139.3 (C), 134.5 (2CH), 132.2 (CH), 131.5 (2C), 128.7 (2CH), 128.5 (2CH), 123.1 (2CH), 115.6 (C5), 61.1 (C7), 32.0 (C6), 20.9 (CH_3). ИК спектр: 3264 (пл), 3233 (ушир.с), 3102 (ушир.с) (NH), 1777 (ср), 1723 (оч.с), 1713 (с) (амид-I во фталимидном фрагменте), 1685 (с) (амид-I во фрагменте мочевины), 1645 (ср), 1614 (с), 1592 (с) (C=O в Bz и C=C), 1579 (ср), 1521 (ср) ($CC_{аром}$), 723 (с), 702 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.96; H, 4.58; N, 11.12. $C_{21}H_{17}N_3O_4$. Вычислено, %: C, 67.19; H, 4.56; N 11.19.

7-Метил-6-тозил-4-фталимидо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (155f).

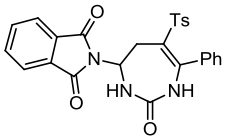


Метод А: Соединение **155f** (0.369 г, 93%) было получено из 4-мезилоксиметилпиримидина **150l** (0.350 г, 0.93 ммоль) и фталимида калия (0.253 г, 1.37 ммоль) в MeCN (5 мл) (кипячение, 15 мин) согласно методике, описанной для **155g**.

Метод В: Соединение **155f** (0.065 г, 84%) было получено из 4-хлорметилпиримидина **148a** (0.057 г, 0.18 ммоль) и фталимида калия (0.051 г, 0.28 ммоль) в MeCN (1 мл) (кипячение, 50 мин) согласно методике, описанной для **155g**.

Т.пл. 240.5°C (разл., ДМФА-EtOH, 1:2 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.88 (1H, д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.80-7.88 (4H, м, ArH), 7.59-7.65 (2H, м, ArH), 7.53 (1H, дд, ^3J = 2.7, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 7.24-7.30 (2H, м, ArH), 5.27 (1H, ддд, ^3J = 9.1, ^3J = 2.7, ^3J = 2.5 Гц, 4-H), 3.23 (1H, дд, ^2J = 15.0, ^3J = 9.1 Гц, 5-H_A), 2.92 (1H, дд, ^2J = 15.0, ^3J = 2.5 Гц, 5-H_B), 2.29 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.28 (3H, с, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 166.9 (C=O во фталимидном фрагменте), 153.8 (C2), 148.7 (C7), 143.6 (C), 139.1 (C), 134.6 (2CH), 131.4 (2CH), 129.9 (2CH), 126.4 (2CH), 123.1 (2CH), 114.2 (C6), 61.1 (C4), 30.9 (C5), 21.1 (CH_3 в Ts), 19.2 (7-CH_3). ИК спектр: 3380 (с), 3362 (с), 3241 (с), 3123 (с), 3108 (с) (NH), 3063 (сл) ($CH_{аром}$), 1774 (ср), 1717 (с) (амид-I во фталимидном фрагменте), 1680 (с) (амид-I в диазепиновом фрагменте), 1633 (с) (C=C), 1598 (сл) ($CC_{аром}$), 1316 (с), 1144 (с) (SO_2), 812 (ср), 723 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.45; H, 4.81; N, 10.17. $C_{21}H_{19}N_3O_5S$. Вычислено, %: C, 59.28; H, 4.50; N, 9.88.

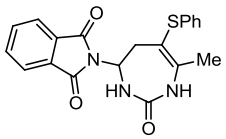
6-Тозил-7-фенил-4-фталимидо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (155g).



Суспензию 4-мезилоксиметилпиримидина **150m** (0.514 г, 1.18 ммоль) и фталимида калия (0.320 г, 1.73 ммоль) в MeCN (10 мл) кипятят при перемешивании в течение 15 мин. Растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют H_2O (5 мл) и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **155g** (0.528 г, 92%).

Т.пл. 250.5°C (разл., ДМФА-EtOH, 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.92 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.83-7.92 (4H, м, ArH), 7.53 (1H, ддд, ^4J = ^3J = 1.9, ^4J = 1.1 Гц, $N_{(3)}H$), 7.34-7.48 (5H, м, ArH), 7.22-7.29 (4H, м, ArH), 5.28 (1H, ддд, ^3J = 9.9, ^3J = 3.2, ^3J = 1.9 Гц, 4-H), 3.48 (1H, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 9.9 Гц, 5-H_A), 3.09 (1H, ддд, ^2J = 14.6, ^3J = 3.2, ^3J = 1.1 Гц, 5-H_B), 2.31 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 166.9 (C=O во фталимидном фрагменте), 153.7 (C2), 149.4 (C7), 143.5 (C), 138.4 (C), 134.9 (C), 134.6 (2CH), 131.5 (2CH), 129.7 (2 × 2CH + C), 127.5 (2CH), 127.0 (2CH), 123.2 (2CH), 116.6 (C6), 61.5 (C4), 30.7 (C5), 21.1 (CH_3). ИК спектр: 3316 (с), 3216 (ср), 3178 (ср), 3126 (ср), 3095 (ср) (NH), 3074 (сл), 3062 (сл) ($CH_{аром}$), 1778 (ср), 1724 (оч.с) (амид-I во фталимидном фрагменте), 1688 (с) (амид-I в диазепиновом фрагменте), 1625 (с) (C=C), 1596 (ср), 1505 (ср), 1494 (сл) ($CC_{аром}$), 1321 (с) (SO_2), 1146 (с) (SO_2), 810 (с), 772 (ср), 725 (с), 696 (с) ($CH_{аром}$). Вычислено, %: $C_{26}H_{21}N_3O_5S$: C, 64.05; H, 4.34; N, 8.62. Найдено, %: C, 64.12; H, 4.52; N, 8.61.

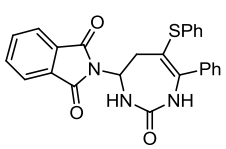
7-Метил-6-фенилтио-4-фталимидо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (155h).



Соединение **155h** (0.570 г, 96%) было получено из пиримидина **150n** (0.515 г, 1.57 ммоль) и фталимида калия (0.430 г, 2.32 ммоль) в MeCN (14 мл) (кипячение, 1 ч 40 мин) согласно методике, описанной для **155g**.

Т.пл. 195.5-196.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.49 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.79-7.87 (4 H, м, ArH фталимидного фрагмента), 7.25-7.32 (2H, м, ArH), 7.24 (1H, ушир.ддд, ^4J = 2.0, ^3J = 1.3, ^4J ~ 1.2 Гц, $N_{(3)}H$), 7.11-7.19 (3H, м, ArH), 5.40 (1H, ддд, ^3J =10.5, ^3J = 2.7, ^3J = 1.3 Гц, 4-H), 3.57 (1 H, д.д.кв, ^2J = 14.3, ^3J =10.5, ^5J = 1.2 Гц, 5-H_A), 2.47-2.55 (1H, м, 5-H_B), 2.08 (3H, ушир.д, ^5J = 1.2 Гц, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 166.9 (2C=O фталимидного фрагмента), 154.5 (C2), 142.8 (C7), 135.8 (C), 134.4 (2CH фталимидного фрагмента), 131.5 (2C фталимидного фрагмента), 129.2 (2CH), 126.9 (2CH), 125.7 (CH), 123.0 (2CH фталимидного фрагмента), 104.8 (C6), 61.0 (C4), 36.8 (C5), 19.7 (7-CH_3). ИК спектр: 3230 (ушир.с), 3099 (ушир.с), 3071 (пл) (NH), 1778 (ср), 1719 (оч.с) (амид-I фталимидного фрагмента), 1678 (с) (амид-I), 1638 (с) (C=C), 1580 (ср) ($CC_{аром}$), 745 (ср), 718 (с), 691 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.10; H, 4.70; N, 11.00. $C_{20}H_{17}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 63.31; H, 4.52; N, 11.07.

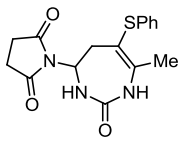
7-Фенил-6-фенилтио-4-фталимидо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (155i).



Соединение **155i** (0.566 г, 96%) было получено из пиримидина **150o** (0.520 г, 1.33 ммоль) и фталимида калия (0.370 г, 2.00 ммоль) в MeCN (12 мл) (кипячение, 35 мин) согласно методике, описанной для **155g**.

Т.пл. 229.5°C (разл., ДМФА-EtOH, 1:2 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.58 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.79-7.89 (4H, м, ArH фталимидного фрагмента), 7.16-7.46 (11 H, м, ArH и $N_{(3)}H$), 5.47 (1H, ддд, ^3J = 10.9, ^3J = 3.1, ^3J = 1.0 Гц, 4-H), 3.77 (1 H, дд, ^2J = 13.7, ^3J = 10.9 Гц, 5-H_A), 2.60 (1H, ддд, ^2J = 13.7, ^3J = 3.1, ^4J = 1.5 Гц, 5-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 167.0 (2C=O фталимидного фрагмента), 154.8 (C2), 145.0 (C7), 136.3 (C), 135.9 (C), 134.4 (2CH фталимидного фрагмента), 131.5 (2C фталимидного фрагмента), 129.4 (2CH), 129.0 (CH), 128.9 (2CH), 127.9 (2CH), 126.9 (2CH), 125.8 (CH), 123.0 (2CH фталимидного фрагмента), 107.9 (C6), 61.6 (C4), 35.9 (C5). ИК спектр: 3228 (ушир.с), 3180 (сл), 3127 (сл), 3096 (пл), 3082 (ср), 3055 (ср) (NH), 3024 (сл) ($CH_{аром}$), 1776 (ср), 1724 (оч.с) (амид-I во фталимидном фрагменте), 1686 (оч.с) (амид-I), 1628 (ср) (C=C), 1581 (ср), 1493 (ср) ($CC_{аром}$), 738 (с), 718 (с), 694 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 67.89; H, 4.73; N, 9.64. $C_{25}H_{19}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 68.01; H, 4.34; N 9.52.

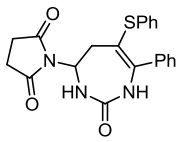
7-Метил-4-сукцинимидо-6-фенилтио-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (156a).



Соединение **156a** (0.248 г, 93%) было получено из пиримидина **150n** (0.264 г, 0.80 ммоль) сукцинимида (0.119 г, 1.20 ммоль) и NaH (0.029 г, 1.21 ммоль) в ТГФ (4.8 мл) (кипячение, 3 ч 45 мин) согласно методике, описанной для **156b**.

Т.пл. 221.5-222°C (разл., EtOH-ДМФА, 18:5 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.42 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.28-7.36 (2H, м, ArH), 7.13-7.21 (3H, м, ArH), 7.01 (1H, ддд, ^4J = 2.0, ^4J = 1.6, ^3J = 1.0 Гц, $N_{(3)}H$), 5.20 (1H, ддд, ^3J = 10.7, ^3J = 2.6, ^3J = 1.0 Гц, 4-H), 3.57 (1H, д.д.кв, ^2J = 14.3, ^3J = 10.7, ^5J = 1.3 Гц, 5-H_A), 2.48 (4H, с, CH_2CH_2 сукцинимидного фрагмента), 2.24 (1H, ддд, ^2J = 14.3, ^3J = 2.6, ^4J = 1.6 Гц, 5-H_B), 2.05 (3H, д, ^5J = 1.3 Гц, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 176.7 (2C=O сукцинимидного фрагмента), 154.5 (C2), 142.4 (C7), 135.8 (C), 129.3 (2CH), 126.7 (2CH), 125.6 (CH), 104.6 (C6), 60.8 (C4), 36.0 (C5), 27.9 (CH_2CH_2 сукцинимидного фрагмента), 19.7 (7-CH_3). ИК спектр: 3244 (с), 3148 (сл), 3101 (ср) (NH), 3071 (сл) ($CH_{аром}$), 1773 (ср), 1708 (оч.с) (амид-I сукцинимидного фрагмента), 1694 (с) (амид-I), 1651 (с) (C=C), 1582 (ср), 1499 (ср) ($CC_{аром}$), 741 (с), 700 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 57.71; H, 5.16; N, 12.63. $C_{16}H_{17}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 57.99; H, 5.17; N, 12.68.

4-Сукцинимидо-7-фенил-6-фенилтио-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (156b).

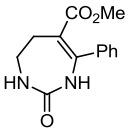


Суспензию NaH (0.029 г, 1.21 ммоль) и сукцинимида (0.120 г, 1.21 ммоль) в сухом ТГФ (5.5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, добавляют пиримидин **150o** (0.317 г, 0.81 ммоль) и ТГФ (4.5 мл) и кипятят при перемешивании в течение 4 ч. Растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют H_2O (3 мл) и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **156b** (0.294 г, 92%).

Т.пл. 231°C (разл., ДМФА-EtOH, 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.50 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.31-7.43 (7H, м, ArH), 7.17-7.29 (3H, м, ArH), 7.03 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 5.28 (1H, ддд, ^3J = 11.1, ^3J = 3.0, ^3J = 0.8 Гц, 4-H), 3.74 (1H, дд, ^2J = 13.7, ^3J = 11.1 Гц, 5-H_A), 2.51 (4H, с, CH_2CH_2 сукцинимидного фрагмента), 2.33 (1H, ддд, ^2J = 13.7, ^3J = 3.0, ^4J = 1.5 Гц, 5-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 176.8 (2C=O

сукцинимидного фрагмента), 154.9 (C2), 144.8 (C7), 136.3 (C), 136.0 (C), 129.5 (2CH), 129.0 (CH), 128.8 (2CH), 127.9 (2CH), 126.6 (2CH), 125.7 (CH), 107.7 (C6), 61.5 (C4), 35.0 (C5), 27.9 (CH_2CH_2 сукцинимидного фрагмента). ИК спектр: 3248 (с), 3144 (ср), 3124 (ср) (NH), 3066 (сл), 3053 (сл) ($CH_{аром}$), 1772 (ср), 1705 (оч.с) (амид-I сукцинимидного фрагмента), 1694 (пл) (амид-I), 1645 (ср) (C=C), 1580 (ср), 1494 (ср) ($CC_{аром}$), 769 (ср), 741 (ср), 705 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.93; H, 4.94; N, 10.54. $C_{21}H_{19}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 64.11; H, 4.87; N, 10.68.

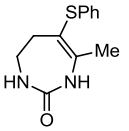
Метил 2-оксо-4-фенил-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (157a).



Суспензию пиримидина **150b** (0.615 г, 1.81 ммоль) и тонко измельченного $NaBH_4$ (0.103 г, 2.71 ммоль) в ТГФ (12 мл) кипятят при перемешивании в течение 2 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растворяют в $CHCl_3$ (15 мл), полученный раствор промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), H_2O (3 × 10 мл), насыщенным водным раствором NaCl (3 × 10 мл). Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (20.01 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 100:0 до 100:1), и получают **157a** (0.190 г, 43%).

Т.пл. 141.5-143°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.76 (1H, ушир.д, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(3)}H$), 7.30-7.38 (3H, м, ArH), 7.31 (1H, ушир.дт, ^3J = 4.6, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(1)}H$, сигналы частично перекрываются с сигналами ароматических протонов), 7.18-7.24 (2H, м, ArH), 3.23-3.28 (2H, м, 7-H), 3.21 (3H, с, OCH_3), 2.64-2.68 (2H, м, 6-H). Спектр ^{13}C ЯМР: 169.0 (C=O в COOMe), 156.6 (C2), 145.7 (C4), 138.8 (C), 128.5 (CH), 128.2 (2CH), 127.7 (2CH), 109.7 (C5), 50.7 (OCH_3), 41.3 (C7), 30.8 (C6). ИК спектр: 3225 (ушир.с), 3099 (ушир.с) (NH), 1725 (с) (C=O), 1694 (оч.с) (амид-I), 1641 (с) (C=C), 1601 (сл) ($CC_{аром}$), 1510 (с) (амид-II), 1494 (ср) ($CC_{аром}$), 1292 (оч.с), 1155 (с), 1092 (с) (C-O), 763 (с), 695 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.30; H, 5.78; N, 11.33. $C_{13}H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38.

7-Метил-6-фенилтио-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (157b).

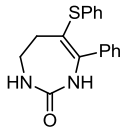


Соединение **157b** (0.315 г, 66%) было получено из мезилоксипиримидина **150n** (0.664 г, 2.02 ммоль) и $NaBH_4$ (0.084 г, 2.22 ммоль) в ТГФ (10 мл) (кипячение, 1 ч 50 мин) согласно методике, описанной для **157c**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (12 г), элюируя $CHCl_3$.

Т.пл. 142-143.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.05 (1H, д, ^4J = 2.3 Гц, $N_{(1)}H$), 7.26-7.34 (2H, м, ArH), 7.22 (1H, дт, ^3J = 4.9, ^4J = 2.3 Гц, $N_{(3)}H$), 7.08-7.16 (3H, м, ArH), 3.14-3.20 (2H, м, 4-H), 2.38-2.44 (2H, м, 5-H), 2.08 (3H, т, ^5J = 1.3 Гц, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 158.1 (C2), 140.5 (C7), 136.9 (C), 129.2 (2CH), 125.9 (2CH), 125.0 (CH), 102.7 (C6), 40.2 (C4), 37.5 (C5), 21.6 (7-CH_3).

ИК спектр: 3360 (сл), 3270 (с), 3144 (ср), 3115 (пл) (NH), 3078 (сл), 3069 (сл), 3059 (сл), 3024 (сл), 3016 (сл) ($CH_{аром}$), 1699 (оч.с) (амид-I), 1647 (с) (C=C), 1583 (ср), 1507 (ср) ($CC_{аром}$), 728 (с), 686 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.52; H, 5.94; N, 12.02. $C_{12}H_{14}N_2OS$. Вычислено, %: C, 61.51; H, 6.02; N, 11.96.

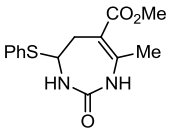
7-Фенил-6-фенилтио-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (157c).



Суспензию пиримидина **150o** (0.589 г, 1.51 ммоль) и тонко измельченного $NaBH_4$ (0.062 г, 1.64 ммоль) в сухом ТГФ (11 мл) кипятят при перемешивании в течение 4 ч 10 мин. Растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 мл) и петролейным эфиром (3 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (13 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 67:33 до 0:100), и получают **157c** (0.322 г, 72%).

Т.пл. 163-164.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H *ЯМР*: 7.78 (1H, д, ^4J = 2.3 Гц, $N_{(1)}H$), 7.23-7.37 (8H, м, ArH и $N_{(3)}H$), 7.10-7.19 (3H, м, ArH), 3.25-3.33 (2H, м, 4-H), 2.50-2.56 (2H, м, 5-H). Спектр ^{13}C *ЯМР*: 157.5 (C2), 143.6 (C7), 139.1 (C), 136.9 (C), 129.2 (2CH), 128.3 (2CH), 128.1 (CH), 127.8 (2CH), 126.4 (2CH), 125.1 (CH), 106.4 (C6), 40.9 (C4), 36.3 (C5). ИК спектр: 3212 (пл), 3204 (с), 3088 (пл), 3069 (с) (NH), 3021 (сл) ($CH_{аром}$), 1689 (оч.с) (амид-I), 1627 (с) (C=C), 1597 (сл), 1580 (сл) ($CC_{аром}$), 748 (ср), 736 (ср), 698 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 68.95; H, 5.66; N, 9.56. $C_{17}H_{16}N_2OS$. Вычислено, %: C, 68.89; H, 5.44; N 9.45.

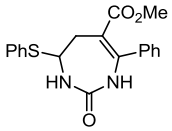
Метил 4-метил-2-оксо-7-фенилтио-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (158a).



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии (0.024 г, 1.01 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) добавляют раствор тиофенола (0.112 г, 1.02 ммоль) в ТГФ (2 мл) в течение 2 мин. Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляют пиримидин **150a** (0.256 г, 0.92 ммоль) и ТГФ (2 мл). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. Маслянистый остаток растирают при охлаждении с петролейным эфиром (2 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 мл) до кристаллизации. Суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **158a** (0.249 г, 93%).

Т.пл. 171-173.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.60 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 8.04 (1H, ушир.д неразрешенного дд, ^3J = 6.1, ^4J = 2.0, $^4J \approx 0.9$ Гц, $N_{(1)}H$), 7.24-7.45 (5H, м, ArH), 5.00 (1H, ддд, ^3J = 6.1, ^3J = 6.1, ^3J = 2.0 Гц, 7-H), 3.57 (3H, с, OCH_3), 3.21 (1H, ддд, ^2J = 15.1, ^3J = 6.1, ^4J = 0.9 Гц, 6-H_A), 2.68 (1H, д.д.кв, ^2J = 15.1, ^3J = 2.0, ^5J = 1.3 Гц, 6-H_B), 2.19 (3H, д, ^5J = 1.3 Гц, 4-CH_3). Спектр ^{13}C *ЯМР*: 167.9 (C=O в COOMe), 154.1 (C2), 147.6 (C4), 133.9 (C), 131.7 (2CH), 128.9 (2CH), 127.1 (CH), 104.6 (C5), 61.2 (C7), 51.1 (OCH_3), 34.0 (C6), 20.7 (4-CH_3). ИК спектр: 3348 (с), 3218 (ушир.ср), 3089 (ушир.с) (NH), 1695 (с) (C=O), 1670 (с) (амид-I), 1621 (с) (C=C), 1580 (сл), 1510 (сл) ($CC_{аром}$), 1271 (с), 1156 (с), 1090 (с) (C-O), 736 (с), 688 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 57.60; H, 5.74; N, 9.76. $C_{14}H_{16}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 57.52; H, 5.52; N, 9.58.

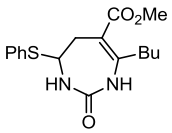
Метил 2-оксо-4-фенил-7-фенилтио-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (158b).



Соединение **158b** (0.146 г, 94%) было получено из пиримидина **150b** (0.150 г, 0.44 ммоль), NaH (0.012 г, 0.51 ммоль) и тиофенола (0.061 г, 0.55 ммоль) в ТГФ (5 мл) (20°C, 2.5 ч) согласно методике, описанной для **158a**.

Т.пл. 144.5-146°C (EtOAc). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.42 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(3)}H$), 7.91 (1H, ушир.ддд, ^3J = 5.5, ^4J = 2.1, ^4J = 0.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.19-7.49 (10H, м, ArH), 5.07 (1H, ддд, ^3J = 6.2, ^3J = 5.5, ^3J = 2.4 Гц, 7-H), 3.26 (3H, с, OCH_3), 3.14 (1H, ддд, ^2J = 14.7, ^3J = 6.2, ^4J = 0.9 Гц, 6-H_A), 2.93 (1H, дд, ^2J = 14.7, ^3J = 2.4 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 168.4 (C=O в COOMe), 154.0 (C2), 147.4 (C4), 137.3 (C), 133.5 (C), 132.1 (2CH), 129.0 (2CH), 128.9 (CH), 128.5 (2CH), 127.7 (2CH), 127.3 (CH), 108.3 (C5), 63.0 (C7), 50.8 (OCH_3), 34.6 (C6). ИК спектр: 3207 (ушир.с), 3074 (ушир.с), 3059 (ушир.с) (NH), 1680 (оч.с) (C=O и амид-I), 1631 (с) (C=C), 1600 (сл), 1580 (сл), 1491 (сл) ($CC_{аром}$), 1293 (оч.с), 1148 (с), 1089 (с) (C-O), 757 (с), 743 (ср), 697 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.39; H, 5.25; N, 7.90. $C_{19}H_{18}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 64.39; H, 5.12; N, 7.90.

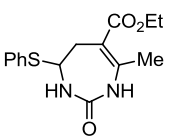
Метил 4-бутил-2-оксо-7-фенилтио-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (158c).



Соединение **158c** (0.333 г, 80%) было получено из пиримидина **150c** (0.401 г, 1.25 ммоль), NaH (0.033 г, 1.38 ммоль) и тиофенола (0.165 г, 1.38 ммоль) в ТГФ (7 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **158a**. Технический продукт (0.391 г) очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (12.78 г), элюируя $CHCl_3$.

Т.пл. 117.5-119°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.53 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 8.00 (1H, ушир.д неразрешенного дд, ^3J = 6.0, ^4J = 1.9, $^4J \approx 0.9$ Гц, $N_{(1)}H$), 7.23-7.44 (5H, м, ArH), 4.99 (1H, ддд, ^3J = 6.2, ^3J = 6.0, ^3J = 2.0 Гц, 7-H), 3.56 (3H, с, OCH_3), 3.18 (1H, ддд, ^2J = 15.0, ^3J = 6.2, ^4J = 0.9 Гц, 6-H_A), 2.72-2.82 (1H, м, H_A в $C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_3$), 2.67 (1H, дд, ^2J = 15.0, ^3J = 2.0 Гц, 6-H_B), 2.33-2.43 (1H, м, H_B в $C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_3$), 1.27-1.62 (4H, м, $CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$), 0.89 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 167.6 (C=O в COOMe), 154.5 (C2), 152.2 (C4), 134.0 (C), 131.6 (2CH), 129.0 (2CH), 127.1 (CH), 104.9 (C5), 61.8 (C7), 51.1 (OCH_3), 33.9 (C6), 32.7 ($\underline{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30.8 ($CH_2\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 22.0 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_3$), 13.9 ($CH_3$ в Bu). ИК спектр: 3353 (с), 3231 (с), 3122 (пл), 3099 (с) (NH), 1694 (с) (C=O), 1673 (с) (амид-I), 1607 (с) (C=C), 1586 (сл), 1510 (сл) ($CC_{аром}$), 1263 (с), 1147 (с), 1083 (с) (C-O), 735 (ср), 689 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.04; H, 6.87; N, 8.40. $C_{17}H_{22}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 61.05; H, 6.63; N, 8.38.

Этил 4-метил-2-оксо-7-фенилтио-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (158d).



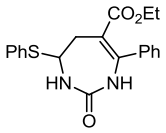
Метод А: К перемешиваемой суспензии NaH (0.036 г, 1.50 ммоль) в сухом MeCN (1 мл) добавляют раствор тиофенола (0.162 г, 1.47 ммоль) в MeCN (2 мл) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 9 мин, затем добавляют хлорметилпиримидин **139a** (0.318 г, 1.37 ммоль) и MeCN (2.4 мл) и перемешивают полученную суспензию в течение 7 ч. Затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с петролейным эфиром (4 мл) и H_2O (4 мл) при охлаждении до

кристаллизации. Суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают смесь (0.276 г, 66%) **158d** и **159d** в соотношении 97:3. После кристаллизации этой смеси из EtOH получают индивидуальный диазепин **158d**.

Метод В: Соединение **158d** (0.297 г, 96%) было получено из пиримидина **150e** (0.295 г, 1.01 ммоль), NaH (0.027 г, 1.11 ммоль) и тиофенола (0.124 г, 1.12 ммоль) в ТГФ (5 мл) (20°С, 2 ч) согласно методике, описанной для **158a**.

Т.пл. 169-170°С (EtOH). Спектр ^{1}Н ЯМР (600.13 МГц): 8.53 (1Н, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}$Н), 7.98 (1Н, ддд, ^3J = 6.1, ^4J = 2.0, ^4J = 0.9 Гц, $N_{(1)}$Н), 7.40-7.43 (2Н, м, ArH), 7.31-7.35 (2Н, м, ArH), 7.25-7.29 (1Н, м, ArH), 5.00 (1Н, ддд, ^3J = 6.2, ^3J = 6.1, ^3J = 2.0 Гц, 7-Н), 3.99-4.08 (2Н, м, OCH_2), 3.20 (1Н, ддд, ^2J = 15.1, ^3J = 6.2, ^4J = 0.9 Гц, 6-Не), 2.69 (1Н, д.д.кв, ^2J = 15.1, ^3J = 2.0, ^5J = 1.3 Гц, 6-H_A), 2.19 (3Н, д, ^5J = 1.3 Гц, 4-CH_3), 1.14 (3Н, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}С ЯМР (150.91 МГц): 167.4 (С=О в COOEt), 154.1 (С2), 147.3 (С4), 134.0 (С), 131.5 (2СН), 128.9 (2СН), 127.0 (С), 105.1 (С5), 61.3 (С7), 59.5 (OCH_2), 33.9 (С6), 20.6 (4-CH_3), 14.1 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3324 (ср), 3302 (с), 3235 (ушир.с), 3104 (ушир.с) (NH), 1689 (с) (С=О в COOEt), 1673 (с) (амид-I), 1616 (с) (С=С), 1510 (ср) ($CC_{аром}$), 1260 (с), 1094 (с) (С-О), 732 (с), 688 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: С, 58.47; Н, 5.95; N, 9.11. $C_{15}H_{18}N_2O_3S$. Вычислено, %: С, 58.80; Н, 5.92; N, 9.14.

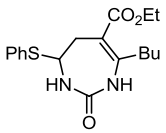
Этил 2-оксо-4-фенил-7-фенилтио-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (158e).



Соединение **158e** (0.361 г, 95%) было получено из пиримидина **150f** (0.366 г, 1.03 ммоль), NaH (0.028 г, 1.18 ммоль) и тиофенола (0.138 г, 1.25 ммоль) в ТГФ (8 мл) (20°С, 2 ч) согласно методике, описанной для **158a**.

Т.пл. 103.5-106.5°С (EtOAc-петролейный эфир, 2:5 v/v). Спектр ^{1}Н ЯМР: 8.45 (1Н, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}$Н), 7.94 (1Н, ушир.дд неразрешенного д, ^3J = 5.4, ^4J = 2.0, $^4J \approx 0.8$ Гц, $N_{(1)}$Н), 7.19-7.49 (10Н, м, ArH), 5.06 (1Н, ддд, ^3J = 6.2, ^3J = 5.4, ^3J = 2.4 Гц, 7-Н), 3.63-3.79 (2Н, м, OCH_2), 3.15 (1Н, ддд, ^2J = 14.6, ^3J = 6.2, ^4J = 0.8 Гц, 6-H_A), 2.91 (1Н, дд, ^2J = 14.6, ^3J = 2.4 Гц, 6-H_B), 0.70 (3Н, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}С ЯМР: 168.2 (С=О в COOEt), 154.0 (С2), 147.3 (С4), 137.6 (С), 133.6 (С), 132.1 (2СН), 129.0 (2СН), 128.8 (СН), 128.6 (2СН), 127.7 (2СН), 127.3 (СН), 108.5 (С5), 62.9 (С7), 59.4 (OCH_2), 34.6 (С6), 13.3 (CH_3). ИК спектр: 3207 (ушир.с), 3082 (пл), 3071 (ушир.с), 3058 (пл) (NH), 1677 (оч.с) (С=О и амид-I), 1627 (с) (С=С), 1601 (сл), 1580 (сл), 1492 (сл) ($CC_{аром}$), 1291 (оч.с), 1150 (с), 1093 (с) (С-О), 755 (с), 741 (с), 701 (с), 691 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: С, 65.21; Н, 5.38; N, 7.73. $C_{20}H_{20}N_2O_3S$. Вычислено, %: С, 65.20; Н, 5.47; N, 7.60.

Этил 4-бутил-2-оксо-7-фенилтио-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (158f).

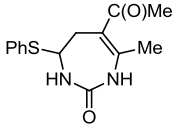


Соединение **158f** (0.334 г, 94%) было получено из пиримидина **150g** (0.342 г, 1.02 ммоль), NaH (0.027 г, 1.13 ммоль) и тиофенола (0.124 г, 1.13 ммоль) в ТГФ (6 мл) (20°С, 2 ч) согласно методике, описанной для **158a**.

Т.пл. 134-135.5°С (EtOAc). Спектр ^{1}Н ЯМР: 8.48 (1Н, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}$Н), 7.95 (1Н, ушир.дд, ^3J = 6.0, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}$Н), 7.23-7.44 (5Н, м, ArH), 4.99 (1Н, ддд, ^3J = 6.2, ^3J = 6.0, ^3J = 1.9 Гц, 7-Н), 4.00-4.15 (2Н, м, OCH_2), 3.17 (1Н, дд, ^2J = 14.9, ^3J = 6.2 Гц, 6-H_A), 2.71-2.80 (1Н, м, H_A в

C<u>H</u>$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 2.67 (1H, дд, ^2J = 14.9, ^3J = 1.9 м, 6-H$_B$), 2.33-2.42 (1H, м, H$_B$ в C<u>H</u>$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 1.28-1.63 (4H, м, CH$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 1.13 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH$_3$ в OEt), 0.89 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH$_3$ в Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 167.2 (C=O в COOEt), 154.5 (C2), 151.8 (C4), 134.1 (C), 131.4 (2CH), 129.0 (2CH), 127.0 (CH), 105.5 (C5), 62.0 (C7), 59.6 (OCH$_2$), 33.8 (C6), 32.8 (<u>C</u>H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 30.8 (CH$_2$<u>C</u>H$_2$CH$_2$CH$_3$), 22.1 (CH$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 14.1 (CH$_3$ в OEt), 13.9 (CH$_3$ в Bu). ИК спектр: 3338 (с), 3235 (ушир.ср), 3133 (ушир.ср), 3103 (ушир.ср) (NH), 1690 (с) (C=O), 1673 (с) (амид-I), 1609 (с) (C=C), 1585 (сл), 1510 (сл) (CC$_{аром}$), 1260 (с), 1150 (с), 1085 (с) (C-O), 739 (ср), 690 (ср) (CH$_{аром}$). Найдено, %: C, 62.24; H, 7.25; N, 8.07. $C_{18}H_{24}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 62.04; H, 6.94; N, 8.04.

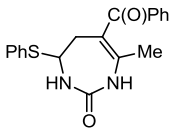
5-Ацетил-4-метил-7-фенилтио-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (158g).



Соединение **158g** (0.244 г, 80%) было получено из пиримидина **150i** (0.290 г, 1.11 ммоль), NaH (0.029 г, 1.22 ммоль) и тиофенола (0.134 г, 1.22 ммоль) в сухом MeCN (6 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **158a**.

Т.пл. 160-164°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.53 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, N$_{(3)}$H), 8.03 (1H, ушир.д неразрешенного дд, ^3J = 6.0, ^4J = 1.9, $^4J \approx$ 0.7 Гц, N$_{(1)}$H), 7.24-7.46 (5H, м, ArH), 5.04 (1H, ддд, ^3J = 6.2, ^3J =6.0, ^3J = 1.9 Гц, 7-H), 3.15 (1H, дд неразрешенного д, ^2J = 14.9, ^3J = 6.2, $^4J \approx$ 0.7 Гц, 6-H$_A$), 2.75 (1H, д.д.кв, ^2J = 14.9, ^3J = 1.9, ^5J = 1.2 Гц, 6-H$_B$), 2.17 (3H, с, CH$_3$ в Ac), 2.12 (3H, д, ^5J = 1.2 Гц, 4-CH$_3$). Спектр ^{13}C ЯМР: 198.2 (C=O в Ac), 154.1 (C2), 145.7 (C4), 134.0 (C), 131.5 (2CH), 129.0 (2CH), 127.1 (CH), 115.3 (C5), 61.9 (C7), 34.7 (C6), 30.0 (CH$_3$ в Ac), 20.9 (4-CH$_3$). ИК спектр: 3325 (ушир.с), 3216 (с), 3102 (с), 3072 (пл), 3063 (с) (NH), 1684 (с) (амид-I), 1651 (с) (C=O), 1577 (с) (C=C), 1506 (ср) (CC$_{аром}$), 740 (с), 690 (с) (CH$_{аром}$). Найдено, %: C, 60.70; H, 5.98; N, 9.94. $C_{14}H_{16}N_2O_2S$. Вычислено, %: C, 60.85; H, 5.84; N, 10.14.

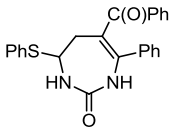
5-Бензоил-4-метил-7-фенилтио-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (158h).



Соединение **158h** (0.367 г, 88%) было получено из пиримидина **150j** (0.401 г, 1.24 ммоль), NaH (0.033 г, 1.36 ммоль) и тиофенола (0.150 г, 1.36 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **158a**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (13.41 г), элюируя системой CHCl$_3$-MeOH (от 100:0.75 до 100:1).

Т.пл.86-99°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.63 (1H, ушир.д, ^4J = 2.1 Гц, N$_{(3)}$H), 8.07 (1H, ушир.д неразрешенного дд, ^3J = 6.3, ^4J = 2.1, $^4J \approx$ 0.8 Гц, N$_{(1)}$H), 7.74-7.80 (2H, м, ArH), 7.22-7.59 (8H, м, ArH), 5.04 (1H, ддд, ^3J = 6.3, ^3J = 5.4, ^3J = 2.3 Гц, 7-H), 2.99 (1H, ддд, ^2J = 14.9, ^3J = 5.4, ^4J = 0.8 Гц, 6-H$_A$), 2.87 (1H, д.д.кв, ^2J = 14.9, ^3J = 2.3, ^5J = 1.3 Гц, 6-H$_B$), 1.72 (3H, д, ^5J = 1.3 Гц, CH$_3$). Спектр ^{13}C ЯМР: 196.8 (C=O в Bz), 154.4 (C2), 143.8 (C4), 139.9 (C), 133.9 (C), 131.9 (CH), 131.7 (2CH), 129.0 (2CH), 128.7 (2CH), 128.5 (2CH), 127.2 (CH), 114.3 (C5), 62.4 (C7), 35.9 (C6), 21.4 (CH$_3$). ИК спектр: 3233 (ушир.с), 3100 (ушир.с), 3058 (пл) (NH), 1688 (оч.с) (амид-I), 1658 (ср), 1623 (пл), 1603 (оч.с) (C=O и C=C), 1577 (сл), 1510 (сл) (CC$_{аром}$), 749 (с), 721 (с), 692 (с) (CH$_{аром}$). Найдено, %: C, 66.93; H, 5.64; N, 8.08. $C_{19}H_{18}N_2O_2S \times 0.15C_2H_5OH$. Вычислено, %: C, 67.13; H, 5.52; N, 8.11.

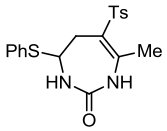
5-Бензоил-4-фенил-7-фенилтио-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (158i).



Соединение **158i** (0.532 г, 80%) было получено из пиримидина **150k** (0.644 г, 1.67 ммоль), NaH (0.044 г, 1.85 ммоль) и тиофенола (0.204 г, 1.85 ммоль) в ТГФ (10 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **158a**. Технический продукт (0.665 г) очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (22.97 г), элюируя системой $CHCl_3$-петролейный эфир (от 20:5 до 85:15).

Т.пл. 200.5-201.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.68 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 8.01 (1H, ушир.ддд, ^3J =5.4, ^4J = 2.0, ^4J = 0.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.53-7.59 (2H, м, ArH), 7.03-7.41 (13H, м, ArH), 5.15 (1H, ддд, ^3J = 5.7, ^3J =5.4, ^3J = 2.5 Гц, 7-H), 3.25 (1H, ддд, ^2J = 14.3, ^3J = 5.7, ^4J = 0.8 Гц, 6-H_A), 3.06 (1H, дд, ^2J = 14.3, ^3J = 2.5 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 197.0 (C=O в Bz), 154.5 (C2), 147.0 (C4), 138.7 (C), 136.0 (C), 133.4 (C), 132.2 (2CH), 131.0 (CH), 130.1 (2CH), 129.5 (CH), 129.2 (2CH), 129.1 (2CH), 127.7 (2CH), 127.5 (CH), 127.4 (2CH), 117.7 (C5), 65.3 (C7), 35.7 (C6). ИК спектр: 3280 (ушир.с), 3233 (пл), 3201 (пл), 3089 (пл), 3057 (с) (NH), 1669 (с) (амид-I), 1609 (ушир.оч.с) (C=O и C=C), 1579 (ср), 1489 (сл) ($CC_{аром}$), 763 (с), 751 (с), 722 (ср), 694 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 71.87; H, 5.12; N, 6.96. $C_{24}H_{20}N_2O_2S$. Вычислено, %: C, 71.98; H, 5.03; N, 7.00.

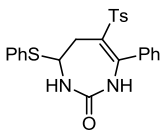
7-Метил-6-тозил-4-фенилтио-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (158j).



К перемешиваемой суспензии NaH (0.028 г, 1.17 ммоль) в MeCN (1 мл) прикапывают раствор тиофенола (0.137 г, 1.24 ммоль) в MeCN (3 мл) в течение 2 мин и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 17 мин. Далее добавляют пиримидин **150l** (0.409 г, 1.09 ммоль) и MeCN (1 мл) и продолжают перемешивание в течение 5 ч. После окончания реакции растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с петролейным эфиром (3 × 5 мл), добавляют H_2O (2 мл) и продолжают растирание до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **158j** (0.407 г, 97%).

Т.пл. 160-160.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.84 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 8.27 (1H, дд, ^3J = 6.1, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.67-7.73 (2H, м, ArH), 7.25-7.44 (5H, м, ArH), 7.37-7.42 (2H, м, ArH), 4.97 (1H, ддд, ^3J = 6.1, ^3J = 6.1, ^3J = 2.4 Гц, 4-H), 3.35 (1H, дд, ^2J = 16.0, ^3J = 6.1 Гц, 5-H_B), 2.87 (1H, д.д.кв, ^2J = 16.0, ^3J = 2.4, ^5J = 1.2 Гц, 5-H_A), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.15 (3H, д, ^5J = 1.2 Гц, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 154.1 (C2), 146.0 (C7), 143.2 (C), 140.0 (C), 133.6 (C), 131.6 (2CH), 129.7 (2CH), 129.1 (2CH), 127.2 (C), 126.5 (2CH), 112.5 (C6), 58.7 (C4), 35.6 (C5), 21.0 (CH_3 в Ts), 19.9 (7-CH_3). ИК спектр: 3217 (с), 3142 (ср), 3062 (с) (NH), 1681 (с) (амид-I), 1629 (с) (C=C), 1296 (с) (SO_2), 1146 (с) (SO_2), 814 (ср), 751 (с), 691 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 58.52; H, 5.29; N, 7.02. $C_{19}H_{20}N_2O_3S_2$. Вычислено, %: C, 58.74; H, 5.19; N, 7.21.

6-Тозил-7-фенил-4-фенилтио-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (158k).

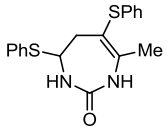


Метод А: Соединение **158k** (0.173 г) было получено из NaH (0.011 г, 0.46 ммоль), PhSH (0.053 г, 0.48 ммоль) и пиримидина **150m** (0.180 г, 0.41 ммоль) в MeCN (4 мл) (20°C, 4 ч) согласно методике, описанной для **158j**.

Метод B: Соединение **158k** (0.880 г) было получено из NaH (0.073 г, 3.04 ммоль), PhSH (0.349 г, 3.17 ммоль) и 4-хлорметилпиримидина **148b** (0.765 г, 2.03 ммоль) в MeCN (10 мл) (5 ч, 20°C) согласно методике, описанной для **158j**. Технические продукты, полученные согласно *Методам A* и *B*, имели одинаковый выход и чистоту. Технический продукт (0.310 г) очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (15.1 г), элюируя системой $CHCl_3$-петролейный эфир (от 1:2 до 70:30), и получают **158k** (0.210 г, 65%).

Т.пл. 92.5-93.5°C. Спектр ^{1}H ЯМР: 8.67 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 8.18 (1H, дд, ^3J = 5.2, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.20-7.50 (12H, м, ArH), 7.06-7.11 (2H, м, ArH), 4.90 (1H, ддд, ^3J = 7.0, ^3J = 5.2, ^3J = 2.7 Гц, 4-H), 3.33 (1H, дд, ^2J = 15.9, ^3J = 7.0 Гц, 5-H_A), 3.02 (1H, дд, ^2J = 15.9, ^3J = 2.7 Гц, 5-H_B), 2.34 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 153.7 (C2), 147.6 (C7), 143.0 (C), 139.1 (C), 135.1 (C), 133.0 (C), 132.2 (2CH), 129.34 (ушир., 2CH), 129.25 (2CH), 129.1 (2CH), 129.0 (C), 127.6 (C), 127.4 (2CH), 127.0 (2CH), 115.7 (C6), 59.6 (C4), 35.5 (C5), 21.0 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3214 (с), 3201 (с), 3056 (с) (NH), 1685 (с) (амид-I), 1627 (с) (C=C), 1597 (ср), 1492 (ср) ($CC_{аром}$), 1300 (с), 1143 (с) (SO_2), 813 (ср), 748 (с), 696 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.82; H, 5.06; N, 6.51. $C_{24}H_{22}N_2O_3S_2$. Вычислено, %: C, 63.98; H, 4.92; N, 6.22.

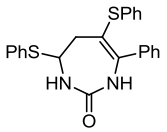
4,6-Ди(фенилтио)-7-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (158l).



Соединение **158l** (0.333 г, 93%) было получено из NaH (0.030 г, 1.25 ммоль), PhSH (0.139 г, 1.26 ммоль) и пиримидина **150n** (0.345 г, 1.05 ммоль) в сухом ТГФ (9 мл) (кипячение, 2 мин) согласно методике, описанной для **158m**.

Т.пл. 133.5-135°C (разл.). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.55 (1H, д, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(1)}H$), 7.89 (1H, дд, ^3J = 6.5, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(3)}H$), 7.41-7.47 (2H, м, ArH), 7.23-7.36 (5H, м, ArH), 7.11-7.22 (3H, м, ArH), 4.93 (1H, ддд, ^3J = 6.5, ^3J = 5.1, ^3J = 2.9 Гц, 4-H), 3.04 (1H, д.д.кв, ^2J = 15.9, ^3J = 2.9, ^5J = 1.7 Гц, 5-H_A), 2.71 (1H, дд, ^2J = 15.9, ^3J = 5.1 Гц, 5-H_B), 2.11 (3H, д, ^5J = 1.7 Гц, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.4 (C2), 141.0 (C7), 136.7 (C), 134.2 (C), 131.5 (2CH), 129.1 (2CH), 129.0 (2CH), 127.0 (CH), 126.3 (2CH), 125.3 (CH), 100.9 (C6), 59.7 (C4), 42.4 (C5), 21.1 (7-CH_3).ИК спектр: 3215 (ушир.с), 3056 (ушир.с) (NH), 1684 (с) (амид-I), 1638 (с) (C=C), 1580 (ср) ($CC_{аром}$), 738 (с), 690 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.20; H, 5.45; N, 7.93. $C_{18}H_{18}N_2OS_2$. Вычислено, %: C, 63.13; H, 5.30; N, 8.18.

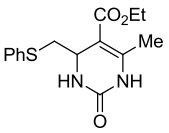
4,6-Ди(фенилтио)-7-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (158m).



К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии NaH (0.039 г, 1.63 ммоль) в сухом ТГФ (1.5 мл) добавляют раствор тиофенола (0.180 г, 1.63 ммоль) в ТГФ (2.5 мл), перемешивают полученную суспензию в течение 12 мин и добавляют пиримидин **150o** (0.530 г, 1.36 ммоль) и ТГФ (2 мл). Реакционную массу кипятят при перемешивании в течение 1 мин, растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с петролейным эфиром (3 × 5 мл), добавляют H_2O (3 мл) и петролейный эфир (2 мл) и растирают до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **158m** (0.521 г, 95%) в виде светло-желтого порошка. Перекристаллизация из MeCN дает **158m** в виде белого порошка.

Т.пл. 173.5-175°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.40 (1H, д, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(1)}H$), 7.80 (1H, дд, ^3J = 5.3, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(3)}H$), 7.44-7.51 (2H, м, ArH), 7.13-7.39 (13H, м, ArH), 4.99 (1H, ддд, ^3J = 6.4, ^3J = 5.3, ^3J = 3.0 Гц, 4-H), 3.04 (1H, дд, ^2J = 15.4, ^3J = 3.0 Гц, 5-H_A), 2.83 (1H, дд, ^2J = 15.4, ^3J = 6.4 Гц, 5-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 154.9 (C2), 143.8 (C7), 138.0 (C), 136.7 (C), 133.6 (C), 131.9 (2CH), 129.2 (2CH), 129.0 (2CH), 128.5 (CH), 128.4 (2CH), 127.9 (2CH), 127.3 (CH), 126.8 (2CH), 125.5 (CH), 105.4 (C6), 61.0 (C4), 41.1 (C5). ИК спектр: 3213 (ушир.с), 3074 (с), 3056 (ср) (NH), 3018 (сл) ($CH_{аром}$), 1675 (оч.с) (амид-I), 1612 (ср) (C=C), 1579 (ср), 1492 (ср) ($CC_{аром}$), 742 (с), 699 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 68.12, H, 5.05, N, 6.94. $C_{23}H_{20}N_2OS_2$. Вычислено, %: C, 68.29; H, 4.98; N, 6.92.

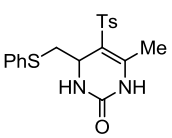
Этил 6-метил-2-оксо-4-(фенилтиометил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (159d).



К перемешиваемой суспензии NaH (0.043 г, 1.80 ммоль) в сухом MeCN (2 мл) добавляют раствор тиофенола (0.596 г, 5.41 ммоль) в MeCN (3.2 мл) и перемешивают образовавшуюся смесь при комнатной температуре в течение 22 мин, затем добавляют хлорметилпиримидин **139a** (0.380 г, 1.63 ммоль) и MeCN (2.6 мл) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 72 ч 40 мин. Затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с петролейным эфиром (5 мл) и H_2O (5 мл) до кристаллизации и охлаждают полученную суспензию. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают смесь (0.455 г, 91%) **159d** и **139a** в соотношении 97:3. После кристаллизации этой смеси из EtOH получают индивидуальный пиримидин **159d**.

Т.пл. 166-168.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.17 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.46 (1H, дд, ^3J = 3.6, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.25-7.37 (4H, м, ArH), 7.13-7.20 (1H, м, ArH), 4.30 (1H, ддд, ^3J = 6.5, ^3J = 3.6, ^3J = 3.6 Гц, 4-H), 3.99 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 3.10 (1H, дд, ^2J = 13.9, ^3J = 6.5 Гц, SCH_A), 3.01 (1H, дд, ^2J = 13.9, ^3J = 3.6 Гц, SCH_B), 2.08 (3H, с, 6-CH_3), 1.11 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt). Спектр ^{13}C ЯМР: 165.1 (C=O в COOEt), 152.3 (C2), 150.0 (C6), 136.3 (C), 128.9 (2CH), 128.3 (2CH), 125.7 (C), 97.4 (C5), 59.2 (OCH_2), 49.8 (C4), 39.8 (SCH_2), 17.8 (6-CH_3), 14.2 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3204 (ушир.с), 3088 (ушир.с) (NH), 1705 (пл) (C=O в COOEt), 1696 (оч.с) (амид-I), 1637 (с) (C=C), 1580 (ср) ($CC_{аром}$), 1227 (оч.с), 1090 (оч.с) (C-O), 746 (с), 691 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.12; H, 6.18; N, 9.15. $C_{15}H_{18}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 58.80; H, 5.92; N, 9.14.

6-Метил-5-тозил-4-(фенилтиометил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (159j).

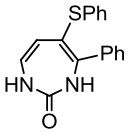


Смесь (0.366 г, 100%) пиримидина **159j** и диазепина **158j** в соотношении 92:8 была получена из **150l** (0.353 г, 0.94 ммоль), PhSH (0.525 г, 4.76 ммоль) и NaH (0.028 г, 1.17 ммоль) в MeCN (5 мл) (20°C, 41 ч 26 мин) согласно методике, описанной для **159d**. Кристаллизацией смеси из MeCN получают индивидуальный пиримидин.

Т.пл. 221-221.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.48 (1H, д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.72 (1H, дд, ^3J = 4.1, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.61-7.65 (2H, м, ArH), 7.30-7.41 (6H, м, ArH), 7.19-7.25 (1H, м, ArH), 4.04 (1H, ддд, ^3J = 7.9, ^3J = 4.1, ^3J = 2.7 Гц, 4-H), 3.16 (1H, дд, ^2J = 13.8, ^3J = 2.7 Гц, SCH_A), 3.11 (1H, дд,

^2J = 13.8, ^3J = 7.9 Гц, SCH_B), 2.36 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.17 (3H, с, 6-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 151.9 (C2), 148.9 (C), 143.6 (C), 139. 7 (C), 135.5 (C), 130.0 (2CH), 129.0 (2CH), 128.7 (2CH), 126.3 (2CH), 126.0 (C), 105.4 (C5), 49.9 (C4), 40.4 (SCH_2), 21.0 (CH_3 в Ts), 16.6 (6-CH_3). ИК спектр: 3219 (с), 3089 (с), 3058 (ср) (NH), 1712 (с) (амид-I), 1646 (с) (C=C), 1595 (ср), 1583 (ср), 1482 (ср) ($CC_{аром}$), 1303 (с), 1152 (с) (SO_2), 810 (с), 737 (с), 690 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 58.87; H, 5.34; N, 7.41. $C_{19}H_{20}N_2O_3S_2$. Вычислено, %: C, 58.74; H, 5.19; N, 7.21.

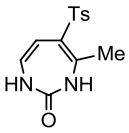
4-Фенил-5-фенилтио-2,3-дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (160b).



Раствор соединения **161i** (0.709 г, 2.17 ммоль) в ДМСО (4 мл) нагревают при перемешивании на масляной бане при 133-136ºC (температура бани) в течение 30 мин. К полученному раствору добавляют ледяную воду H_2O (16 мл), выпавший осадок растирают до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают 0.624 г технического продукта, который очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (12.6 г), элюируя системой $CHCl_3$-петролейный эфир (от 1:3 до 1:1), и получают **160b** (0.467 г, 73%) в виде ярко-желтого порошка.

Т.пл. 174.5-175.5°C (MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.20 (1H, ддд, ^3J = 5.7, ^4J = 2.2, ^4J = 1.3 Гц, $N_{(1)}H$), 8.15 (1H, д, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(3)}H$), 7.24-7.41 (7H, м, ArH), 7.09-7.18 (3H, м, ArH), 5.86 (1H, дд, ^3J = 8.2, ^3J = 5.7 Гц, 7-H), 5.16 (1H, дд, ^3J = 8.2, ^4J = 1.3 Гц, 6-H). Спектр ^{13}C ЯМР: 164.5 (C2), 143.7 (C4), 137.9 (C), 136.5 (C), 129.3 (C7), 128.97 (2CH), 128.95 (2CH), 128.6 (CH), 127.8 (2CH), 126.7 (2CH), 125.4 (CH), 114.6 (C6), 112.7 (C5). ИК спектр: 3251 (с), 3141 (ср), 3114 (ср) (NH), 3068 (сл), 3041 (сл), 3030 (сл), 3021 (сл) ($CH_{аром}$), 1701 (с) (C=O), 1647 (с), 1613 (с) (C=C), 1579 (ср), 1493 (ср) ($CC_{аром}$), 748 (с), 692 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.03; H, 4.87; N, 9.79. $C_{17}H_{14}N_2OS$. Вычислено, %: C, 69.36; H, 4.79; N, 9.52.

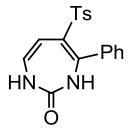
4-Метил-5-тозил-2,3-дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (160c).



Соединение **160c** (0.297 г, 54%; светло-желтый порошок) было получено из **161g** (0.612 г, 1.97 ммоль) в ДМСО (5 мл) (132-134°C, 30 мин) согласно методике, описанной для **160b**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60, элюируя системой $CHCl_3$-ацетон (от 1:0 до 25:1).

Т.пл. 195.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.19-8.24 (2H, м, $N_{(1)}H$ и $N_{(3)}H$), 7.66-7.72 (2H, м, ArH), 7.39-7.45 (2H, м, ArH), 5.73 (1H, дд, ^3J = 8.7, ^3J = 5.5 Гц, 7-H), 5.43 (1H, д.д.кв, ^3J = 8.7, ^4J = 1.2, ^5J = 0.9 Гц, 6-H), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.13 (3H, д, ^5J = 0.9 Гц, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 161.4 (C2), 147.0 (C4), 143.6 (C), 139.4 (C), 129.9 (2CH), 127.1 (C7), 126.3 (2CH), 120.9 (C5), 107.6 (C6), 21.0 (CH_3 в Ts), 20.2 (4-CH_3). ИК спектр: 3318 (с), 3249 (ср), 3185 (ср), 3148 (ср) (NH), 3063 (сл) ($CH_{аром}$), 1707 (с) (C=O), 1662 (ср), 1625 (с) (C=C), 1496 (сл) ($CC_{аром}$), 1285 (с), 1149 (с) (SO_2), 808 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 56.12; H, 5.18; N, 10.16. $C_{13}H_{14}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 56.10; H, 5.07; N, 10.07.

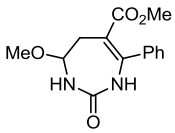
5-Тозил-4-фенил-2,3-дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (160d).



Соединение **160d** (0.314 г, 53%; светло-желтый порошок) было получено из **161h** (0.653 г, 1.75 ммоль) в ДМСО (3.5 мл) (133-135°C, 30 мин) согласно методике, описанной для **160b**. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60, элюируя системой $CHCl_3$-ацетон (от 1:0 до 100:1)

Т.пл. 188.5-189°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.33 (1H, ддд, ^3J = 5.6, ^4J = 2.1, ^4J = 1.2 Гц, $N_{(1)}H$), 8.22 (1H, д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(3)}H$), 7.27-7.43 (7H, м, ArH), 7.10-7.15 (2H, м, ArH), 5.86 (1H, дд, ^3J = 8.5, ^3J = 5.6 Гц, 7-H), 5.55 (1H, дд, ^3J = 8.5, ^4J = 1.2 Гц, 6-H), 2.36 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 161.5 (C2), 147.8 (C4), 143.3 (C), 139.0 (C), 135.6 (C), 129.4 (2CH), 129.11 (2CH), 129.08 (C7), 129.0 (CH), 127.5 (2CH), 126.6 (2CH), 123.1 (C5), 108.1 (C6), 21.0 (CH_3). ИК спектр: 3335 (с), 3269 (с), 3166 (ср) (NH), 3081 (сл), 3065 (сл), 3015 (сл) ($CH_{аром}$), 1709 (с) (C=O), 1658 (с), 1618 (с) (C=C), 1595 (ср), 1486 (сл) ($CC_{аром}$), 1311 (с), 1154 (с) (SO_2), 812 (с), 704 (с) ($CH_{аром}$).Найдено, %: C, 63.34; H, 4.86; N, 8.25. $C_{18}H_{16}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 63.51; H, 4.74; N, 8.23.

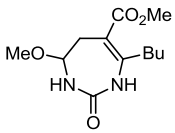
Метил 7-метокси-2-оксо-4-фенил-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (161a).



К раствору, образовавшемуся после растворения Na (0.117 г, 5.10 ммоль) в безводном MeOH (11 мл), добавляют пиримидин **150b** (0.670 г, 2.05 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч 40 мин. Полученную суспензию охлаждают на ледяной бане, последовательно добавляют AcOH (0.180 мл, 3.14 ммоль) и $NaHCO_3$ (0.085 г) и перемешивают в течение 5 мин. Затем растворитель отгоняют в вакууме (температура бани не выше 30°C), остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 мл) и петролейным эфиром (5 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O (4 × 3 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **161a** (0.530 г, 93%).

Т.пл. 184-185.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.47 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.90 (1H, ушир.д неразрешенного дд, ^3J =5.2, ^4J = 2.0, $^4J \approx 0.9$ Гц, $N_{(1)}H$), 7.17-7.42 (5H, м, ArH), 4.53 (1H, ддд, ^3J =5.9, ^3J = 5.2, ^3J = 1.7 Гц, 7-H), 3.27 (3H, с, OCH_3 в COOMe), 3.20 (3H, с, 7-OCH_3), 3.03 (1H, ддд, ^2J = 14.0, ^3J = 5.9, ^4J = 0.9 Гц, 6-H_A), 2.55 (1H, дд, ^2J = 14.0, ^3J = 1.7 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 168.8 (C=O в COOMe), 154.6 (C2), 146.6 (C4), 136.9 (C), 129.0 (CH), 128.8 (2CH), 127.7 (2CH), 108.2 (C5), 84.6 (C7), 54.1 (7-OCH_3), 50.8 (OCH_3 в COOMe), 32.7 (C6). ИК спектр: 3289 (с), 3262 (пл), 3184 (сл), 3137 (ушир.ср), 3111 (ушир.ср) (NH), 3051 (сл), 3021 (сл), 3005 (сл) ($CH_{аром}$), 1680 (ушир.оч.с) (амид-I и C=O в COOMe), 1630 (с) (C=C), 1597 (сл) ($CC_{аром}$), 1492 (ср) (амид-II), 1298 (с), 1152 (с), 1106 (с), 1078 (с) (C-O), 765 (с), 701 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.07; H, 6.06; N, 10.30. $C_{14}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14.

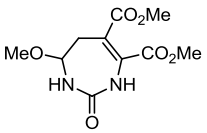
Метил 4-бутил-7-метокси-2-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-5-карбоксилат (161b).



Соединение **161b** (0.890 г, 90%) было получено из пиримидина **150c** (1.234 г, 3.85 ммоль) и Na (0.214 г, 9.32 ммоль) в безводном MeOH (20 мл) (20°C, 1 ч 20 мин) согласно методике, описанной для **161a**.

Т.пл. 145-146.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.39 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.82 (1H, ушир.дд, ^3J = 5.3, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 4.39 (1H, ддд, ^3J = 6.3, ^3J = 5.3, ^3J = 1.6 Гц, 7-H), 3.60 (3H, с, OCH_3 в COOMe), 3.15 (3H, с, 7-OCH_3), 3.00 (1H, дд, ^2J = 14.5, ^3J = 6.3 Гц, 6-H_A), 2.61-2.71 (1H, м, H_A в C$\underline{H}_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 2.34-2.43 (1H, м, H_B в C$\underline{H}_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 2.33 (1H, дд, ^2J = 14.5, ^3J = 1.6 Гц, 6-H_B), 1.22-1.54 (4H, м, CH$_2$C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$CH$_3$), 0.87 (3H, т, ^3J = 7.2 Гц, CH_3 в Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 167.7 (C=O в COOMe), 154.9 (C2), 151.3 (C4), 105.1 (C5), 83.1 (C7), 53.8 (7-OCH_3), 51.0 (OCH_3 в COOMe), 32.4 (C6), 31.7 ($\underline{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30.7 ($CH_2\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 21.9 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_3$), 13.8 ($CH_3$ в Bu). ИК спектр: 3366 (с), 3312 (сл), 3232 (с), 3103 (ушир.с) (NH), 1694 (с) (C=O), 1672 (с) (амид-I), 1620 (с) (C=C), 1268 (с), 1188 (с), 1152 (с), 1102 (с), 1070 (с) (C-O). Найдено, %: C, 56.31; H, 7.92; N, 11.11. $C_{12}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 56.24; H, 7.87; N, 10.93.

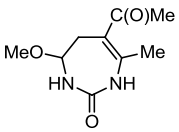
Диметил 7-метокси-2-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-4,5-дикарбоксилат (161c).



Соединение **161c** (0.836 г, 75%) было получено из пиримидина **150d** (1.388 г, 4.31 ммоль) и Na (0.232 г, 10.10 ммоль) в безводном MeOH (15 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для **161a**.

Т.пл. 152-153°C (разл., H_2O). Спектр ^{1}H ЯМР: 9.20 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 8.23 (1H, ушир.д неразрешенного дд, ^3J = 6.0, ^4J = 1.9, $^4J \approx 0.7$, $N_{(1)}H$), 4.42 (1H, ддд, ^3J = 6.0, ^3J = 5.2, ^3J = 1.6 Гц, 7-H), 3.68 (3H, с, OCH_3 в COOMe), 3.59 (3H, с, OCH_3 в COOMe), 3.19 (3H, с, 7-OCH_3), 3.02 (1H, ддд, ^2J = 15.4, ^3J = 5.2, ^4J = 0.7 Гц, 6-H_A), 2.40 (1H, дд, ^2J = 15.4, ^3J = 1.6 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 166.9 (C=O в COOMe), 164.7 (C=O в COOMe), 154.5 (C2), 139.2 (C4), 105.0 (C5), 80.6 (C7), 54.3 (7-OCH_3), 52.5 (OCH_3 в COOMe), 51.8 (OCH_3 в COOMe), 32.2 (C6). ИК спектр: 3315 (с), 3266 (ср), 3133 (ушир.с) (NH), 1741 (с), 1706 (с) (C=O), 1692 (с) (амид-I), 1624 (с) (C=C), 1541 (ср) (амид-II), 1278 (с), 1243 (с), 1235 (с), 1194 (с), 1147 (с), 1102 (с), 1077 (с), 1055 (с) (C-O). Найдено, %: C, 46.82; H, 5.51; N, 10.66. $C_{10}H_{14}N_2O_6$. Вычислено, %: C, 46.51; H, 5.46; N, 10.85.

5-Ацетил-4-метил-7-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (161d).

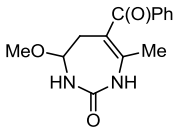


К раствору, образовавшемуся после растворения Na (0.161 г, 7.01 ммоль) в безводном MeOH (10 мл), добавляют пиримидин **150i** (0.705 г, 2.69 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную суспензию охлаждают на ледяной бане, последовательно добавляют AcOH (0.228 мл, 4.33 ммоль) и $NaHCO_3$ (0.071 г) и перемешивают в течение 5 мин. Затем растворитель отгоняют в вакууме (температура бани не выше 30°C), остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают на холодном (-10°C) фильтре, быстро промывают ледяной H_2O (2 × 2 мл), петролейным эфиром, высушивают и получают **161d** (0.368 г, 69%).

Т.пл. 176.5-178°C (разл., MeOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.44 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.89 (1H, ушир.ддд, ^3J = 5.3, ^4J = 2.0, ^4J = 0.9 Гц, $N_{(1)}H$), 4.45 (1H, ддд, ^3J = 6.1, ^3J = 5.3, ^3J = 1.5 Гц, 7-H), 3.17 (3H, с, OCH_3), 2.95 (1H, ддд, ^2J = 14.5, ^3J = 6.1, ^4J = 0.9 Гц, 6-H_A), 2.37 (1H, д.д.кв, ^2J = 14.5, ^3J = 1.5, ^5J = 1.2 Гц, 6-H_B), 2.18 (3H, с, CH_3 в Ac), 2.08 (3H, д, ^5J = 1.2 Гц, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР:

198.5 (C=O в Ac), 154.6 (C2), 144.6 (C4), 115.6 (C5), 83.3 (C7), 54.0 (OCH_3), 32.4 (C6), 30.1 (CH_3 в Ac), 20.5 (4-CH_3). ИК спектр: 3223 (ушир.с), 3109 (ушир.с) (NH), 1688 (с) (амид-I), 1662 (с), 1657 (с) (C=O), 1583 (оч.с) (C=C), 1514 (ср) (амид-II), 1156 (с), 1091 (с) (C-O). Найдено, %: C, 54.57; H, 7.31; N, 14.10. $C_9H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: C, 54.54; H, 7.12; N, 14.13.

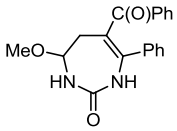
5-Бензоил-4-метил-7-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (161e).



Соединение **161e** (1.023 г, 88%) было получено из пиримидина **150j** (1.455 г, 4.49 ммоль) и Na (0.258 г, 11.20 ммоль) в безводном MeOH (20 мл) (20°C, 3 ч) согласно методике, описанной для **161a**.

Т.пл. 190.5-192°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.47 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.97 (1H, ушир.д неразрешенного дд, ^3J = 5.6, ^4J = 2.0, $^4J \approx$ 1.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.68-7.74 (2H, м, ArH), 7.51-7.58 (1H, м, ArH), 7.43-7.50 (2H, м, ArH), 4.46 (1H, ддд, ^3J = 5.7, ^3J = 5.6, ^3J = 1.4 Гц, 7-H), 3.18 (3H, с, OCH_3), 2.86 (1H, ддд, ^2J = 14.4, ^3J = 5.7, ^4J = 1.0 Гц, 6-H_A), 2.47 (1H, д.д.кв, ^2J = 14.4, ^3J = 1.4, ^5J = 1.3 Гц, 6-H_B), 1.60 (3H, д, ^5J = 1.3 Гц, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 197.5 (C=O в Bz), 154.8 (C2), 141.9 (C4), 140.0 (C), 131.8 (CH), 128.6 (2CH), 128.4 (2CH), 114.7 (C5), 83.0 (C7), 53.9 (OCH_3), 33.8 (C6), 21.0 (4-CH_3). ИК спектр: 3348 (с), 3225 (ушир.ср), 3080 (ушир.ср) (NH), 1689 (с) (амид-I), 1639 (ср), 1617 (с), 1607 (с) (C=O и C=C), 1576 (сл) ($CC_{аром}$), 1515 (ср) (амид-II), 1078 (с) (C-O), 727 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 64.64; H, 6.32; N, 10.76. $C_{14}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76.

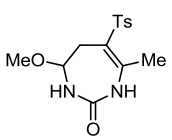
5-Бензоил-7-метокси-4-фенил-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (161f).



Соединение **161f** (0.645 г, 95%) было получено из пиримидина **150k** (0.814 г, 2.11 ммоль) и Na (0.144 г, 6.29 ммоль) в безводном MeOH (9 мл) (20°C, 1 ч 50 мин) согласно методике, описанной для **161a**.

Т.пл.203.5-204°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.65 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$), 8.05 (1H, ушир.д неразрешенного дд, ^3J = 5.3, ^4J = 1.9, $^4J \approx$ 1.0 Гц, $N_{(1)}H$), 7.43-7.49 (2H, м, ArH), 7.14-7.21 (1H, м, ArH), 7.01-7.12 (7H, м, ArH), 4.64 (1H, ддд, ^3J = 5.6, ^3J = 5.3, ^3J = 1.5 Гц, 7-H), 3.18 (3H, с, OCH_3), 3.13 (1H, ддд, ^2J = 13.7, ^3J = 5.6, ^4J = 1.0 Гц, 6-H_A), 2.66 (1H, дд, ^2J = 13.7, ^3J = 1.5 Гц, 6-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 198.1 (C=O в Bz), 155.0 (C2), 145.2 (C4), 139.2 (C), 136.0 (C), 130.9 (CH), 130.0 (2CH), 129.4 (CH), 129.0 (2CH), 127.7 (2CH), 127.3 (2CH), 117.9 (C5), 85.3 (C7), 53.9 (OCH_3), 34.3 (C6). ИК спектр: 3324 (с), 3214 (с), 3099 (ушир.с), 3066 (ср) (NH), 3026 (сл) ($CH_{аром}$), 1678 (с), 1672 (с) (амид-I), 1640 (сл), 1611 (оч.с) (C=O и C=C), 1597 (сл), 1578 (сл), 1509 (сл), 1492 (ср) ($CC_{аром}$), 1186 (с), 1061 (с) (C-O), 764 (с), 693 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 70.55; H, 5.61; N, 8.81. $C_{19}H_{18}N_2O_3$. Вычислено, %: C,70.79; H, 5.63; N, 8.69.

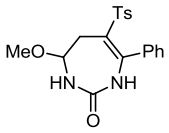
7-Метил-4-метокси-6-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (161g).



Соединение **161g** (0.499 г, 95%) было получено из пиримидина **150l** (0.636 г, 1.70 ммоль) и Na (0.097 г, 4.22 ммоль) в безводном MeOH (15.5 мл) (20°C, 50 мин) согласно методике, описанной для **161i**.

Т.пл. 173°C (разл., EtOH) при скорости нагревания 1°C/15 сек, Т.пл. 180.5°C (разл. без плавления при 170-171°C) при скорости нагревания больше 1°C/15 сек. Спектр ^{1}H ЯМР: 8.70 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 8.13 (1H, дд, ^3J = 5.6, ^4J = 2.0, Гц, $N_{(3)}H$), 7.69-7.74 (2H, м, ArH), 7.35-7.41 (2H, м, ArH), 4.40 (1H, ддд, ^3J = 6.1, ^3J = 5.6, ^3J = 1.4 Гц, 4-H), 3.26 (1H, дд, ^2J = 15.4, ^3J = 6.1 Гц, 5-H_B), 3.17 (3H, с, 4-OCH_3), 2.48 (1H, д.д.кв, ^2J = 15.4, ^3J = 1.4, ^5J = 1.5 Гц, 5-H_A), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.04 (3H, д, ^5J = 1.5 Гц, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 154.0 (C2), 145.1 (C7), 142.9 (C), 140.3 (C), 129.4 (2CH), 126.6 (2CH), 113.2 (C6), 81.2 (C4), 54.1 (OCH_3), 32.6 (C5), 21.0 (CH_3 в Ts), 19.4 (7-CH_3). ИК спектр: 3297 (с), 3228 (с), 3093 (ушир.с) (NH), 1685 (оч.с) (амид-I), 1632 (оч.с) (C=C), 1518 (ср) ($CC_{аром}$), 1299 (с), 1147 (с) (SO_2), 1076 (с) (C-O), 812 (с) ($CH_м$). Найдено, % C, 54.22; H, 6.02; N, 9.05. $C_{14}H_{18}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 54.18; H, 5.85; N, 9.03.

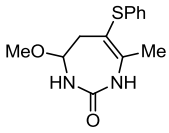
4-Метокси-6-тозил-7-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (161h).



Соединение **161h** (0.938 г, 93%) было получено из пиримидина **148b** (1.016 г, 2.70 ммоль) и Na (0.155 г, 6.74 ммоль) в безводном MeOH (20 мл) (кипячение, 2 мин) согласно методике, описанной для **161i**.

Т.пл. 175°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.57 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 8.04 (1H, дд, ^3J = 4.8, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.12-7.37 (7H, м, ArH), 6.94-7.04 (2H, м, ArH), 4.42 (1H, ддд, ^3J = 6.7, ^3J = 4.8, ^3J = 2.0 Гц, 4-H), 3.28 (1H, дд, ^2J = 15.0, ^3J = 6.7 Гц, 5-H_B), 3.25 (3H, с, 4-OCH_3), 2.69 (1H, дд, ^2J = 15.0, ^3J = 2.0 Гц, 5-H_A), 2.32 (3H, с, CH_3 в Ts). Спектр ^{13}C ЯМР: 153.6 (C2), 147.1 (C7), 142.6 (C), 139.4 (C), 134.7 (C), 129.8 (2CH), 129.1 (CH), 128.9 (2CH), 127.2 (2CH), 127.0 (2CH), 116.6 (C6), 82.7 (C4), 54.2 (OCH_3), 32.1 (C5), 20.9 (CH_3 в Ts). ИК спектр: 3225 (ушир.с), 3088 (ушир.с) (NH), 1684 (оч.с) (амид-I), 1627 (с) (C=C), 1596 (ср), 1490 (ср) ($CC_{аром}$), 1316 (оч.с), 1148 (оч.с) (SO_2), 1084 (с), 1069 (с) (C-O), 812 (с), 768 (ср), 699 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.23; H, 5.61; N, 7.56. $C_{19}H_{20}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 61.27; H, 5.41; N, 7.52.

7-Метил-4-метокси-6-фенилтио-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (161i).

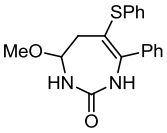


К раствору, полученному при взаимодействии Na (0.063 г, 2.74 ммоль) с безводным MeOH (10 мл), добавляют пиримидин **150n** (0.365 г, 1.11 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную суспензию охлаждают на ледяной бане, последовательно добавляют AcOH (0.100 мл, 1.75 ммоль) и $NaHCO_3$ (0.050 г) и перемешивают в течение 5 мин. Растворитель отгоняют в вакууме при температуре бани не выше 30°C. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1 мл), H_2O (2 мл) и петролейным эфиром (3 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **161i** (0.285 г, 97%).

Т.пл. 54-56°C (MeOH-H_2O, 2:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.41 (1H, д, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(1)}H$), 7.83 (1H, дд, ^3J = 5.6, ^4J = 2.1 Гц, $N_{(3)}H$), 7.25-7.32 (2H, м, ArH), 7.09-7.20 (3H, м, ArH), 4.32 (1H, ддд, ^3J = 5.6, ^3J = 5.2, ^3J = 2.0 Гц, 4-H), 3.21 (3H, с, 4-OCH_3), 2.69 (1H, д.д.кв, ^2J = 15.5, ^3J = 2.0, ^5J = 1.6 Гц, 5-H_A), 2.58 (1H, дд, ^2J = 15.5, ^3J = 5.2 Гц, 5-H_B), 2.03 (3H, д, ^5J = 1.6 Гц, 7-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.3

(C2), 140.2 (C7), 137.0 (C), 129.0 (2CH), 126.0 (2CH), 125.0 (CH), 100.8 (C6), 81.8 (C4), 54.2 (OCH_3), 40.2 (C5), 20.6 (7-CH_3). ИК спектр: 3218 (ушир.с), 3072 (ушир.с) (NH), 1688 (с), 1678 (пл) (амид-I), 1639 (оч.с) (C=C), 1580 (ср) ($CC_{аром}$), 1079 (с) (C-O), 739 (с), 691 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.15; H, 6.18; N, 10.50. $C_{13}H_{16}N_2O_2S$. Вычислено, %: C, 59.07; H, 6.10; N, 10.60.

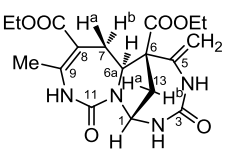
4-Метокси-7-фенил-6-фенилтио-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (161j).



Соединение **161j** (0.648 г, 97%) было получено из пиримидина **150o** (0.797 г, 2.04 ммоль) и Na (0.117 г, 5.09 ммоль) в безводном MeOH (17 мл) (20°C, 4 ч) согласно методике, описанной для **161i**.

Т.пл. 162-163.5°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.33 (1H, д, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(1)}H$), 7.72 (1H, дд, ^3J = 4.7, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(3)}H$), 7.26-7.37 (7H, м, ArH), 7.14-7.25 (3H, м, ArH), 4.43 (1H, ддд, ^3J = 5.7, ^3J = 4.7, ^3J = 3.0 Гц, 4-H), 3.24 (3H, с, 4-OCH_3), 2.75 (1H, дд, ^2J = 14.8, ^3J = 3.0 Гц, 5-H_A), 2.71 (1H, дд, ^2J = 14.8, ^3J = 5.7 Гц, 5-H_B). Спектр ^{13}C ЯМР: 155.1 (C2), 143.3 (C7), 137.5 (C), 137.1 (C), 129.2 (2CH), 128.6 (2CH), 128.5 (CH), 127.8 (2CH), 126.5 (2CH), 125.3 (CH), 105.3 (C6), 83.8 (C4), 54.2 (OCH_3), 38.8 (C5). ИК спектр: 3319 (ушир.сл), 3231 (с), 3095 (с), 3080 (пл) (NH), 3055 (сл) ($CH_{аром}$), 1677 (оч.с) (амид-I), 1619 (ср) (C=C), 1579 (ср), 1493 (ср) ($CC_{аром}$), 1070 (оч.с) (C-O), 769 (с), 747 (с), 699 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 66.21; H, 5.68; N, 8.66. $C_{18}H_{18}N_2O_2S$. Вычислено, %: C, 66.23; H, 5.56; N, 8.58.

(1*R,6*S**,6a*S**)-Диэтил 9-метил-5-метилен-3,11-диоксо-2,3,4,5,6a,7,10,11-октагидро-1,6-метано[1,3]диазепино[1,7-*e*][1,3,5]триазоцин-6,8(1*H*)-дикарбоксилат (162a**).

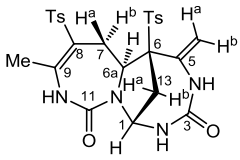


К смеси NaH (0.040 г, 1.68 ммоль) и пиримидина **139a** (0.356 г, 1.53 ммоль) добавляют сухой MeCN (7 мл) и перемешивают реакционную массу при комнатной температуре в течение 7.5 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют ледяную H_2O (3 мл) и нейтрализуют полученную суспензию 4% водной HCl до pH 3. Суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, высушивают и получают **162a** (0.234 г, 78%).

Т.пл. 244.5-245°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР (600.13 МГц): 8.48 (1H, с, N(10)-H), 8.31 (1H, дд, ^4J = 2.2, ^4J = 0.6 Гц, $N_{(4)}$ H), 7.32 (1H, дд, ^3J = 6.6, ^4J = 2.2 Гц, $N_{(2)}H$), 4.99 (1H, дд, ^3J = 7.2, ^3J = 6.6 Гц, 1-H), 4.82 (1H, д, ^2J = 1.0 Гц, H_B в 5-CH_2), 4.56 (1H, дд, ^2J = 1.0, ^4J = 0.6 Гц, H(a) в 5-CH_2), 4.22 (1H, ^2J = 10.8, ^3J = 7.1 Гц, OCH_A в 6-COOEt), 4.18 (1H, ^2J = 10.8, ^3J = 7.1 Гц, OCH_B в 6-COOEt), 4.05 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2 в 8-COOEt), 3.77 (1H, дд, ^3J = 9.7, ^3J = 1.0 Гц, 6a-H), 2.99 (1H, дд, ^2J = 16.0, ^3J = 1.0 Гц, 7-H_B), 2.58 (1H, дд, ^2J = 13.1, ^3J = 7.2 Гц, 13-H(a)), 2.16 (1H, ^2J = 16.0, ^3J = 9.7, ^5J = 1.7 Гц, 7-H_A), 2.16 (3H, д, ^5J = 1.7 Гц, 9-CH_3), 2.02 (1H, д, ^2J = 13.1 Гц, 13-H_B), 1.24 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в 6-COOEt), 1.18 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в 8-COOEt). Спектр ^{13}C ЯМР (150.91 МГц): 170.18 (C=O в 6-COOEt), 167.84 (C=O в 8-COOEt), 156.47 (C3), 152.95 (C11), 145.05 (C9), 144.66 (C5), 104.11 (C8), 101.93 (=CH_2), 64.17 (C1), 63.49 (C6a), 61.31 (OCH_2 в 6-COOEt), 59.86 (C6), 59.53 (OCH_2 в 8-COOEt), 35.43 (C13), 32.48 (C7), 21.45 (9-CH_3), 14.12 (CH_3 в 8-COOEt), 13.65 (CH_3 в 6-COOEt). ИК спектр (KBr): 3225 (с), 3106 (с) (NH), 1731(с) (C=O в 6-COOEt), 1693 (с), 1667 (с),

1628 (с) (C=O в 8-COOEt, C=C, амид-I), 1257 (с), 1145 (ср), 1076 (ср) (C-O). Найдено, %: C 54.95; H 6.25; N 13.98. $C_{18}H_{24}N_4O_6$. Вычислено, %: C 55.10; H 6.16; N 14.28.

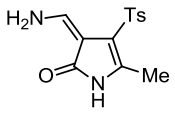
(1*R,6*S**,6a*S**)-9-Метил-5-метилен-6,8-дитозил-1,2,4,5,6,6a,7,10-октагидро-1,6-метано[1,3]диазепино[1,7-e][1,3,5]триазоцин-3,11-дион (162b).**



К смеси NaH (0.084 г, 3.50 ммоль) и 4-мезилоксиметилпиримидина **150l** (1.170 г, 3.12 ммоль) добавляют сухой MeCN (9.6 мл) и перемешивают полученную суспензию при охлаждении на ледяной бане в течение 15 мин и далее при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют H_2O (3 мл), далее последовательно 2% водную HCl до pH 6 и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (3 мл). Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром высушивают и получают **162b** (0.799 г, 92%).

Т.пл. > 300°C (разл., ДМФА). Спектр ^{1}H ЯМР (600.13 МГц): 8.79 (1H, с, $N_{(10)}H$), 7.84 (1H, д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(4)}H$), 7.74-7.77 (2H, м, ArH), 7.66-7.69 (2H, м, ArH), 7.42-7.46 (4H, м, ArH), 7.26 (1H, дд, ^3J = 6.5, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(2)}H$), 5.37 (1H, с, $=CH_a$), 5.12 (1H, дд, ^3J = 7.9, ^3J = 6.5 Гц, 1-H), 5.11 (1H, с, $=CH_b$), 4.03 (1H, д, ^3J = 9.7 Гц, 6a-H), 3.91 (1H, д, ^2J = 16.5 Гц, 7-H_b), 2.93 (1H, дд, ^2J = 12.7, ^3J = 7.9 Гц, 13-H_a), 2.77 (1H, д.д.кв, ^2J = 16.5, ^3J = 9.7, ^5J = 1.7 Гц, 7-H_a), 2.43 и 2.41 (3H и 3H, два с, CH_3 в 6-Ts и 8-Ts), 2.37 (1H, д, ^2J = 12.7 Гц, 13-H_b), 2.15 (3H, д, ^5J = 1.7 Гц, 9-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (150.90 МГц): 156.1 (C3), 152.7 (C11), 145.0, 144.9, 143.2 и 142.2 (C5; C9; C4 в 6-Ts; C4 в 8-Ts), 140.2 (C), 133.4 (C), 130.2 (2CH), 129.7 (2CH), 129.6 (2CH), 126.1 (2CH), 113.7 (C8), 109.9 ($=CH_2$), 74.8 (C6), 67.8 (C1), 64.0 (C6a), 32.8 и 32.4 (C7; C13) 21.12 и 20.95 (CH_3 в 6-Ts и 8-Ts), 20.3 (9-CH_3). ИК спектр: 3353 (с), 3211 (с), 3115 (с), 3093 (с) (NH), 1698 (с), 1669 (с) (амид-I), 1631 (с) (C=C), 1599 (сл) ($CC_{аром}$), 1302 (с) (SO_2), 1139 (с) (SO_2), 914 (ср) ($=CH_2$), 821 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 55.85; H, 5.35; N, 9.78. $C_{26}H_{28}N_4O_6S_2$. Вычислено, %: C, 56.10; H, 5.07; N, 10.07.

3-(Аминометилен)-5-метил-4-тозил-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-2-он (186a).



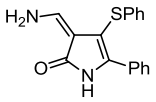
Метод A: Соединение **186a** (0.360 г, 93%, коричневый порошок) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров (97:3) было получено из **160c** (0.388 г, 1.39 ммоль) в пиридине (6 мл) (кипячение, 10 ч) согласно методике, описанной для **186d** в *Методе A*.

Метод B: Соединение **186a** (0.270 г, 92%, коричневый порошок) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров (95:5) было получено из **161g** (0.302 г, 0.97 ммоль) в пиридине (4 мл) (кипячение, 10 ч) согласно методике, описанной для **186d** в *Методе A*. Аналитически чистый образец (светло-желтый порошок) получают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60, элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 100:1 до 25:1) с последующей кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 195.5-196°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 10.51 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 8.44 (1H, ушир.дд, ^3J = 15.0, ^2J = 5.0 Гц, NH_A в NH_2), 7.93 (1H, ушир.дд, ^3J = 7.8, ^2J = 5.0 Гц, NH_B в NH_2), 7.64-7.69 (2H, м, ArH), 7.59 (1H, дд, ^3J = 15.0, ^3J = 7.8 Гц, CH=), 7.35-7.40 (2H, м, ArH), 2.36 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.27 (3H, с, 5-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 10.47 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 7.25 (1H, дд, ^3J = 16.0, ^3J = 8.3 Гц, CH=), 2.25 (3H, с, 5-CH_3), сигналы остальных протонов

перекрываются с сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 166.6 (C2), 146.4 (CH-N), 143.0 (C), 141.0 (C), 136.2 (C5), 129.9 (2CH), 125.6 (2CH), 108.4 (C4), 96.4 (C3), 21.0 (CH_3 в Ts), 11.8 (5-CH_3). ИК спектр: 3414 (с), 3348 (сл), 3299 (ср), 3221 (ср), 3168 (сл), 3112 (ушир.ср) (NH), 3066 (сл), 3022 (сл) ($CH_{аром}$), 1693 (с), 1678 (ср) (C=O, C=C), 1615 (с) (NH_2), 1597 (сл), 1582 (сл) ($CC_{аром}$), 1544 (с) (амид-II), 1495 (сл) ($CC_{аром}$), 1285 (с), 1147 (с) (SO_2), 812 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C 55.61; H 5.09; N 9.96. $C_{17}H_{14}N_2OS \cdot 0.1H_2O$. Вычислено, %: C, 55.74; H, 5.11; N 10.00.

3-(Аминометилен)-5-фенил-4-фенилтио-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-2-он (186d).



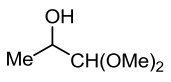
Метод А: Раствор **160b** (0.065 г, 0.22 ммоль) в пиридине (2 мл) кипятят при перемешивании в течение 7 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с H_2O (1 мл) при охлаждении до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают холодной разбавленной HCl, ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **186d** (0.061 г, 95%; светло-оранжевый порошок) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров (93:7).

Метод В: Соединение **186d** (0.421 г, 77%, светло-оранжевый порошок) в виде одного (*E*)-изомера было получено из **161j** (0.609 г, 1.86 ммоль) в пиридине (9.6 мл) (кипячение, 7 ч) согласно методике, описанной в *Методе А*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60, элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 1:0 до 200:1)

Метод С: Соединение **186d** (0.170 г, 37%; светло-оранжевый порошок) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров (96:4) было получено из **150o** (0.617 г, 1.58 ммоль) и DBU (0.060 г, 0.39 ммоль) в пиридине (10 мл) (кипячение, 6 ч) согласно методике, описанной в *Методе А*. Технический продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60, элюируя $CHCl_3$,

Т.пл. 214.5-215°C (разл., петролейный эфир-EtOAc, 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 10.59 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 8.36 (1H, ушир.дд, ^3J = 15.1, ^2J = 4.7 Гц, NH_A в NH_2), 7.90 (1H, ушир.дд, ^3J = 7.6, ^2J = 4.7 Гц, NH_B в NH_2), 7.64-7.70 (2H, м, ArH), 7.22-7.40 (5H, м, ArH), 7.13 (1H, дд, ^3J = 15.1, ^3J = 7.6 Гц, CH=), 7.07-7.13 (3H, м, ArH). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 10.38 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 168.1 (C2), 146.3 (CH-N), 138.4 (C5), 134.8 (CH), 130.8 (CH), 129.2 (2CH), 128.3 (2CH), 127.7 (CH), 126.9 (2CH), 124.9 (3CH), 102.7 (C3), 96.8 (C4). ИК спектр: 3419 (ср), 3303 (ср), 3222 (ср), 3132 (ушир.ср) (NH), 3079 (сл), 3069 (сл), 3063 (сл), 3046 (сл) ($CH_{аром}$), 1669 (с) (C=O, C=C), 1628 (ср) (NH_2), 1581 (сл) ($CC_{аром}$), 1556 (с) (амид-II), 1489 (сл) ($CC_{аром}$), 770 (с), 729 (с), 691 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C 69.01; H 4.91; N 9.68. $C_{17}H_{14}N_2OS$. Вычислено, %: C, 69.36; H, 4.79; N 9.52.

Диметилацеталь 2-гидроксипропаналя (173).

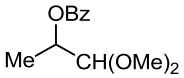


К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому раствору диметил ацеталя 2-оксопропаналя (39.74 г, 0.336 моль) в MeOH (250 мл) добавляют $NaBH_4$ (13.16 г,

0.348 моль) порциями (примерно 1 г в 10 мин) в течение 1 ч 50 мин. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин, ледяную баню удаляют и продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ (80 мл) и H_2O (10 мл) и экстрагируют $CHCl_3$ (100 мл, затем 4 × 50 мл). В процессе экстракции начинает выпадать нерастворимый осадок, его отфильтровывают через вату. Экстракт промывают насыщенным водным раствором NaCl (2 × 50 мл) и сушат над Na_2SO_4 в течение 1 ч. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перегоняют и получают ацеталь **179** (29.24 г, 72%) в виде бесцветной жидкости, которую немедленно используют на следующей стадии.

Т.кип. 63-64°C/25 mmHg. Спектр ^{1}H ЯМР: 4.56 (1H, д, ^3J = 5.1 Гц, C<u>H</u>$(OMe)_2$), 3.98 (1H, д, ^3J = 5.8 Гц, OH), 3.55 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.4, ^3J = 5.8, ^3J = 5.1 Гц, CH_3C<u>H</u>), 3.299 (3H, с, OCH_3), 3.296 (3H, с, OCH_3), 1.00 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, C<u>H</u>$_3$CH).

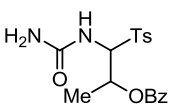
Диметилацеталь 2-бензоилоксипропаналя (170).



К охлажденному на ледяной бане, перемешиваемому раствору диметилацеталя 2-гидроксипропаналя (**179**) (29.24 г, 0.243 моль) в сухом пиридине (180 мл) прикапывают бензоилхлорид (41.81 г, 0.298 моль) в течение 20 мин. Образовавшуюся темно оранжевую суспензию перемешивают при нагревании на водяной бане (40°C, температура бани) в течение 14 ч. Затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ (10 мл) и H_2O (50 мл), раствор охлаждают на водяной бане (10°C) и добавляют $NaHCO_3$ (26.22 г, 0.312 моль) небольшими порциями, чтобы провоцировать сильно выделение газа. После того, как газ перестает выделяться, смесь экстрагируют $CHCl_3$ (100 мл, затем 4 × 50 мл). Экстракт промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл), H_2O (4 × 50 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 100 мл) и сушат над Na_2SO_4 с добавлением крупного силикагеля (для обесцвечивания). Далее сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перегоняют и получают ацеталь **170** (49.99 г, 92%) в виде бесцветной жидкости, которую немедленно используют на следующей стадии.

Т.кип. 90-98°C/0.1 mmHg. n_D^{20} 1.4917. Спектр ^{1}H ЯМР: 7.93-7.99 (2H, м, ArH), 7.62-7.69 (1H, м, ArH), 7.49-7.57 (2H, м, ArH), 5.08 (1H, д.кв, ^3J = 6.5, ^3J = 5.3 Гц, CH_3C<u>H</u>), 4.44 (1H, д, ^3J = 5.3 Гц, C<u>H</u>$(OMe)_2$), 3.38 (3H, с, OCH_3), 3.34 (3H, с, OCH_3), 1.26 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, C<u>H</u>$_3$CH). Спектр ^{13}C ЯМР: 164.9 (C=O), 133.4 (CH), 129.8 (C), 129.2 (2CH), 128.8 (2CH), 104.6 (<u>C</u>H$(OMe)_2$), 70.0 (CH_3<u>C</u>H), 55.2 (OCH_3), 54.5 (OCH_3), 14.9 (<u>C</u>H$_3$CH). ИК спектр (пленка): 3065 (сл), 3033 (сл) ($CH_{аром}$), 2991 (с), 2939 (с), 2909 (ср), 2835 (с) (CH_3, CH), 1720 (оч.с) (C=O), 1603 (ср), 1584 (сл), 1490 (сл) ($CC_{аром}$), 1275 (оч.с), 1114 (оч.с), 1071 (с) (C-O), 714 (с) ($CH_{аром}$).

***N*-[(2-Бензоилокси-1-тозил)проп-1-ил]мочевина (169).**

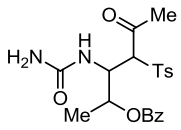


К перегнанному диметилацеталю 2-бензоилоксипропаналя (**170**) (49.80 г, 0.222 моль) добавляют 80% водную HCOOH (110 мл) и перемешивают полученный неокрашенный раствор при нагревании на водяной бане (41°C, температура бани) в

течение 4 ч. Затем охлаждают до комнатной температуры и добавляют сульфиновую кислоту (34.69 г, 0.222 моль) и H_2O (55 мл). Смесь перемешивают в течение 20 мин и к полученному раствору добавляют мочевину (66.69 г, 1.110 моль) и H_2O (55 мл). Через 5 мин из образовавшегося раствора начинает выпадать белый маслянистый осадок, после этого добавляют H_2O (270 мл). Через 1 ч осадок растирают шпателем до образования тонкой суспензии. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают ледяной H_2O до исчезновения запаха HCOOH, петролейным эфиром, высушивают и получают сульфон **169** (73.60 г, 88%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 94:6, который используются без дополнительной очистки. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 99:1.

Т.пл. 124-125.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 7.97-8.02 (2H, м, ArH), 7.65-7.72 (3H, м, ArH), 7.49-7.57 (2H, м, ArH), 7.31-7.36 (2H, м, ArH), 7.02 (1H, д, ^3J = 10.7 Гц, NH), 6.09 (2H, с, NH_2), 5.81 (1H, д.кв, ^3J = 6.4, ^3J = 1.7 Гц, CHO), 5.30 (1H, дд, ^3J = 10.7, $^3J_{CH,CH}$ = 1.7 Гц, CH-N), 2.30 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.26 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, C$\underline{H}_3$CH). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 5.60 (1H, д.кв, ^3J = 6.5, ^3J = 5.2 Гц, CH-O), 5.41 (1H, дд, ^3J = 10.8, ^3J = 5.2 Гц, CH-N), 2.36 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.43 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, C$\underline{H}_3$CH), сигналы остальных протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера. Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 164.5 (C=O в Bz), 157.0 ($CONH_2$), 144.5 (C), 135.0 (C), 133.5 (CH), 129.6 (2CH), 129.6 (2CH), 129.3 (C), 128.53 (2CH), 128.50 (2CH), 72.0 (CH-N), 67.4 (CH-O), 21.1 (CH_3 в Ts), 17.2 ($\underline{C}H_3CH$). ИК спектр: 3472 (с), 3375 (с), 3283 (ср), 3204 (сл) (NH), 3054 (сл) ($CH_{аром}$), 1719 (с) (C=O), 1685 (ср), 1661 (с) (амид-I), 1600 (ушир.ср) ($CC_{аром}$), 1538 (с) (амид-II), 1326 (ср) (SO_2), 1274 (с) (C-O), 1150 (с) (SO_2), 1112 (с) (C-O), 817 (ср), 715 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 56.91; H, 5.43; N, 7.52. $C_{18}H_{20}N_2O_5S\cdot0.1H_2O$. Вычислено, %: C, 57.16; H, 5.38; N, 7.41.

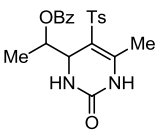
***N*-[(2-Бензоилокси-5-оксо-4-тозил)гекс-3-ил]мочевина (174).**



К смеси тозилацетона (0.2969 г, 13.99 ммоль) и NaH (0.333 г, 13.8 ммоль) добавляют сухой MeCN (17 мл) и перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 20 мин. В образовавшийся раствор добавляют сульфон **169** (5.224 г, 13.88 ммоль) и MeCN (8 мл) и перемешивают полученную суспензию при комнатной температуре в течение 8 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с петролейным эфиром (3 × 10 мл), добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (15 мл), выдерживают полученную суспензию при комнатной температуре в течение ночи и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O и петролейным эфиром. Порошок высушивают в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 на фильтре, промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 15 мл), высушивают и получают мочевину **174** (5.327 г, 89%) в виде смеси четырех диастереомеров в соотношении 38:36:13:13. Аналитически чистый образец (смесь изомеров 44:31:14:11, соответственно) был получен с использованием колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (100:1) с последующим соупариванием основной фракции с MeCN.

Т.пл. 157-160°C (разл.). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера (44%): 7.31-8.08 (9H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров), 6.28 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, NH), 5.76 (2H, ушир.с, NH_2), 5.19 (1H, д.кв, ^3J = 6.4, ^3J = 4.6 Гц, CH-O), 4.87 (1H, д, ^3J = 6.7 Гц, CH-S), 4.66-4.76 (1H, м, CH-N, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов первого и второго минорных изомеров), 2.43 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.28 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.24 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, C$\underline{H_3}$CH). Спектр ^{1}H ЯМР первого минорного изомера (31%): 7.31-8.08 (9H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров), 6.38 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, NH), 5.82 (2H, ушир.с, NH_2), 5.16 (1H, д.кв, ^3J = 6.2, ^3J = 2.0 Гц, CH-O), 4.80 (1H, д, ^3J = 7.2 Гц, CH-S), 4.66-4.76 (1H, м, CHN, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного и второго минорного изомеров), 2.36 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.14 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.16 (3H, д, ^3J = 6.2 Гц, C$\underline{H_3}$CH). Спектр ^{1}H ЯМР второго минорного изомера (14%): 7.31-8.08 (9H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров), 6.12 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, NH), 5.66 (2H, ушир.с, NH_2), 4.85-5.00 (2H, м, CH-O и CH-S, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров), 4.66-4.76 (1H, м, CH-N, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного и первого минорного изомеров), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.27 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.17 (3H, д, ^3J = 6.3 Гц, C$\underline{H_3}$CH). Спектр ^{1}H ЯМР третьего минорного изомера (11%): 7.31-8.08 (9H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров), 6.23 (1H, д, ^3J = 9.9 Гц, NH), 5.72 (2H, ушир.с, NH_2), 4.96 (1H, д.кв, ^3J = 6.2, ^3J = 2.4 Гц, CH-O), 4.86 (1H, д, ^3J = 9.2 Гц, CHS), 4.59 (1H, ддд, ^3J = 9.9, ^3J = 9.2, ^3J = 2.4 Гц, CH-N), 2.41 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.17 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.15 (3H, д, ^3J = 6.2 Гц, C$\underline{H_3}$CH). Спектр ^{13}C ЯМР смеси изомеров (44:31:14:11) (сигналы главного изомера указаны курсивом, сигналы первого минорного изомера подчеркнуты): *200.2*, 200.1, 199.6, 199.2 (C=O в Ac), *165.0*, 164.9, 164.7, 164.5 (C=O в Bz), 157.9, 157.8, *157.7*, 157.6 ($CONH_2$), *145.3*, 145.2, 144.8, 144.6 (C), 136.3, 135,4, 134.9, *134.6* (C), 133.6, 133.5, 133.4, *133.3* (CH), 129.82, 129.78, 129.6, 129.54, 129.50, 129.4, 129.31, 129.28, 129.1, 129.0, 128.72, 128.65, 128.61, 128.59 (2CH), 129.8, 129.7, *129.38*, 129.35 (C), 75.0, 74.6, 74.2, *72.8* (CH-S), 72.7. *71.7*, 71,3, 71.2 (CH-O), *51.1*, 50.9, 50.6 или 51.1, 50.9, *50.6* (CH-N), 32.4, *31.9*, 31.6, 31.4 (CH_3 в Ac), *21.19*, 21.18, 21.16, 21.1 (CH_3 в Ts), 16.6, 16.39, 15.42, *15.0* (C$\underline{H_3}$CH). ИК спектр: 3453 (ср), 3394 (с), 3381 (ср), 3200 (ср) (NH), 3063 (сл) ($CH_{аром}$), 1718 (с) (C=O), 1669 (с) (амид-I), 1600 (ср) ($CC_{аром}$), 1521 (с) (амид-II), 1319 (с) (SO_2), 1271 (с) (C-O), 1146 (с) (SO_2), 1112 (ср), 1081 (ср) (C-O), 815 (ср), 715 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 58.33; H, 5.65; N, 6.62. $C_{21}H_{24}N_2O_6S$. Вычислено, %: C, 58.32; H, 5.59; N, 6.48.

4-(1-Бензоилоксиэтил)-6-метил-5-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (176).

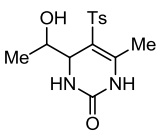


Раствор соединения **174** (6.520 г, 15.08 ммоль) и $TsOH{\cdot}H_2O$ (1.438 г, 7.56 ммоль) в MeCN (50 мл) кипятят при перемешивании в течение 2 ч и отгоняют растворитель в вакууме. К остатку добавляют $NaHCO_3$ (0.612 г, 7.28 ммоль) и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и растирают до кристаллизации, образовавшуюся суспензию перемешивают (на магнитной мешалке) в течение 30 мин для измельчения осадка и охлаждают до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O и петролейным эфиром. Полученный

порошок высушивают в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 на фильтре, промывают холодным (-10°C) эфиром (3 × 15 мл), высушивают и получают пиримидин **176** (5.615 г, 90%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 52:48. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 97:3, соответственно.

Т.пл. 200-201°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 9.49 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 8.08-8.14 (2H, м, ArH), 7.85 (1H, ушир.д, ^3J = 4.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.73-7.79 (2H, м, ArH), 7.62-7.69 (1H, м, ArH), 7.48-7.55 (2H, м, ArH), 7.39-7.44 (2H, м, ArH), 5.15 (1H, д.кв, ^3J = 6.4, ^3J = 3.2 Гц, CH-O), 4.36 (1H, дд, ^3J =4.0, ^3J = 3.2 Гц, 4-H), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.18 (3H, с, 6-CH_3), 1.22 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, C$\underline{H}_3$CH). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 9.63 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.85-7.93 (2H, м, $N_{(3)}H$ и ArH, сигналы перекрываются с сигналами $N_{(3)}H$ протона главного изомера), 7.35-7.79 (8H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 5.16 (1H, д.кв, ^3J = 6.5, ^3J = 2.0 Гц, CHO), 4.14 (1H, дд, ^3J =4.0, ^3J = 2.0 Гц, 4-H), 2.37 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.02 (3H, с, 6-CH_3), 1.29 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, C$\underline{H}_3$CH). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 164.9 (C=O в Bz), 152.4 (C2), 150.0 (C6), 143.50 (C), 140.0 (C), 133.3 (CH), 129.9 (2CH), 129.72 (C), 129.66 (2CH), 128.5 (2CH), 126.2 (2CH), 103.5 (C5), 74.1 (CH-O), 54.1 (C4), 20.96 (CH_3 в Ts), 16.8 (6-CH_3), 13.1 (C$\underline{H}_3$CH). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 165.1 (C=O в Bz), 152.8 (C2), 149.3 (C6), 143.48 (C), 140.2 (C), 133.4 (CH), 130.0 (2CH), 129.6 (C), 129.3 (2CH), 128.7 (2CH), 126.1 (2CH), 104.1 (C5), 74.8 (CH-O), 54.6 (C4), 21.02 (CH_3 в Ts), 16.5 (6-CH_3), 15.7 (C$\underline{H}_3$CH). ИК спектр: 3225 (ушир.с), 3100 (ушир.с) (NH), 1706 (ушир.оч.с) (C=O в OBz, амид-I), 1646 (с) (C=C), 1599 (сл) ($CC_{аром}$), 1305 (ср) (SO_2), 1266 (с) (C-O), 1158 (с) (SO_2), 1100 (с), 1071 (ср), 1052 (ср) (C-O), 814 (ср), 713 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 60.81; H, 5.41; N, 6.75. $C_{21}H_{22}N_2O_5S$. Вычислено, %: C, 60.86; H, 5.35; N, 6.76.

4-(1-Гидроксиэтил)-6-метил-5-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (177).

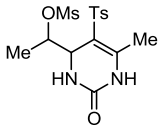


К раствору KOH (3.674 г, 65.47 ммоль) в H_2O (11 мл) добавляют пиримидин **176** (5.153 г, 12.43 ммоль) и EtOH (40 мл) и перемешивают реакционную массу при комнатной температуре в течение 4 ч, затем охлаждают на ледяной бане, нейтрализуют 15% водной HCl до pH 6 и отгоняют растворитель в вакууме досуха. К остатку добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и H_2O (30 мл), суспензию выдерживают при охлаждении 5°C в течение ночи. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O и петролейным эфиром. Порошок высушивают в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 на фильтре, промывают холодным (-10°C) эфиром (2 × 10 мл), высушивают и получают **177** (3.262 г, 85%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 51:49. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 55:45.

Т.пл. 147.5-155°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 9.22 (1H, ушир.д, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(1)}H$), 7.67-7.74 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 7.36-7.44 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 7.16 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.6, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(3)}H$), 4.78 (1H, д, ^3J = 5.0 Гц, OH), 4.03 (1H, дд, ^3J =3.6, ^3J = 2.9 Гц, 4-H), 3.77 (1H, д.д.кв, ^3J = 6.4, ^3J =5.0, ^3J = 2.9 Гц, CH-O,

сигналы частично перекрываются с сигналами CH-O и 4-H протонов минорного изомера), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.11 (3H, с, 6-CH_3), 0.94 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, C$\underline{H}_3$CH). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 9.07 (1H, ушир.д, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(1)}H$), 7.67-7.74 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 7.36-7.44 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 7.29 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.7, ^4J = 1.8 Гц, $N_{(3)}H$), 4.72 (1H, д, ^3J = 5.0 Гц, OH), 3.68-3.77 (2H, м, CH-O и 4-H, сигналы частично перекрываются с сигналами CH-O протона главного изомера), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.07 (3H, с, 6-CH_3), 1.02 (3H, д, ^3J = 6.4 Гц, C$\underline{H}_3$CH). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 152.7 (C2), 148.7 (C6), 143.3 (C), 140.4 (C), 129.84 (2CH), 126.1 (2CH), 104.9 (C5), 70.0 (CHOH), 56.8 (C4), 20.96 (CH_3 в Ts), 16. 7 (6-CH_3), 15.8 ($\underline{C}H_3$CH). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 153.1 (C2), 148.8 (C6), 143.0 (C), 140.9 (C), 129.77 (2CH), 125.9 (2CH), 104.6 (C5), 69.5 (CHOH), 56.4 (C4), 20.94 (CH_3 в Ts), 19.2 ($\underline{C}H_3$CH), 16.8 (6-CH_3). ИК спектр: 3260 (ушир.оч.с), 3110 (ушир.с) (OH, NH), 1706 (с) (амид-I), 1646 (с) (C=C), 1598 (сл) ($CC_{аром}$), 1288 (с), 1150 (с) (SO_2), 1106 (с), 1087 (ср) (C-O), 812 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 53.91; H, 5.96; N, 9.22. $C_{14}H_{18}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 54.18; H, 5.85; N, 9.03.

4-(1-Мезилоксиэтил)-6-метил-5-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-он (178).

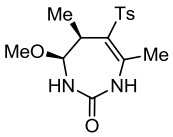


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии пиримидина **177** (2.335 г, 7.52 ммоль) и DMAP (2.743 г, 22.45 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (25 мл) добавляют раствор MsCl (1.727 г, 15.08 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (26 мл) в течение 3 мин. Полученную суспензию перемешивают в течение 5 мин, затем охлаждение удаляют и продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч 50 мин. Образовавшийся раствор разбавляют CH_2Cl_2 (20 мл), промывают раствором водной HCl, приготовленным из 3.5 мл (41.96 ммоль) конц. HCl и H_2O (95 мл) (4 × 25 мл), 3% водным раствором $NaHCO_3$ (15 мл), H_2O (2 × 15 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 15 мл) и высушивают над Na_2SO_4. Сушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в MeCN (20 мл), обесцвечивают крупным силикагелем (кипячение, 1 мин), раствор фильтруют, растворитель отгоняют в вакууме, остаток соупаривают с MeCN (15 мл). Полученную пену растирают с H_2O (10 мл) при комнатной температуре до получения белого масла, затем при охлаждении (0°C) до кристаллизации. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **178** (2.503 г, 85%) в виде смеси двух изомеров в соотношении 55:45, который используют на стадии расширения цикла. После кристаллизации из MeCN соотношение изомеров изменилось на 58:42.

Т.пл. 123.5-125°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР главного изомера: 9.55 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.77 (1H, ушир.дд, ^3J = 4.0, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}H$, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов), 7.72-7.79 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 7.39-7.46 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов минорного изомера), 4.80 (1H, д.кв, ^3J = 6.5, ^3J = 2.8 Гц, CH-O), 4.32 (1H, дд, ^3J =4.0, ^3J = 2.8 Гц, 4-H), 3.21 (3H, с, CH_3 в Ms), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.16 (3H, с, 6-

CH_3), 1.25 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, C$\underline{H}_3$CH). Спектр ^{1}H ЯМР минорного изомера: 9.44 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}$H), 7.83 (1H, ушир.дд, ^3J = 4.1, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(3)}$H), 7.72-7.79 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 7.39-7.46 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов главного изомера), 4.77 (1H, д.кв, ^3J = 6.5, ^3J = 2.0 Гц, CHO), 4.02 (1H, дд, ^3J =4.1, ^3J = 2.0 Гц, 4-H), 3.08 (3H, с, CH_3 в Ms), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.15 (3H, с, 6-CH_3), 1.35 (3H, д, ^3J = 6.5 Гц, C$\underline{H}_3$CH). Спектр ^{13}C ЯМР главного изомера: 152.2 (C2), 150.5 (C6), 143.8 (C), 139.6 (C), 130.05 (2CH), 126.34 (2CH), 102.6 (C5), 80.7 (CH-O), 54.5 (C4), 37.82 (CH_3 в Ms), 21.04 (CH_3 в Ts), 16.72 (6-CH_3), 14.1 ($\underline{C}H_3$CH). Спектр ^{13}C ЯМР минорного изомера: 152.3 (C2), 150.1 (C6), 143.7 (C), 140.0 (C), 130.02 (2CH), 126.29 (2CH), 103.2 (C5), 82.8 (CH-O), 54.7 (C4), 37.75 (CH_3 в Ms), 21.03 (CH_3 в Ts), 17.4 ($\underline{C}H_3$CH), 16.66 (6-CH_3). ИК спектр: 3230 (ушир.с), 3102 (ушир.с) (NH), 3031 (сл) ($CH_{аром}$), 1711 (с) (амид-I), 1646 (с) (C=C), 1597 (сл) ($CC_{аром}$), 1354 (с), 1329 (с), 1176 (с), 1151 (с) (SO_2), 815 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 46.43; H, 5.10; N, 7.32. $C_{15}H_{20}N_2O_6S_2$. Вычислено, %: C, 46.38; H, 5.19; N, 7.21.

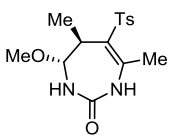
цис-5,7-Диметил-4-метокси-6-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (_цис_-179).



К раствору MeONa в MeOH, образовавшемуся после растворения Na (0.243 г, 10.55 ммоль) в безводном MeOH (15 мл), добавляют пиримидин **178** (2.484 г, 6.39 ммоль) и MeOH (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч 30 мин. Полученную суспензию охлаждают на ледяной бане, последовательно добавляют AcOH (0.246 мл, 4.30 ммоль) и $NaHCO_3$ (0.042 г) и перемешивают в течение 5 мин. Растворитель отгоняют в вакууме (при температуре бани не выше 30°C), остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (12 мл) и петролейным эфиром (5 мл) до кристаллизации и охлаждают полученную суспензию до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают *цис*-**179** (1.923 г, 93%).

Т.пл. 205-205.5°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.73 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}$H), 7.67-7.73 (2H, м, ArH), 7.51 (1H, ушир.ддд, ^4J = 2.0, ^4J = 1.5, ^3J = 1.4 Гц, $N_{(3)}$H), 7.39-7.45 (2H, м, ArH), 4.16 (1H, дд, ^3J = 2.0, ^3J = 1.4 Гц, 4-H), 3.20 (3H, с, OCH_3), 3.11 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.0, ^3J = 2.0, ^4J = 1.5 Гц, 5-H), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.20 (3H, с, 7-CH_3), 0.85 (3H, д, ^3J = 7.0 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 151.5 (C2), 145.0 (C7), 143.4 (C), 139.4 (C), 129.8 (2CH), 126.5 (2CH), 115.5 (C6), 86.6 (C4), 56.3 (OCH_3), 36.9 (C5), 21.0 (CH_3 в Ts), 19.8 (7-CH_3), 10. 7 (5-CH_3). ИК спектр: 3345 (с), 3231 (с), 3113 (ушир.с) (NH), 3058 (сл) ($CH_{аром}$), 1683 (с) (амид-I), 1633 (с) (C=C), 1508 (сл) ($CC_{аром}$), 1305 (с), 1150 (с) (SO_2), 1088 (с) (C-O), 818 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 55.60; H, 6.22; N, 8.65. $C_{15}H_{20}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 55.54; H, 6.21; N, 8.64.

транс-5,7-Диметил-4-метокси-6-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (_транс_-179).

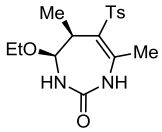


Смесь диазепина *цис*-**179** (0.303 г, 0.93 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.019 г, 0.10 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, через 14 мин после начала реакции образуется раствор. После окончания реакции растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$

(2 мл) и охлаждают полученную суспензию до 0°C. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают *транс*-**179** (0.264 г, 87%).

Т.пл. 194-195°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.71 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 8.26 (1H, ушир.дд, ^3J = 6.2, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.69-7.75 (2H, м, ArH), 7.34-7.40 (2H, м, ArH), 4.15 (1H, дд, ^3J = 6.2, ^3J =5.4 Гц, 4-H), 3.11 (1H, д.кв, ^3J = 7.0, ^3J = 5.4 Гц, 5-H), 3.17 (3H, с, OCH_3), 2.37 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.99 (3H, с, 7-CH_3), 0.90 (3H, д, ^3J = 7.0 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 154.2 (C2), 143.4 (C7), 142.8 (C), 140.7 (C), 129.4 (2CH), 126.5 (2CH), 117.3 (C6), 83.58 (C4), 54.3 (OCH_3), 36.6 (C5), 21.0 (CH_3 в Ts), 20.1 (7-CH_3), 17.0 (5-CH_3). ИК спектр: 3365 (сл), 3319 (с), 3251 (ср), 3206 (ср), 3152 (ср), 3120 (ср) (NH), 1694 (с) (амид-I), 1630 (с) (C=C), 1602 (сл), 1505 (сл) ($CC_{аром}$), 1288 (с), 1144 (с) (SO_2), 1085 (с) (C-O), 811 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 55.58; H, 6.27; N, 8.70. $C_{15}H_{20}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 55.54; H, 6.21; N, 8.64.

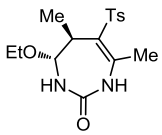
цис-5,7-Диметил-6-тозил-4-этокси-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (_цис_-180).



Диазепин **180** (0.516 г, 97%) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 93:7 был получен из пиримидина **178** (0.612 г, 1.57 ммоль) и Na (0.072 г, 3.11 ммоль) в абсолютном EtOH (15 мл) (20°C, 2 ч) согласно методике, описанной для *цис*-**179**. После кристаллизации из MeCN получают один *цис*-изомер.

Т.пл. 159-160°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.73 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 7.67-7.72 (2H, м, ArH), 7.45 (1H, ушир.дд, ^4J = 1.5, ^3J = 1.3 Гц, $N_{(3)}H$), 7.39-7.45 (2H, м, ArH), 4.25 (1H, дд, ^3J =1.9, ^3J = 1.3 Гц, 4-H), 3.45-3.56 (1H, м, H_A в OCH_2), 3.26-3.36 (1H, м, H_B в OCH_2), 3.05 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.0, ^3J =1.9, ^4J = 1.5 Гц, 5-H), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.20 (3H, с, 7-CH_3), 1.01 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 0.85 (3H, д, ^3J = 7.0 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 151.6 (C2), 145.0 (C7), 143.4 (C), 139.3 (C), 129.9 (2CH), 126.5 (2CH), 115.5 (C6), 84.6 (C4), 64.2 (OCH_2), 37.8 (C5), 21.0 (CH_3 в Ts), 19.8 (7-CH_3), 14.9 (CH_3 в OEt), 10.8 (5-CH_3). ИК спектр: 3301 (с), 3225 (с), 3100 (ушир.с) (NH), 1681 (с) (амид-I), 1631 (с) (C=C), 1497 (сл) ($CC_{аром}$), 1301 (ср), 1152 (с) (SO_2), 1089 (с) (C-O), 821 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 56.68; H, 6.60; N, 8.35. $C_{16}H_{22}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 56.79; H, 6.55; N, 8.28.

транс-5,7-Диметил-6-тозил-4-этокси-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (_транс_-180).



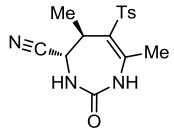
Метод А: Раствор диазепина *цис*-**179** (0.066 г, 0.20 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.004 г, 0.02 ммоль) в EtOH (2 мл) кипятят при перемешивании в течение 30 мин. Растворитель отгоняют в вакууме и растирают полученный остаток с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1 мл) и петролейным эфиром (1 мл) до кристаллизации. Образовавшуюся суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают *транс*-**180** (0.052 г, 76%).

Метод В: Соединение *транс*-**180** (0.607 г, 94%) было получено из диазепина *цис*-**180** (0.643 г, 1.90 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.037 г, 0.19 ммоль) в EtOH (20 мл) (кипячение, 30 мин) согласно методике, описанной в *Методе А*.

Т.пл. 201-202°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.68 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 8.23 (1H,

ушир.дд, ^3J = 6.2, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.75-7.80 (2H, м, ArH), 7.31-7.37 (2H, м, ArH), 4.26 (1H, дд, ^3J =6.2, ^3J = 5.3 Гц, 4-H), 3.49-3.59 (1H, м, H_A в OCH_2), 3.47 (1H, д.кв, ^3J = 7.0, ^3J =5.3 Гц, 5-H), 3.27-3.37 (1H, м, H_B в OCH_2), 2.37 (3H, с, CH_3 в Ts), 1.98 (3H, с, 7-CH_3), 1.02 (3H, т, ^3J = 7.0 Гц, CH_3 в OEt), 0.93 (3H, д, ^3J = 7.0 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 154.2 (C2), 143.5 (C7), 142.7 (C), 140.8 (C), 129.2 (2CH), 126.5 (2CH), 117.1 (C6), 81.9 (C4), 61.9 (OCH_2), 37.0 (C5), 21.0 (CH_3 в Ts), 20.1 (7-CH_3), 17.3 (5-CH_3), 14.9 (CH_3 в OEt). ИК спектр: 3367 (сл), 3330 (с), 3241 (ср), 3204 (ср), 3151 (ср), 3120 (ср) (NH), 3066 (сл) ($CH_{аром}$), 1694 (с) (амид-I), 1635 (с) (C=C), 1600 (сл), 1501 (сл) ($CC_{аром}$), 1281 (с), 1141 (с) (SO_2), 1082 (с) (C-O), 822 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 56.73; H, 6.72; N, 8.30. $C_{16}H_{22}N_2O_4S$. Вычислено, %: C, 56.79; H, 6.55; N, 8.28.

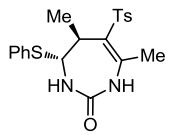
***цис*-5,7-Диметил-6-тозил-4-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (*цис*-181).**



Суспензию пиримидина **178** (0.150 г, 0.39 ммоль) и тонкоизмельченного NaCN (0.054 г, 1.11 ммоль) в сухом ДМСО (0.8 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем добавляют H_2O (3.2 мл), полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **181** (0.098 г, 80%) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 94:6. После кристаллизации из MeCN получают один *цис*-изомер.

Т.пл. 239.5-240°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР *цис*-**181**: 8.87 (1H, ушир.д, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(1)}H$), 8.63 (1H, ушир.дд, ^3J = 3.2, ^4J = 1.7 Гц, $N_{(3)}H$), 7.70-7.76 (2H, м, ArH), 7.38-7.44 (2H, м, ArH), 4.85 (1H, дд, ^3J = 3.2, ^3J = 1.3 Гц, 4-H), 3.46 (1H, д.кв, ^3J = 6.8, ^3J = 1.3 Гц, 5-H), 2.39 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.03 (3H, с, 7-CH_3), 1.17 (3H, д, ^3J = 6.8 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{1}H ЯМР *ранс*-**181**: 9.03 (1H, ушир.с, $N_{(1)}H$), 8.22 (1H, ушир.д, ^3J = 7.4 Гц, $N_{(3)}H$), 4.54 (1H, дд, ^3J = 7.4, ^3J =5.4 Гц, 4-H), 3.60 (1H, д.кв, ^3J = 6.8, ^3J = 5.4 Гц, 5-H), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.14 (3H, с, 7-CH_3), 1.04 (3H, д, ^3J = 6.8 Гц, 5-CH_3), сигналы ароматических протонов перекрываются с сигналами аналогичных протонов *цис*-изомера. Спектр ^{13}C ЯМР *цис*-**181**: 153.7 (C2), 145.1 (C7), 143.3 (C), 140.0 (C), 129.9 (2CH), 126.3 (2CH), 117.6 (CN), 117.4 (C6), 46.1 (C4), 38.3 (C5), 21.0 (CH_3 в Ts), 20.4 (7-CH_3), 15.6 (5-CH_3). ИК спектр *цис*-**181**: 3320 (с), 3230 (ср), 3114 (ушир.с) (NH), 3049 (сл) ($CH_{аром}$), 2253 (сл) (CN), 1684 (с) (амид-I), 1634 (с) (C=C), 1599 (сл), 1509 (сл) ($CC_{аром}$), 1304 (с), 1153 (с) (SO_2), 816 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 56.40; H, 5.46; N, 13.22. $C_{15}H_{17}N_3O_3S$. Вычислено, %: C, 56.41; H, 5.37; N, 13.16.

***транс*-5,7-Диметил-6-тозил-4-фенилтио-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (*транс*-182).**

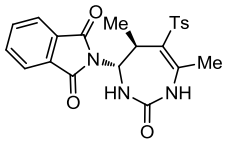


К охлажденной на ледяной бане, перемешиваемой суспензии NaH (0.034 г, 1.43 ммоль) в сухом ТГФ (3.5 мл) добавляют раствор тиофенола (0.158 г, 1.43 ммоль) в ТГФ (3.5 мл) и перемешивают в течение 20 мин. К образовавшейся суспензии добавляют пиримидин **178** (0.484 г, 1.25 ммоль) и ТГФ (3 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с петролейным эфиром (3 × 5 мл), затем с H_2O (5 мл) и петролейным эфиром (5 мл) при охлаждении до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают соединение **182** (0.507

г) в виде единственного *транс*-изомера. Технический продукт (0.482 г) очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (12 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 1:1 до 1:10), и получают диазепин *транс*-**182** (0.396 г, 83%).

Т.пл. 204-205°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.88 (1H, ушир.д, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(1)}H$), 8.34 (1H, ушир.дд, ^3J = 7.1, ^4J = 2.0 Гц, $N_{(3)}H$), 7.73-7.78 (2H, м, ArH), 7.23-7.43 (7H, м, ArH), 4.77 (1H, дд, ^3J = 7.1, ^3J = 5.2 Гц, 4-H), 3.64 (1H, д.кв, ^3J = 6.8, ^3J = 5.2 Гц, 5-H), 2.38 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.13 (3H, с, 7-CH_3), 1.09 (3H, д, ^3J = 6.8 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 154.2 (C2), 144.8 (C7), 143.2 (C), 140.2 (C), 134.1 (C), 131.1 (2CH), 129.6 (2CH), 129.0 (2CH), 127.0 (CH), 126.9 (2CH), 117.2 (C6), 62.2 (C4), 39.3 (C5), 21.0 (CH_3 в Ts), 20.4 (7-CH_3), 20.1 (5-CH_3). ИК спектр: 3359 (ушир.с), 3237 (с), 3108 (ушир.с) (NH), 1691 (с) (амид-I), 1620 (с) (C=C), 1515 (сл) ($CC_{аром}$), 1275 (с), 1141 (с) (SO_2), 813 (с), 751 (с), 677 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.83; H, 5.80; N, 7.06. $C_{20}H_{22}N_2O_3S_2$. Вычислено, %: C, 59.68; H, 5.51; N, 6.96.

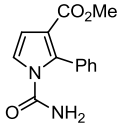
транс-5,7-Диметил-6-тозил-4-фталимидо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-он (*транс*-183).



Суспензию пиримидина **178** (0.432 г, 1.11 ммоль) и фталимида калия (0.266 г, 1.43 ммоль) в MeCN (20 мл) кипятят при перемешивании в течение 1 ч 30 мин. После окончания реакции растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с H_2O (5 мл) до кристаллизации. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, холодным (-10°C) EtOH (2 × 5 мл), высушивают и получают *транс*-**183** (0.432 г, 95%).

Т.пл. 270-270.5°C (разл., ДМФА). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.94 (1H, ушир.д, ^4J = 1.9 Гц, $N_{(1)}H$), 7.79-7.86 (2H, м, ArH), 7.68-7.75 (2H, м, ArH), 7.69 (1H, ушир.ддд, ^3J = 7.0, ^4J = 1.9, ^4J = 0.9 Гц, $N_{(3)}H$), 7.36-7.41 (2H, м, ArH), 6.89-6.95 (2H, м, ArH), 5.13 (1H, дд, ^3J = 7.0, ^3J = 5.5 Гц, 4-H), 3.17 (1H, д.д.кв, ^3J = 7.1, ^3J = 5.5, ^4J = 0.9 Гц, 5-H), 2.35 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.00 (3H, с, 7-CH_3), 1.12 (3H, д, ^3J = 7.1 Гц, 5-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 166.8 (O=C-N-C=O), 154.2 (C2), 147.5 (C7), 143.1 (C), 138.8 (C), 134.6 (2CH), 130.9 (2C), 129.5 (2CH), 126.1 (2CH), 123.0 (2CH), 116.7 (C6), 64.7 (C4), 36.8 (C5), 21.0 (CH_3 в Ts), 20.0 (7-CH_3), 14.9 (5-CH_3). ИК спектр: 3384 (ср), 3348 (пл), 3243 (ушир.с), 3142 (пл), 3111 (ушир.с) (NH), 3059 (сл) ($CH_{аром}$), 1766 (ср), 1711 (оч.с), 1682 (ср) (амид-I), 1632 (с) (C=C), 1596 (сл) ($CC_{аром}$), 1301 (с), 1152 (с) (SO_2), 812 (ср), 723 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 59.97; H, 5.05; N, 9.72. $C_{22}H_{21}N_3O_5S$. Вычислено, %: C, 60.13; H, 4.82; N, 9.56.

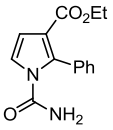
Метил 1-карбамоил-2-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (197a).



Суспензию соединения **158b** (0.511 г, 1.44 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.027 г, 0.14 ммоль) в MeCN (8 мл) кипятят при перемешивании в течение 30 мин, затем растворитель отгоняют в вакууме. Маслообразный остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 мл) и петролейным эфиром (5 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **197a** (0.310 г, 88%).

Т.пл. 125.5-127°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.68 (2H, ушир.с, NH_2), 7.27-7.39 (5H, м, ArH), 7.24 (1H, д, ^3J = 3.3 Гц, 5-H), 6.59 (1H, д, ^3J = 3.3 Гц, 4-H), 3.57 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 163.7 (C=O в COOMe), 151.4 (NH_2C=O), 137.0 (C2), 131.5 (C), 130.0 (2CH), 127.8 (CH), 127.2 (2CH), 121.2 (C5), 115.0 (C3), 110.3 (C4), 50.8 (CH_3). ИК спектр: 3461 (с), 3332 (ср), 3257 (ушир.с), 3184 (ср), 3140 (ср), 3118 (ср) (NH), 3064 (сл), 3050 (сл), 3007 (сл) ($CH_{аром}$), 1736 (оч.с) (C=O), 1705 (оч.с) (амид-I), 1607 (с) (амид-II), 1562 (ср), 1509 (сл) ($CC_{аром}$), 1328 (оч.с), 1235 (с), 1185 (с) (C-O), 751 (с), 699 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 63.87; H, 5.01; N, 11.42. $C_{13}H_{12}N_2O_3$. Вычислено, %: C, 63.93; H, 4.95; N, 11.47.

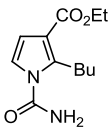
Этил 1-карбамоил-2-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (197b).



Соединение **197b** (0.244 г, 94%) было получено из диазепина **158e** (0.369 г, 1.00 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.020 г, 0.10 ммоль) в MeCN (8 мл) (кипячение, 30 мин) согласно методике, описанной для **197a**.

Т.пл. 151.5-152.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.65 (2H, ушир.с, NH_2), 7.27-7.38 (5H, м, Ph), 7.24 (1H, д, ^3J = 3.3 Гц, 5-H), 6.58 (1H, д, ^3J = 3.3 Гц, 4-H), 4.01 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 1.04 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 163.4 (C=O в COOEt), 151.4 (NH_2C=O), 136.8 (C2), 131.8 (C), 130.0 (2CH), 127.7 (CH), 127.2 (2CH), 121.1 (C5), 115.6 (C3), 110.3 (C4), 59.2 (OCH_2), 13.9 (CH_3). ИК спектр: 3450 (с), 3349 (ср), 3315 (ср), 3276 (ушир.с), 3188 (с), 3149 (сл), 3128 (сл) (NH), 3086 (сл), 3064 (сл), 3035 (сл) ($CH_{аром}$), 1737 (с) (C=O), 1712 (с), 1682 (оч.с) (амид-I), 1598 (с) (амид-II), 1557 (ср), 1506 (сл), 1481 (с) ($CC_{аром}$), 1305 (оч.с), 1199 (оч.с) (C-O), 737 (с), 707 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 65.15; H, 5.48; N, 10.82. $C_{14}H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: C, 65.11; H, 5.46; N, 10.85.

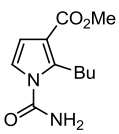
Этил 2-бутил-1-карбамоил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (197c).



Соединение **197c** (0.204 г, 93%) было получено из диазепина **158f** (0.322 г, 0.92 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.018 г, 0.09 ммоль) в MeCN (4 мл) (кипячение, 30 мин) согласно методике, описанной для **197a**.

Т.пл. 150.5-151.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.74 (2H, ушир.с, NH_2), 7.09 (1H, д, ^3J = 3.4 Гц, 5-H), 6.42 (1H, д, ^3J = 3.4 Гц, 4-H), 4.18 (2H, кв, ^3J = 7.1 Гц, OCH_2), 3.18-3.25 (2H, м, $C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_3$), 1.43-1.53 (2H, м, $CH_2C\underline{H}_2CH_2CH_3$), 1.21-1.34 (2H, м, $CH_2CH_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.25 (3H, т, ^3J = 7.1 Гц, CH_3 в OEt), 0.86 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 164.0 (C=O в COOEt), 152.1 (NH_2C=O), 141.5 (C2), 119.6 (C5), 114.1 (C3), 109.9 (C4), 59.2 (OCH_2), 31.8 ($\underline{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 25.0 ($CH_2\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 22.1 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_3$), 14.2 ($CH_3$ в OEt), 13.7 (CH_3 в Bu). ИК спектр: 3428 (с), 3342 (ср), 3248 (с), 3202 (с), 3150 (сл), 3128 (сл) (NH), 1722 (с) (C=O), 1680 (с) (амид-I), 1619 (с) (амид-II), 1577 (сл), 1563 (ср), 1511 (ср) ($CC_{аром}$), 1308 (с), 1203 (с) (C-O). Найдено, %: C, 60.48; H, 7.62; N, 11.70. $C_{12}H_{18}N_2O_3$. Вычислено, %: C, 60.49; H, 7.61; N, 11.76.

Метил 2-бутил-1-карбамоил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (197d).

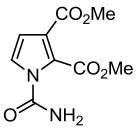


Соединение **197d** (0.336 г, 94%) было получено из диазепина **161b** (0.408 г, 1.59 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.030 г, 0.16 ммоль) в MeCN (8 мл) (кипячение, 30 мин) согласно

методике, описанной для **197a**. Аналитически чистый образец (0.224 г) получают из технического продукта (0.398 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (16 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 1:2), с последующей кристаллизацией из EtOH (2 мл).

Т.пл. 148-149°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.75 (2H, ушир.с, NH_2), 7.09 (1H, д, ^3J = 3.4 Гц, 5-H), 6.42 (1H, д, ^3J = 3.4 Гц, 4-H), 3.71 (3H, с, OCH_3), 3.18-3.26 (2H, м, $C\underline{H}_2CH_2CH_2CH_3$), 1.43-1.53 (2H, м, $CH_2C\underline{H}_2CH_2CH_3$), 1.21-1.33 (2H, м, $CH_2CH_2C\underline{H}_2CH_3$), 0.86 (3H, т, ^3J = 7.3 Гц, CH_3 в Bu). Спектр ^{13}C ЯМР: 164.4 (C=O в COOMe), 152.1 (NH_2C=O), 141.7 (C2), 119.7 (C5), 113.7 (C3), 109.7 (C4), 50.8 (OCH_3), 31.7 ($\underline{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 24.9 ($CH_2\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 22.0 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_3$), 13.6 ($CH_3$ в Bu). ИК спектр: 3431 (с), 3339 (ср), 3242 (с), 3201 (с), 3156 (ср), 3137 (ср) (NH), 3011 (сл) ($CH_{аром}$), 1725 (оч.с) (C=O), 1689 (с) (амид-I), 1620 (с) (амид-II), 1578 (ср), 1563 (ср), 1514 (ср) ($CC_{аром}$), 1309 (с), 1209 (оч.с) (C-O). Найдено, %: C, 58.82; H, 7.29; N, 12.36. $C_{11}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: C, 58.91; H, 7.19; N, 12.49.

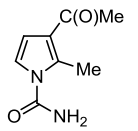
Диметил 1-карбамоил-1*H*-пиррол-2,3-дикарбоксилат (197e).



Соединение **197e** (0.328 г, 87%) было получено из диазепинона **161c** (0.505 г, 1.95 ммоль) и $TsOH\cdot H_2O$ (0.037 г, 0.19 ммоль) в MeCN (8 мл) (кипячение, 30 мин) согласно методике, описанной для **197a**.

Т.пл. 149.5-151.5°C (EtOAc). Спектр ^{1}H ЯМР: 8.07 (1H, ушир.с, NH), 7.98 (1H, ушир.с, NH), 7.41 (1H, д, ^3J = 3.3 Гц, 5-H), 6.56 (1H, д, ^3J = 3.3 Гц, 4-H), 3.76 (3H, с, CH_3), 3.72 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 162.7 (C=O в COOMe), 162.4 (C=O в COOMe), 149.9 (NH_2C=O), 128.8 (C2), 120.3 (C5), 116.2 (C3), 110.4 (C4), 52.5 (CH_3), 51.6 (CH_3). ИК спектр: 3423 (с), 3365 (ср), 3328 (ушир.ср), 3300 (с), 3196 (ср), 3142 (сл), 3124 (сл) (NH), 1722 (пл), 1713 (оч.с) (C=O и амид-I), 1604 (ср), 1586 (сл), 1570 (ср), 1486 (ср) ($CC_{аром}$), 1331 (с), 1279 (с), 1227 (с) (C-O). Найдено, %: C, 47.65; H, 4.51; N, 12.28. $C_9H_{10}N_2O_5$. Вычислено, %: C, 47.79; H, 4.46; N, 12.39.

3-Ацетил-1-карбамоил-2-метил-1*H*-пиррол (197f).



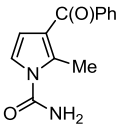
Метод A: Соединение **197f** (0.243 г, 79%) в виде светло-желтого порошка было получено из диазепина **161d** (0.366 г, 1.85 ммоль) и $TsOH\cdot H_2O$ (0.035 г, 0.18 ммоль) в MeCN (5 мл) (30 мин, кипячение) согласно методике, описанной для **197a**.

Метод B: К раствору Na (0.134 г, 5.82 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют пиримидин **150i** (0.600 г, 2.29 ммоль), полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляют $TsOH\cdot H_2O$ (0.799 г, 4.20 ммоль) и кипятят образовавшуюся суспензию при перемешивании в течение 30 мин. Растворитель отгоняют в вакууме. Маслообразный остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 мл) и петролейным эфиром (5 мл) до кристаллизации. Суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **197f** (0.209 г, 55%) в виде светло-желтого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (5 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 100:0 до

110:1) с последующей кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 179.5-181°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.75 (2H, ушир.с, NH_2), 7.12 (1H, д, ^{3}J = 3.5 Гц, 5-H), 6.59 (1H, д, ^{3}J = 3.5 Гц, 4-H), 2.65 (3H, с, 2-CH_3), 2.34 (3H, с, CH_3 в Ac). Спектр ^{13}C ЯМР: 194.7 (C=O on Ac), 152.2 (NH_2C=O), 135.4 (C2), 122.9 (C3), 119.2 (C5), 110.7 (C4), 29.2 (CH_3 в Ac), 13.1 (2-CH_3). ИК спектр: 3411 (с), 3337 (ср), 3238 (ср), 3195 (ушир.с), 3143 (ср), 3123 (ср) (NH), 1716 (оч.с) (амид-I), 1653 (с) (C=O), 1621 (с) (амид-II), 1574 (ср), 1550 (с), 1515 (с) ($CC_{аром}$). Найдено, %: C, 57.84; H, 6.09; N, 16.90. $C_8H_{10}N_2O_2$. Вычислено, %: C, 57.82; H, 6.07; N, 16.86.

3-Бензоил-1-карбамоил-2-метил-1*H*-пиррол (197g).

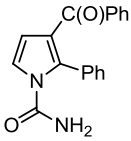


Метод A: Соединение **197g** (0.430 г, 96%, светло-желтый порошок) было получено из диазепина **161e** (0.512 г, 1.97 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.037 г, 0.19 ммоль) в MeCN (8 мл) (30 мин, кипячение) согласно методике, описанной для **197a**. Аналитически чистый образец (0.187 г, белый порошок) получают из технического **197g** (0.412 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (13 г), элюируя системой $CHCl_3$-MeOH (от 100:0 до 75:1), с последующей кристаллизацией из EtOH (7 мл).

Метод B: Соединение **197g** (0.287 г, 92%) было получено из диазепина **161e** (0.331 г, 1.27 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.024 г, 0.13 ммоль) в EtOH (5 мл) (кипячение, 30 мин) согласно методике, описанной для **197a**.

Т.пл. 191-192.5°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.81 (2H, ушир.с, NH_2), 7.47-7.72 (5H, м, ArH), 7.20 (1H, д, ^{3}J = 3.5 Гц, 5-H), 6.30 (1H, д, ^{3}J = 3.5 Гц, 4-H), 2.61 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 191.5 (C=O в Bz), 152.1 (NH_2C=O), 139.6 (C), 136.8 (C2), 131.8 (CH), 128.7 (2CH), 128.3 (2CH), 122.1 (C3), 119.2 (C5), 111.6 (C4), 13.5 (CH_3). ИК спектр: 3398 (с), 3345 (ср), 3250 (ср), 3196 (ушир.с), 3150 (ср), 3121 (сл) (NH), 3083 (сл), 3059 (сл), 3026 (сл), 3003 (сл) ($CH_{аром}$), 1728 (оч.с) (амид-I), 1636 (ср), 1622 (с) (C=O и амид-II), 1597 (ср), 1577 (ср), 1546 (ср), 1509 (ср) ($CC_{аром}$), 731 (с), 706 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 68.34; H, 5.27; N, 12.28. $C_{13}H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27.

3-Бензоил-1-карбамоил-2-фенил-1*H*-пиррол (197h).



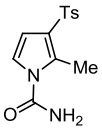
Метод A: Соединение **197h** (0.114 г, 96%, светло-желтый порошок) было получено из диазепина **158i** (0.163 г, 0.41 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.008 г, 0.04 ммоль) в MeCN (3 мл) (45 мин, кипячение) согласно методике, описанной для **197a**.

Метод B: Соединение **197h** (0.248 г, 94%, светло-желтый порошок) было получено из диазепина **161f** (0.292 г, 0.90 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.017 г, 0.09 ммоль) в MeCN (6 мл) (кипячение, 25 мин) согласно методике, описанной для **197a**. Аналитически чистый образец (0.276 г, белый порошок) получают из технического **197h** (0.382 г) с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (11 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 1:1), с последующей кристаллизацией из EtOH (1.5 мл).

Т.пл. 136-137°C (EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.77 (2H, ушир.с, NH_2), 7.31-7.62 (5H, м, ArH), 7.32 (1H, д, ^{3}J = 3.3 Гц, 5-H), 7.20-7.23 (5H, м, ArH), 6.48 (1H, д, ^{3}J = 3.3 Гц, 4-H). Спектр ^{13}C ЯМР: 191.4

(C=O в Bz), 151.6 (NH_2C=O), 138.4 (C), 136.0 (C2), 132.0 (CH), 131.4 (C), 129.9 (2CH), 128.9 (2CH), 128.0 (2CH), 127.5 (CH), 127.4 (2CH), 123.7 (C3), 121.2 (C5), 111.3 (C4). ИК спектр: 3356 (ушир.с), 3275 (с), 3189 (ушир.с), 3138 (сл), 3113 (ср) (NH), 3057 (ср), 3023 (сл) ($CH_{аром}$), 1706 (оч.с) (амид-I), 1633 (с), 1628 (пл) (C=O и амид-II), 1600 (ср), 1579 (ср), 1541 (ср), 1504 (ср), 1492 (ср) ($CC_{аром}$), 763 (ср), 725 (с), 698 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 74.37; H, 4.87; N, 9.66. $C_{18}H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: C, 74.47; H, 4.86; N, 9.65.

1-Карбамоил-2-метил-3-тозил-1*H*-пиррол (197i).

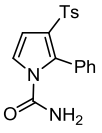


Метод A: Пиррол **197i** (0.265 г, 88%) был получен из диазепина **161g** (0.336 г, 1.08 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.021 г, 0.11 ммоль) в EtOH (6 мл) (кипячение, 15 мин) согласно методике, описанной для **197k** в *Методе A*.

Метод B: Пиррол **197i** (0.149 г, 63%) в виде желтоватого порошка был получен из пиримидина **150l** (0.322 г, 0.86 ммоль) и Na (0.049 г, 2.13 ммоль) в сухом MeOH (8 мл) (20°C, 46 мин), далее $TsOH·H_2O$ (0.293 г, 1.54 ммоль) в EtOH (7 мл) (кипячение, 15 мин) согласно методике, описанной для **197k** в *Методе B*. Аналитически чистый образец (белый порошок) был получен кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 198.5-200°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.85 (2H, ушир.с, NH_2), 7.71-7.77 (2H, м, ArH), 7.36-7.42 (2H, м, ArH), 7.20 (1H, д, ^3J = 3.5 Гц, 5-H), 6.49 (1H, д, ^3J = 3.5 Гц, 4-H), 2.56 (3H, с, 2-CH_3), 2.36 (3H, с, CH_3 в Ts). Спектр ^{13}C ЯМР: 151.5 (C=O), 143.4 (C), 140.3 (C), 133.6 (C2), 129.9 (2CH), 126.3 (2CH), 123.3 (C3), 120.2 (C5), 109.0 (C4), 21.0 (CH_3 в Ts), 12.0 (2-CH_3). ИК спектр: 3447 (с), 3352 (сл), 3259 (с), 3201 (ушир.с), 3145 (ср), 3125 (сл) (NH), 1739 (оч.с) (амид-I), 1627 (с), 1595 (сл), 1509 (сл) ($CC_{аром}$), 1312 (с), 1144 (с) (SO_2), 809 (ср), 729 (с), 709 (с), 697 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, % C, 55.85; H, 5.32; N, 9.78. $C_{13}H_{14}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 56.10; H, 5.07; N 10.07.

1-Карбамоил-3-тозил-2-фенил-1*H*-пиррол (197j).

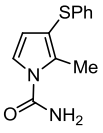


Метод A: Раствор диазепина **161h** (0.506 г, 1.36 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.026 г, 0.14 ммоль) в EtOH (10 мл) кипятят при перемешивании в течение 1 ч. Растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и петролейным эфиром (5 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **197j** (0.444 г, 96%) в виде желтоватого порошка.

Метод B: К раствору, полученному при взаимодействии Na (0.050 г, 2.17 ммоль) с сухим MeOH (8 мл), добавляют пиримидин **148b** (0.330 г, 0.88 ммоль), реакционную массу кипятят при перемешивании в течение 2 мин. Полученный раствор охлаждают, добавляют $TsOH·H_2O$ (0.296 г, 1.56 ммоль) и отгоняют растворитель в вакууме. К остатку добавляют EtOH (10 мл) и кипятят при перемешивании в течение 30 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 мл) и петролейным эфиром (5 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **197j** (0.249 г, 83%) в виде желтоватого порошка.

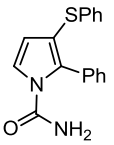
Аналитически чистый образец (белый порошок) был получен кристаллизацией из MeCN.
Т.пл. 201-202°C (разл., MeCN). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.75 (2H, ушир.с, NH_2), 7.28-7.44 (5H, м, ArH), 7.31 (1H, д, ^{3}J = 3.3 Гц, 5-H), 7.13-7.25 (4H, м, ArH), 6.68 (1H, д, ^{3}J = 3.3 Гц, 4-H), 2.31 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 150.7 (C=O), 143.3 (C), 139.7 (C), 134.4 (C2), 130.2 (2CH), 129.6 (C), 129.4 (2CH), 128.5 (CH), 127.4 (2CH), 126.4 (2CH), 124.9 (C3), 121.2 (C5), 109.5 (C4), 20.9 (CH_3). ИК спектр: 3409 (с), 3365 (ср), 3306 (с), 3218 (с), 3168 (сл), 3137 (сл) (NH), 3060 (сл) ($CH_{аром}$), 1737 (с), 1713 (оч.с) (амид-I), 1631 (с), 1597 (ср), 1506 (сл) ($CC_{аром}$), 1299 (с), 1146 (оч.с) (SO_2), 815 (ср), 775 (с), 741 (ср), 713 (ср), 692 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, % C, 63.45; H, 4.87; N, 8.26. $C_{18}H_{16}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 63.51; H, 4.74; N, 8.23.

1-Карбамоил-2-метил-3-фенилтио-1*H*-пиррол (197k).



Метод A: Раствор диазепина **161i** (0.213 г, 0.81 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.015 г, 0.08 ммоль) в MeOH (7 мл) кипятят при перемешивании в течение 30 мин, далее растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 мл) и петролейным эфиром (2 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **197k** (0.166 г, 89%).
Метод B: К раствору, полученному при взаимодействии Na (0.049 г, 2.13 ммоль) с сухим MeOH (7 мл), добавляют пиримидин **150n** (0.283 г, 0.86 ммоль), реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2.5 ч, добавляют $TsOH·H_2O$ (0.292 г, 1.54 ммоль) и кипятят при перемешивании в течение 25 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1 мл), H_2O (1 мл) и петролейным эфиром (5 мл) до кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают **197k** (0.177 г, 89%). Аналитически чистый образец (белый порошок) получают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (5 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (от 3:1 до 1:1), с последующей перекристаллизацией из смеси петролейный эфир-$CHCl_3$ (~ 1:1 v/v).
Метод C: Пиррол **197k** (0.116 г, 84%) был получен из диазепина **158l** (0.205 г, 0.60 ммоль) и $TsOH·H_2O$ (0.024 г, 0.12 ммоль) в EtOH (3.2 мл) (кипячение, 4 ч) согласно методике, описанной в *Методе A*.
Т.пл. 109-110°C (петролейный эфир-$CHCl_3$, ~ 1:1 v/v). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.65 (2H, ушир.с, NH_2), 7.35 (1H, д, ^{3}J = 3.4 Гц, 5-H), 7.21-7.28 (2H, м, ArH), 7.06-7.13 (1H, м, ArH), 6.98-7.03 (2H, м, ArH), 6.24 (1H, д, ^{3}J = 3.4 Гц, 4-H), 2.42 (3H, с, 2-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 152.1 (C=O), 138.5 (C2), 135.6 (C), 129.0 (2CH), 125.4 (2CH), 124.9 (CH), 120.0 (C5), 114.6 (C4), 109.1 (C3), 12.6 (2-CH_3). ИК спектр: 3360 (с), 3325 (пл), 3238 (ср), 3196 (с) (NH), 3074 (сл), 3057 (сл) ($CH_{аром}$), 1739 (ср), 1688 (оч.с) (амид-I), 1634 (с), 1617 (с), 1580 (ср), 1498 (ср) ($CC_{аром}$), 736 (с), 688 (ср) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 61.93; H, 5.24; N, 11.91. $C_{12}H_{12}N_2OS$. Вычислено, %: C, 62.04; H, 5.21; N, 12.06.

1-Карбамоил-2-фенил-3-фенилтио-1*H*-пиррол (197l).



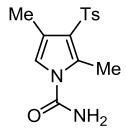
Метод А: Раствор диазепина **161j** (0.108 г, 0.33 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.003 г, 0.02 ммоль) в EtOH (2 мл) кипятят при перемешивании в течение 8 мин, далее растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растворяют в $CHCl_3$ (5 мл), полученный раствор промывают H_2O (3 × 2 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 1 мл). Растворитель отгоняют в вакууме, остаток соупаривают с абсолютным EtOH (2 мл), полученное масло выдерживают в высоком вакууме в течение 3 ч для удаления следов растворителя. Получают **197l** (0.076 г, 78%) в виде желтоватого масла.

Метод В: К раствору, полученному при взаимодействии Na (0.035 г, 1.52 ммоль) с сухим MeOH (7 мл), добавляют пиримидин **150o** (0.238 г, 0.61 ммоль), реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, добавляют $TsOH \cdot H_2O$ (0.206 г, 1.08 ммоль) и отгоняют растворитель в вакууме. К остатку добавляют EtOH (6 мл) и кипятят при перемешивании в течение 5 мин. Растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растворяют в $CHCl_3$ (15 мл), полученный раствор промывают H_2O (3 × 5 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 3 мл). Растворитель отгоняют в вакууме, остаток соупаривают с абсолютным EtOH (2 мл), полученное масло выдерживают в высоком вакууме в течение 3 ч для удаления следов растворителя. Получают **197l** (0.134 г, 75%) в виде желтоватого масла. К полученному маслу добавляют сухой эфир (2 мл), при этом происходит образование раствора, из которого через некоторое время начинают выпадать кристаллы. Полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают на предварительно охлажденном фильтре, промываю холодным эфиром (1 мл) и высушивают. Получают 0.061 г **197l** (из 0.134 г масла). Аналитически чистый образец получают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 60 (5 г), элюируя системой петролейный эфир-$CHCl_3$ (3:1), с последующей эфирной обработкой.

Метод С: Раствор соединения **160b** (0.045 г, 0.15 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.029 г, 0.15 ммоль) в 95% EtOH (3 мл) кипятят при перемешивании в течение 7 ч, растворитель отгоняют в вакууме. Осадок растворяют в $CHCl_3$ (6 мл), последовательно промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 мл), H_2O (3 × 3 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (2 × 3 мл). Растворитель отгоняют в вакууме, остаток высушивают и получают **197l** (0.044 г, 98%) в виде желтоватого масла.

Т.пл. 116.5-118°C. Спектр ^{1}H ЯМР: 7.65 (2H, ушир.с, NH_2), 7.40 (1H, д, ^3J = 3.2 Гц, 5-H), 7.21-7.37 (7H, м, ArH), 7.01-7.13 (3H, м, ArH), 6.34 (1H, д, ^3J = 3.2 Гц, 4-H). Спектр ^{13}C ЯМР: 151.5 (C=O), 138.8 (C2), 136.9 (C), 131.3 (C), 129.5 (2CH), 129.0 (2CH), 127.5 (2CH), 127.4 (CH), 125.7 (2CH), 125.1 (CH), 122.4 (C5), 114.8 (C4), 110.8 (C3). ИК спектр: 3451 (с), 3408 (с), 3311 (ушир.с), 3235 (с), 3168 (ушир.с), 3150 (сл), 3117 (сл) (NH), 3067 (сл), 3040 (сл), 3019 (сл) ($CH_{аром}$), 1724 (с), 1692 (оч.с) (амид-I), 1614 (сл), 1591 (ср), 1581 (ср), 1500 (сл) ($CC_{аром}$), 777 (с), 737 (с), 700 (с) ($CH_{аром}$). Найдено, %: C, 69.33, H, 4.67, N, 9.53. $C_{17}H_{14}N_2OS$. Вычислено, %: C, 69.36; H, 4.79; N, 9.52.

2,4-Диметил-1-карбамоил-3-тозил-1*H*-пиррол (197m).



Раствор метоксидиазепина *цис*-**179** (0.440 г, 1.36 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.052 г, 0.28 ммоль) в MeCN (8 мл) кипятят при перемешивании в течение 30 мин. Растворитель отгоняют в вакууме и растирают полученный остаток с насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) до кристаллизации. Образовавшуюся суспензию охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают, промывают ледяной H_2O, петролейным эфиром, высушивают и получают пиррол **197m** (0.388 г, 98%).

Т.пл. 212.5-214°C (разл., EtOH). Спектр ^{1}H ЯМР: 7.78 (2H, ушир.с, NH_2), 7.69-7.74 (2H, м, ArH), 7.36-7.42 (2H, м, ArH), 6.98 (1H, кв, ^4J = 1.1 Гц, 5-H), 2.64 (3H, с, 2-CH_3), 2.36 (3H, с, CH_3 в Ts), 2.06 (3H, д, ^4J = 1.1 Гц, 4-CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР: 151.6 (C=O), 145.0 (C7), 143.37 (C), 140.7 (C), 135.1 (C2), 129.9 (2CH), 126.0 (2CH), 121.3 (C3), 118.7 (C5), 117.8 (C4), 21.0 (CH_3 в Ts), 12.4 (2-CH_3), 11.2 (4-CH_3). ИК спектр: 3409 (ушир.с), 3346 (ср), 3254 (ср), 3193 (ушир.с) (NH), 3060 (сл), 3027 (сл) ($CH_{аром}$), 1736 (оч.с) (амид-I), 1629 (ср), 1596 (сл), 1514 (ср), 1494 (сл) ($CC_{аром}$), 1292 (с), 1165 (с) (SO_2), 816 (ср). Найдено, %: C, 57.59; H, 5.60; N, 9.56. $C_{14}H_{16}N_2O_3S$. Вычислено, %: C, 57.52; H, 5.52; N, 9.58.

5. Выводы

1. Предложена и экспериментально подтверждена новая общая методология синтеза разнообразных азотсодержащих гетероциклов (5-, 6-, 7- и 14-членных; с одним-, двумя, тремя- и шестью гетероатомами; моноциклических и бициклических; ароматических и гидрированных), основанная на реакции *N*-(тозилметил)замещенных амидов угольной кислоты с енолятами функционализированных кетонов с последующими трансформациями полученных продуктов амидоалкилирования.
2. Разработан новый общий метод синтеза *N*-(тозилметил)замещенных амидов угольной кислоты конденсацией соответствующих амидов (мочевин, тиомочевин, карбаматов, циангуанидина, семикарбазонов) с *n*-толуолсульфиновой кислотой и различными альдегидами или их ацеталями.
3. Впервые показано, что реакция *N*-(тозилметил)замещенных амидов с енолятами α-функционально замещенных кетонов приводит к образованию соответствующих (γ-оксоалкил)амидов, которые, в зависимости от их строения, превращаются в следующие типы гетероциклических соединений:
   а) 5-функционально замещенные 4-гидроксигексагидропиримидин-2-оны(тионы, имины) путем самопроизвольной циклизации (γ-оксоалкил)мочевин, -тиомочевин или -гуанидинов, а также реакцией (γ-оксоалкил)карбаматов с аммиаком;
   б) 5-функционально замещенные тетрагидро-1,3-оксазин-2-оны путем восстановления карбонильной группы в (γ-оксоалкил)карбаматах с последующей гетероциклизацией;
   в) 5-уреидо-4,5-дигидрофураны путем самопроизвольной циклизации α-галогенметил-γ-оксоалкилмочевин;
   г) тетрагидро-1,2,4-триазепин-2-оны и 14-членные циклические бис-семикарбазоны с использованием кислотно-катализируемой гетероциклизации гидразонов (γ-оксоалкил)-семикарбазидов, полученных из продуктов амидоалкилирования енолятов 1,3-дикетонов этил *N*-(тозилметил)карбаматами с последующей ретро-конденсацией Кляйзена и реакцией с гидразином;
   д) 5-функционально замещенные 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-оны(тионы, имины) дегидратацией соответствующих 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов(тионов, иминов) или циклизацией/дегидратацией их ациклических форм;
   е) 5-функционализированные 1,2-дигидропиримидин-2-оны путем промотируемого основаниями элиминирования хлороформа от 4-трихлорометил-1,2,3,4-тетрагидро-пиримидин-2-онов;
   ж) функционализированные 1,2,3,4-тетрагидропиридины, а также пиперидины и пиридины на основе реакции Штаудингера/аза-Виттига 6-(азидоэтил)замещенных 4-гидроксигекса-гидропиримидин-2-онов или их ациклических форм;

з) функционализированные пирролины и пирролы на основе реакции Штаудингера/аза-Виттига 6-(1-азидоалкил)замещенных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов или их ациклических форм;

и) пиридо[4,3-*d*]пиримидины и пирроло[3,4-*d*]пиримидины с использованием реакции Штаудингера/аза-Виттига 4-(2-азидоалкил)- или 4-(1-азидоалкил)замещенных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов.

4. Разработан новый общий пятистадийный метод синтеза функционально замещенных 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов, основанный на расширении пиримидинового цикла 4-(мезилоксиметил)-, 4-(тозилоксиметил)- или 4-хлорометил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов под действием нуклеофильных реагентов. На основании экспериментальных данных и квантово-химических расчетов предложен механизм реакции расширения, включающий образование бициклических циклопропановых интермедиатов.
5. Впервые показано, что термическое элиминирование метанола или тиофенола из 4-метокси- и 4-фенилтио-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов является эффективным способом синтеза дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-онов.
6. Впервые установлено, что под действием кислот функционализированные дигидро- и тетрагидро-1*H*-1,3-диазепин-2-оны претерпевают сужение цикла с образованием соответствующих 1-карбамоилпирролов. Последние образуются также в результате кислотно катализируемой трансформации 5-уреидо-4,5-дигидрофуранов.
7. Обнаружена новая реакция сужения диазепинового цикла в пиррольный цикл, протекающая при действии оснований на дигидро-1*H*-1,3-диазепин-2-оны или их синтетические предшественники. На основании квантово-химических расчетов предложен механизм этой синхронной перегруппировки, включающий депротонирование NH группы с последующим разрывом связи C-N и одновременным вращением вокруг простой связи C5-C6.
8. Разработано два метода синтеза труднодоступных β-изотиоцианатокетонов. Первый метод основан на реакции непредельных кетонов с азидоводородной кислотой с последующей обработкой полученных β-азидокетонов трифенилфосфином и сероуглеродом. Второй метод включает взаимодействие непредельных кетонов или β-алкоксикетонов с тиоциановой кислотой.
9. Впервые на основе реакции β-изотиоцианатокетонов с гидразином осуществлен синтез 4-(γ-оксоалкил)тиосемикарбазидов, их гидразонов и 3-амино-4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов, которые были использованы для получения тетрагидро-1,2,4-триазепин-2-тионов(онов) и 1,2,4-триазепан-2-тионов(онов). Обнаружена и всесторонне изучена новая катализируемая основаниями реакция расширения цикла 3-амино-4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов с образованием тетрагидро-1,2,4-триазепин-2-тионов.

6. Список литературы

1. Blicke F. F. The Mannich reaction // *Org. Reactions* **1942**, *1*, 303–341.
2. Tramontini M. Advances in the chemistry of Mannich bases // *Synthesis* **1973**, 703-775.
3. Gevorgyan G. A., Agababyan A. G., Mndzhoyan O. L. Advances in the chemistry of β-aminoketones // *Rus. Chem. Rev*. **1984**, *53*, 971-1013.
4. Tramontini M., Angiolini, L. Further advances in the chemistry of Mannich bases // *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791-1837.
5. Zaugg H. E., Martin W. B. α-Amidoalkylations at carbon // *Org. Reactions* **1965**, *14*, 52-269.
6. Zaugg H. E. Recent synthetic methods involving intramolecular amidoalkylation at carbon // *Synthesis* **1970**, 49-73.
7. Zaugg H. E. α-Amidoalkylation at carbon: recent advances - Part I // *Synthesis* **1984**, 85-110.
8. Zaugg H. E. α-Amidoalkylation at carbon: recent advances - Part II // *Synthesis* **1984**, 181-212.
9. Speckamp W. N., Moolenaar M. J. New developments in the chemistry of *N*-acyliminium ions and related intermediates // *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856.
10. Maryanoff B. E., Zhang H.-C., Cohen J. H., Turchi I. J., Maryanoff C. A. Cyclizations of *N*-acyliminium ions // *Chem. Rev*. **2004**, *104*, 1431-1628.
11. Mazurkiewicz R., Październiok-Holewa A., Adamek J., Zielińska K. α-Amidoalkylating agents: structure, synthesis, reactivity and application // *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2014**, *111*, 43-94.
12. Shutalev A. D., Kuksa V. A. Novel method for synthesis of 4-hydroxyhexahydropyrimidine-2-thiones // *Chem. Heterocycl. Compd*. **1995**, *31*, 86-91.
13. Shutalev A. D., Kuksa V. A. Utilization of the amidoalkylation reaction in the synthesis of hydrogenated pyrimidine-2-thiones // *Chem. Heterocycl. Compd*. **1997**, *33*, 91-95.
14. Shutalev A. D. Synthesis of 5-arylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2-thiones // *Chem. Heterocycl. Compd*. **1997**, *33*, 1469-1470.
15. Shutalev A. D., Kishko E. A., Sivova N. V., Kuznetsov A. Yu. A new convenient synthesis of 5-acyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2-thiones/ones // *Molecules* **1998**, *3*, 100-106.
16. Hellmann H. Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie II. 8. Amidomethylierungen // *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 463-471.
17. Haworth R. D., Peacock D. H., Smith W. R., MacGillivray R. The action of formaldehyde on proteins. Part II. Some reactions of *N*-hydroxymethylamides // *J. Chem. Soc.* **1952**, 2972-2980.
18. Vail S. L., Moran C. M., Moore H. B. Extent of formaldehyde reaction with selected amides // *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2067-2070.
19. Böhme H., Dick A., Driesen G. Über Darstellung und Umsetzungen von *N*-Alkyl-*N*-hydroxy-methyl- und *N*-Alkyl-*N*-chlormethyl-carbonsäureamiden // *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1879-1882.
20. Ingrassia L., Mulliez M. Expedient synthesis of perhaloaldehyde *N*-acyl hemiaminals // *Synthesis* **1999**, 1731-1738.
21. Coppin, N. G. S, Titherley, A. W. The condensation of chloral hydrate and carbamide // *J. Chem. Soc., Trans*. **1914**, *105*, 32-36.

22. Beller M., Eckert M. Amidocarbonylation - An efficient route to amino acid derivatives // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1010-1027.
23. Speckamp W. N., Hiemstra H. Intramolecular reactions of *N*-acyliminium intermediates // *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367-4416.
24. DeNinno M. P., Eller C., Etienne J. B. The preparation and intra- and intermolecular addition reactions of acyclic *N*-acylimines: Application to the synthesis of (±)-sertraline // *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6988-6993.
25. Marson C. M. Synthesis via *N*-acyliminium cyclisations of *N*-heterocyclic ring systems related to alkaloids // *ARKIVOC* **2001**, (i), 1-16.
26. Hellmann H., Aichinger G., Wiedemann H.-P. Amidomethylierungen Methylenaktiver Verbindungen // *Ann. Chem.* **1959**, *626*, 35-46.
27. Schiff H. Aldehydderivate einiger Amide // *Ann. Chem.* **1868**, *148*, 330-338.
28. Noyes W. A., Forman D. B. Aldehyde-amide condensation. I. Reactions between aldehydes and acetamide // *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3493-3494.
29. Kraft W.M., Herbst R.M. The condensation of carbonyl compounds with amides. Aliphatic aldehydes and pyruvic acid with aliphatic carbamates // *J. Org. Chem.* **1945**, *10*, 483-497.
30. Whitfield G. F., Johnson R., Swern D. Clarification of the acid-catalyzed reaction of glyoxal with carbamate esters // *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 95-99.
31. Buc S. R. The Reaction of *N*-hydroxymethyl phthalimide with nitriles // *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 254-256.
32. Zilberman E. N. Some reactions of nitriles with the formation of a new nitrogen-carbon bond // *Rus. Chem. Rev.* **1960**, *29*, 331-344.
33. Seebach D., Charczuk L., Gerber Ch., Renaud P., Berner H., Schneider H. Elektrochemische Decarboxylierung von L-Threonin- und Oligopeptid-Derivaten unter Bildung von *N*-Acyl-*N*,*O*-acetalen: Herstellung von Oligopeptiden mit Carboxamid- oder Phosphonat-C-Terminus // *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 401-425.
34. Zietlow A., Steckhan E. Diastereoselective amidoalkylation reactions of electrochemically methoxylated chiral 2-oxazolidinones with organocopper reagents // *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5658-5661.
35. Kardassis G., Brungs P., Steckhan E. Electrogenerated chiral cationic glycine equivalents - Part 1: The 6-methoxy derivative of cyclo(*L*-Pro-Gly) // *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3471-3478.
36. Mazurkiewicz R., Adamek J., Październiok-Holewa A., Zielińska K., Simka W., Gajos A., Szymura K. α-Amidoalkylating agents from *N*-acyl-α-amino acids: 1-(*N*-acylamino)-alkyltriphenylphosphonium salts // *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1952-1960.
37. Shono T., Hamaguchi H., Matsumura Y. Electroorganic chemistry. XX. Anodic oxidation of carbamates // *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4264-4268.
38. Nyberg K., Servin R. Large-scale laboratory electrolysis in organic systems. III. The synthesis of α-methoxyalkylamides. Cyclic acylimmonium precursors // *Acta Chem. Scand.* **1976**, *B30*, 640-642.

39. Shono T. Electroorganic chemistry in organic synthesis // *Tetrahedron* **1984**, *40*, 811-850.
40. Ignatova L.A., Shutalev A.D., Shingareeva A.G., Dymova S.F., Unkovskii B.V. Reactivity and stereochemical structure of 4-hydroxy- and 4-alkoxyhexahydropyrimidine-2-thiones // *Chem. Heterocycl. Compd*. **1985**, *21*, 218-224.
41. Badische Anilin and Soda-Fabrik. Improvements in the production of ethers // British Patent GB 79849, 1957 [*Chem. Abstr*. **1958**, *49*, 1272].
42. Mancera O., Lemberger O. *N*-Bromomethylphthalimide as a reagent for the characterization of alcohols and phenols // *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 1253-1255.
43. Böhme H., Hartke K. Über *N*-α-Halogenalkyl-carbonsäureamide, VII Die Umsetzung Schiffscher Basen mit Carbonsäurehalogeniden // *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 600-603.
44. Yost R.S. Preparation of unsaturated cyclic urea derivatives // United States Patent 2880208, 1959 [*Chem. Abstr*. **1960**, *54*, 569].
45. Furukawa J., Onishi A., Tsuruta T. Reaction of vinyl ethers with acidic imino compounds. A new synthesis of some *N*-vinyl imides // *J. Org. Chem.* 1958, *23*, 672-676.
46. Wijnberg J. B. P. A., Schoemaker H. E., Speckamp W. N. A regioselective reduction of *gem*-disubstituted succinimides // *Tetrahedron* **1978**, *34*, 179-187.
47. Johnson A. P., Luke R. W. A., Steele R. W., Boa A. N. Synthesis of 1-acylamino-1-(trimethylsiloxy)alkanes by trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate-catalysed addition of bis(trimethylsilyl)amides to aldehydes // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1996**, 883-893.
48. Suh Y. G., Lee Y. S., Kim S. H., Jung J. K., Yun H., Jang J., Kim N.J., Jung J.W. A stereo-controlled access to functionalized macrolactams *via* an aza-Claisen rearrangement // *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 561-568.
49. Suh Y. G., Jang J., Yun H., Han S. M., Shin D., Jung J. K.,. Jung J. W. Expedient synthesis of chiral homoallylamines via *N*,*O*-acetal TMS ethers and its application // *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5920-5923.
50. Yang J. E., In J. K., Lee M. S., Kwak J. H., Lee H., Lee S. J., Kang H. Y., Suh Y. G., Jung J. K. Synthesis of calycotomine via pictet-spengler type reaction of *N*,O-acetal TMS ethers as *N*-acyliminium ion equivalents // *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1401-1404.
51. Jung J. W., Shin D. Y., Seo S. Y., Kim S. H., Paek S. M., Jung J. K., Suh Y. G. A new entry to functionalized cycloalkylamines: diastereoselective intramolecular amidoalkylation of *N*,*O*-acetal TMS ether possessing allylsilane // *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 573-575.
52. Fesenko A. A., Shutalev A. D. A novel convenient synthesis of 5-acyl-1,2-dihydropyrimidin-2-ones via 4-trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones // *Tetrahedron* **2010**, *66*, 940-946.
53. Nyberg K. Friedel-Crafts Reactions. II. Amidoalkylation by *N*-acetoxymethyl-*N*-methylformamide in the presence of trifluoroacetic acid // *Acta Chem. Scand.* **1974**, *B28*, 825-826.
54. Shono T. Electroorganic chemistry in organic synthesis // *Tetrahedron* **1984**, *40*, 811-850.
55. Murahashi S. I. Synthetic aspects of metal-catalyzed oxidations of amines and related reactions // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2443-2465.
56. Murahashi S. I., Saito T., Naota T., Kumobayashi H., Akutagawa S. Osmium-catalyzed oxidation

of β-lactams with peroxides // *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2145-2148.
57. Shiozaki M., Ishida N., Hiraoka T., Yanagisawa H. Stereocontrolled syntheses of chiral intermediates of thienamycin from threonines // *Tetrahedron Lett*. **1981**, *22*, 5205-5208.
58. Gabriel S. Über einige synthetisch verwertbare Derivate der Aminosäuren // *Chem. Ber*. **1908**, *41*, 242-250.
59. Zinner H., Herbig H., Wigert H. Benzazole, IV. Mitteil.: Mannich-Basen des Benzoxazolons // *Chem. Ber*. **1956**, *89*, 2131-2136.
60. Zinner H., Hübsch H., Burmeister D. Benzazole, VI. Mannich-Basen des Benzoxazolthions // *Chem. Ber*. **1957**, *90*, 2246-2253.
61. Zinner H., Spangenberg B. Benzazole, VIII. Mannich-Basen des Benzimidazolons, ein Beitrag zum Bildungsmechanismus von N-Mannich-Basen // *Chem. Ber*. **1958**, *91*, 1432-1437.
62. Behrend R., Niemeyer R. Ueber die Condensation von Hydantoin mit Formaldehyd // *Ann. Chem*. **1909**, *365*, 38-49.
63. Ratts K. W., Chupp J. P. Active heteromethylene compounds. I. Hindered halomethyl amides // *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3745-3747.
64. Kober R., Steglich W. Untersuchungen zur Reaktion von Acylaminobrommalonestern und Acylaminobromessigestern mit Trialkylphosphiten – eine einfache Synthese von 2-Amino-2-(diethoxyphosphoryl)essigsäure-ethylester // *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 599-609.
65. Münster P., Steglich W. Synthesis of α-amino acids by reaction of *t*-butyl *N*-(*t*-butoxycarbonyl)iminoacetate with *C*-nucleophiles // *Synthesis* **1987**, 223-225.
66. Orthner L., Balle G., Dittus G., Wagner H. Hydrohalides of substituted isothio-ureas and a process of preparing them // United States Patent 2302885, 1942 [*Chem. Abstr*. **1943**, *37*, 2389].
67. Ösapay G., Szilagyi I., Seres J. Conversion of amino acids and dipeptides into their phosphonic analogs: Aminoalkylphosphonic acids and peptides II // *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2977-2983.
68. Katritzky A. R., Rachwal S., Hitchings G. J. Benzotriazole: a novel synthetic auxiliary // *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2683-2732.
69. Katritzky A. R., Lan X., Fan W. Q. Benzotriazole as a synthetic auxiliary: benzotriazolylalkylations and benzotriazole-mediated heteroalkylation // *Synthesis* **1994**, 445-456.
70. Katritzky A. R., Lan X., Yang J. Z., Denisko O. V. Properties and synthetic utility of *N*-substituted benzotriazoles // *Chem. Rev*. **1998**, *98*, 409-548.
71. Katritzky A. R., Rogovoy B.V. Benzotriazole: an ideal synthetic auxiliary // *Chemistry* **2003**, *9*, 4586-4593.
72. Katritzky A. R., Manju K., Singh S. K., Meher N. K. Benzotriazole mediated amino-, amido-, alkoxy- and alkylthio-alkylation // *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2555-2581.
73. Katritzky A. R., Kirichenko K., Elsayed A. M., Ji Y., Fang Y., Steel P. J. Convenient preparation of *tert*-butyl β-(protected amino)esters // *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4957-4959.
74. Katritzky A. R., Drewniak M. The chemistry of benzotriazole. Part 8. A novel two-step procedure for the *N*-alkylation of amides // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 2339-2344.
75. Katritzky A. R., Drewniak M., Lue P. The chemistry of benzotriazole. 10. A conceptually new

approach to the synthesis of secondary amides and thioamides // *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5854-5856.

76. Katritzky A. R., Drewniak M. A general method for the *N*-alkylation of thioamides // *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1755-1758.
77. Katritzky A. R., Yao G., Lan X., Zhao X. The conversion of secondary into tertiary amides using benzotriazole methodology // *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2086-2093.
78. Clauß K., Grimm D., Prossel G. β-Lactame mit über Heteroatome gebundenen Substituenten // *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 539-560.
79. Hart D. J., Tsai Y. M. New methods for alkaloid synthesis: α-acylamino radical cyclizations // *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1430-1432.
80. Morton J., Rahim A., Walker E. R. H. A new general method of α-amino-alkylation // *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4123-4126.
81. Katritzky A. R., Takahashi I., Fan W. Q., Pernak J. *N*-[1-(Benzotriazol-1-yl)alkyl]amides, versatile amidoalkylation reagents. Part 3. Syntheses of open-chain *N*-protected-hemithioaminals // *Synthesis* **1991**, 1147-1150.
82. George N., Bekkaye M., Masson G., Zhu J. A practical, one-pot multicomponent synthesis of α-amidosulfides and their application as latent *N*-acylimines in the Friedel-Crafts reaction // *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3695-3699.
83. Hellmann H., Haas G. Acylaminomethyl-Sulfide und Acylaminomethyl-Sulfone // *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 444-446.
84. Strating J., Van Leusen A. M. Chemistry of α-diazosulphones. Part I. Preliminary communication // *Rec. Trav. Chim.* **1962**, *81*, 966-968.
85. Shutalev A. D., Kuksa V. A. New method for the preparation of hydrogenated pyrimidine-2-thiones // *Chem. Heterocycl. Compd*. **1993**, *29*, 1470-1471.
86. Shutalev A. D., Ignatova L. A. α-Amido(thioamido)alkylation of dithiocarbamic, *O*-ethyldithiocarbonic, and arylsulfinic acids by 4-hydroxy(alkoxy)hexahydropyrimidine-2-thiones(ones) // *Chem. Heterocycl. Compd*. **1991**, *27*, 187-194.
87. Matthies D. Herstellung und Umsetzung von *N*-Acyl-chloroglycien // *Synthesis* **1978**, 53-54.
88. Jaeger G., Metzger C., Eue L., Schmidt R. *N*-Arylcarbamidesaureester und -thiolester, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Herbizide // Patent DE 2134173, 1973 [*Chem. Abstr.* **1973**, *78*, 110982].
89. Piesch S., Engelhardt F., Herrmann E., Plath D. Verfahren zur Herstellung von Sulfonylmethyl-urethanen // Patent DE 2228712, 1974 [*Chem. Abstr.* **1974**, *80*, 82463].
90. Thomas R., Kraemer W., Eue L., Metzger C., Jaeger G. Tetrasubstituierte Harnstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Herbizide // DE 2247310, 1974 [*Chem. Abstr.* **1974**, *81*, 37405].
91. Engberts J. B. F. N., Strating J. Chemistry of α-diazosulfones. Part III. A simple preparation of *N*-(sulfonylmethyl)urethanes by a Mannich condensation // *Rec. Trav. Chim.* **1964**, *83*, 733-736.
92. Engberts J. B. F. N., Zuidema G., Zwanenburg B., Strating J. Mechanism of reactions of α-

diazosulfones. Part V. Substituent effects in the acid-catalysed hydrolysis of arenesulfonyldiazomethanes // *Rec. Trav. Chim.* **1969**, *88*, 641-654.

93. Plessis C., Uguen D., De Cian, A., Fischer J. Improved preparation of tosyldiazomethane // *Tetrahedron. Lett.* **2000**, *41*, 5489-5493.
94. Van Leusen A. M., Strating J. *p*-Tolylsulfonyldiazomethane // *Org. Synthesis* **1977**, *57*, 95.
95. Kuo Y.-C., Aoyama T., Shioiri T. New methods and reagents in organic synthesis. 20. 2-Mesytylenesulfonyl diazomethane: synthesis and application to the Arndt-Eistert synthesis // *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 899-902.
96. Wagenaar A., Kransen G., Engberts J. B. F. N. Synthesis and acid-catalyzed decomposition of *o*-nitrophenylsulfonyldiazomethane // *J. Org. Chem*. **1974**, *39*, 411-414.
97. Engberts J. B. F. N., Strating J. The Mannich condensation of sulfinic acids, aldehyde, and ethyl carbamate. II. The use of higher aldehydes // *Rec. Trav. Chim.* **1965**, *84*, 942-950.
98. Engberts J. B. F. N., Olijnsma T., Strating J. The Mannich condensation of sulfinic acids, aldehyde, and ethyl carbamate. III. The use of ethyl *N*-monosubstituted carbamates, ethyl monothiocarbamates and ethyl dithiocarbamates // *Rec. Trav. Chim.* **1966**, *85*, 1211-1222.
99. Olijnsma T., Engberts J. B. F. N., Strating J. The synthesis of 1-tosylalkyl isocyanates and *N*-(1-tosylalkyl)carbamoyl chlorides from S-ethyl *N*-(1-tosylalkyl) thiocarbamates // *Rec. Trav. Chim.* **1970**, *89*, 897-906.
100. Olijnsma T., Engberts J. B. F. N., Strating J. The Mannich condensation of sulfinic acid with aldehydes and carboxamides, sulfonamides, or lactams. Part IV // *Rec. Trav. Chim.* **1967**, *86*, 463-473.
101. Olijnsma T., Engberts J. B. F. N., Strating J. Formamide as the amine component with sulfinic acids and aldehydes // *Rec. Trav. Chim.* **1972**, *91*, 209-212.
102. Mataloni M., Petrini M., Profeta R. Synthesis of Secondary Amines by Reduction of α-Amidoalkylphenyl Sulfones with Sodium Acetoxyborohydride // *Synlett* **2003**, 1129-1132.
103. Meijer H., Tel R. M., Strating J., Engberts J. B. F. N. Mannich-type condensation reactions of sulfinic acids with aldehydes and nitrogen bases. Part.VI. The use of ureas, thioureas and thiobenzamide // *Rec. Trav. Chim*. **1973**, *92*, 72-82.
104. Berges D. A., Schmidt S. J. Observation of an aziridine intermediate in a displacement reaction on tetrahydro-5-(tosyloxy)-2(1*H*)-pyrimidinone. // *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4555-4557.
105. Shutalev A. D., Savinkina E. V., Albov D. V., Zamilatskov I. A., Buravlev, E. A. Synthesis of 5-acetyl-4,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2-thione and structural characterization of its polymorphs and complexes with 12-group metal iodides // *Struct. Chem*. **2011**, *22*, 849-855.
106. Van Leusen A. M., Jeuring H. J., Wildeman, J., van Nispen S. P. J. M. Synthesis of *N*-(tosylmethy1)carbodiimides and their application in the synthesis of 2-amino-1,3-oxazoles from aldehydes // *J. Org. Chem*. **1981**, *46*, 2069-2072
107. Tel R. M., Engberts J. B. F. N. An electron spin resonance spectroscopic study of aminocarbonyl nitroxides. Long-range hyperfine splitting of amino substituents and conformational preferences around the C_{α}-N(O) bond in aminocarbonyl tosylmethyl nitroxides // *J. Org. Chem*. **1977**, *42*, 3542-

3544.

108. Guinchard X., Vallee Y., Denis J.-N. *tert*-Butyl (phenylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates: the first class of *N*-(Boc) nitrone equivalents // *Org. Lett*. **2005**, *7*, 5147-5150.
109. Solovyev P. A., Shutalev A. D. Synthesis and oxidative aromatization of 5-acetyl-2-cyanoimino-6-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine with manganese dioxide // *Chem. Het. Compd*. **2009**, *45*, 809-814.
110. Didier B., Patrick L. Procede de preparation de *N*-carbonylarylimines utiles dans la synthese de taxoides therapeutiquement actifs // Patent FR 2707634, 1995.
111. Buschmann, H., Puetz C., Enders D., Oberboersch S. Carbamide esters for treating pain // From PCT Int. Appl. (2003), WO 03/068734.
112. Ellsworth E. L., Hoyer D. W., Hutchings K. M., Kendall J. D., Murphy S. T., Starr J. T., Tran T. P. Antibacterial aminoquinazolidinedione derivatives // From PCT Int. Appl. (2005), WO 2005/049605.
113. Frantz D. E., Frey L. F., Marcantonio K., Murry J. A., Tillyer R. Synthesis of acylated keto amides from sulfonyl amides // Patent US 20030083503, 2003.
114. Okayama T., Uoto K., Ishiyama T., Kanaya N., Kimura Y., Ishihara H., Watanabe T., Fujii K. Five-membered heterocyclic derivative // Patent EP 1621537, 2006.
115. Gobbi L., Jaeschke G., Luebbers T., Roche O., Rodriguez Sarmiento R. M., Steward L. Benzoyl-piperidine derivatives as dual modulators of the 5-HT2A and D3 receptors // Patent US 20070197531, 2007.
116. Buschmann H., Pütz C. Synthese von substituierten sulfonylaminen // From PCT Int. Appl. (2003), WO 03/068204.
117. Palmer J. T., Rasnick D., Klaus J. L. Reversible protease inhibitors // From PCT Int. Appl. (1996), WO 96/30353.
118. Bredereck H., Wagner A., Posselt K. Polymerisationen und Polymerisationskatalysatoren, XI. Die Autoxydation eines α-Sulfonylamins und Seine Wirkung als Polymerisationskatalysator // *Chem. Ber*. **1960**, *93*, 1284-1289.
119. Engelhardt F., Piesch S., Hermann E., Plath D. Neue Sulfonyl-methyl-urethane, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung // Patent DE 2128009, 1972 [*Chem.Abstr*. **1973**, *78*, 137074].
120. Piesch S., Engelhardt F., Hermann E., Plath D. Neue 3-Sulfonyl-2-aza-bernsteinsaure-derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung // Patent DE 2128010, 1972 [*Chem. Abstr*. **1973**, *78*, 98292].
121. Piesch S., Engelhardt F. Neue Sulfonylverbindungen Verfahren zu ihrer Herstellung // Patent DE 2128011, 1972 [*Chem. Abstr*. **1973**, *78*, 72152].
122. Czuba W., Sedzik-Hibner D. Oxydation of *N*-(methylthiomethyl)isatin and *N*-(methylthiomethyl)phtalazinedione with hydrogen peroxide // *Pol. J. Chem*. **1989**, *63*, 113-116.
123. Weygand F., Steglich W., Maierhofer A., Bauer A. Notiz uber eine einfache Methode zur Darstellung von 2,2,2-Trifluor-1-*tert*-butyloxycarbonyl-aminoathyl-Derivaten // *Chem. Ber*. **1968**, *101*, 1894-1895.

124. Weygand F., Steglich W. Uber einen ungewohnlich leichten Austausch der Sulfonylgruppe gegen nucleophile Reste bei 2.2.2-Trifluor-1-athansulfonyl-*N*-acyl-athylaminen // *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 487-503.
125. d'Orchymont H. Synthesis of 3,3-difluoro-DL-alanine precursors // *Synthesis* **1993**, 961-963.
126. Ishikawa Y., Terao, Y., Suzuki K., Shikano N., Sekiya M. Cyclization of α- and β-alkylthio-substitutes amines possessing positively charged carbon at the nitrogen. A new synthetic method for thiazolidines, thiomorholines and dihydro-1,4-benzothiazines // *Chem. Pharm. Bull*. **1948**, *32*, 438-446.
127. Luk'yanov O. A., Mel'nikova T. G. Reaction of *N*-halomethyl-*N*-nitrourethanes with thiophenol salts // *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. (Engl. Transl.)* **1985**, *34*, 2602-2604.
128. Groutas W. C., Kuang R., Ruan S., Epp J. B., Venkataraman R., Truong T. M. Potent and specific inhibition of human leukocyte elastase, cathepsin G and proteinase 3 by sulfone derivatives employing the 1,2,5-thiadiazolidin-3-one 1,1 dioxide scaffold // *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 661-671.
129. Palin R., Bom A., Clark J. K., Evans L., Feilden H., Houghton A. K., Jones P. S., Montgomery B., Weston M. A., Wishart G. Synthesis and evaluation of *N*-3 substituted phenoxypropyl piperidine benzimidazol-2-one analogues as NOP receptor agonists with analgesic and sedative properties // *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1828-1847.
130. Saifina L. F., Shulaeva M. M., Fattakhov S. G., Lodochnikova O. A., Litvinov I. A., Zalyalyutdinova M. D., Latypov Sh. K., Reznik V. S. Synthesis and oxidation of sulfides containing an isocyanurate fragment // *Russ. Chem. Bull.* 2008, 57, 2579-2585.
131. Shulaeva M. M., Fattakhov S. G., Saifina L. F., Chestnova R. V., Valijev R. Sh., Mingaleev D. N., Voloshina A. D., Reznik V. S. Synthesis and antimycobacterial activity of novel 1,3-dimethylisocyanurate derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 300-307.
132. Фаттахов С. Г., Валиев Р. Ш., Шулаева М. М., Сайфина Л. Ф., Честнова Р. В., Мингалеев Д. Н., Тремасов М. Я., Сафин М. А., Резник В. С., Синяшин О. Г. Изоцианураты, обладающие противотуберкулезной активностью // Патент RU 2424235, 2011.
133. Mulchande J., Martins L., Moreira R., Archer M., Oliveira T. F., Iley J. The efficiency of C-4 substituents in activating the β-lactam scaffold towards serine proteases and hydroxide ion // *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2617-2626.
134. Ozaki S., Nagase T., Tamai H., Mori H., Hoshi A., Iigo M. 5-Fluorouracil derivatives. XII. Synthesis and antitumor activity of α-alkylthiomethyl-, α-alkylsulfinylmethyl-, α-alkylsulfonylmethyl-and α-acylthiomethyl-5-fluorouracils // *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3794-3897.
135. Hainaut D., Demoute J.-P., Teche A. Substituted ureas as herbicides // Patent US 4045209, 1977.
136. Hainaut D., Demoute J.-P., Teche A. Neue substituierte Harnstoffverbindungen und Verfahren zu ihrer Herstellung // Patent DE 2256275, 1973.
137. Yamakawa T., Ando M., Koito S., Ohwaki K., Kimura T., Saeki T., Miyaji M., Iwahoru Y., Fujikawa T., Otake N., Noguchi K. Substituted imidazolidinone derivatives // Patent EP 1221443,

2002.

138. Barnes K. J., Bower G. R., Forster A. M., Knox P., Mendizabal M., Storey A. E. Labelled elastase inhibitors // Patent US 6375926, 2002.
139. Huang D., Kolb P., Nevado C., Caflisch A. Anti-angiogenic compounds // From PCT Int. Appl. (2009), WO 2009/092602.
140. Park S. B., Mishra A., Dekeyser M. A., McDonald P. T. Insecticidal dihydrooxadoazine compounds // Patent US 6197766, 2001.
141. Wee S. H. H., Prisbylla M. P. Herbicidal 5-substituted-2,4-imidazolidinediones // Patent US 4871391, 1989.
142. Yoshikawa S., Emori E., Clark R., Ikuta H., Yasuda N., Nagakura T., Yanazaki K., Aoki M. Xantine derivatives as DPP-IV inhibitors // Patent EP 1338592, 2003.
143. Van Leusen A. M, Strating J. Chemistry of α-diazosulfones. Part IV. The preparation of *N*-(arylsulfonylmethyl)urethanes and *N*-(alkylsulfonylmethyl)urethanes // *Rec. Trav. Chim.* **1965**, *84*, 140-150.
144. Takanashi M., Suzuki H., Kata Y. Synthesis of 1-phenylsulfonylcyclopropanecarboxylic acid derivatives // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 765-766.
145. Armstrong A., Atkin M. A., Swallow S. Electrophilic amination of carbanions by *N*-carboxamido oxaziridines // *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 2247-2251.
146. Alonso D. A., Alonso E., Ramon D. J., Yus M. α-Nitrogenated organolitium compounds from *N*-(tosylmethyl)amides // *Synlett* **1997**, 491-492.
147. Alonso D. A., Costa A., Najera C. *N*-Boc-α-Tisylacrosine ethyl ester: an α-amodisulfon for the region- and stereoselective synthesis of protected γ,δ-unsaturated *N*-methyl-α-amino acids by palladium-catalyzed nucleophilic substitution // *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7943-7946.
148. Petrini M. α-Amido sulfones as stable precursors of reactive *N*-acylimino derivatives // *Chem. Rev*. **2005**, *105*, 3949-3977.
149. Petrini M., Torregiani E. Recent Advances in Stereoselective Syntheses Using *N*-Acylimines // *Synthesis* **2007**, 159-186.
150. Olijnsma T., Engberts J. B. F. N., Strating J. Base-catalysed elimination-addition reactions or ethyl *N*-(tosylmethyl)- or ethyl *N*-(α-tosylbenzyl)-carbamates and thiocarbamates // *Rec. Trav. Chim.* **1968**, *87*, 1281-1287.
151. Bonauer C., Zabel M., Konig B. Synthesis and peptide binding properties of methoxypyrrole amino acids (MOPAS) // Org. Lett. **2004**, *6*, 1349-1352.
152. Bernacka E., Klepacz A., Zwierzak A. Reductive BOC-amination of aldehydes // *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 5093-5094.
153. Gizecki P., Youcef R. A., Poulard C., Dhal R., Dujardin G. Diastereoselective preparation of novel tetrahydrooxazinones via heterocycloaddition of *N*-Boc, *O*-Me-acetals // *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9589-9592.
154. Shutalev A. D., Komarova E. N., Pagaev M. T., Ignatova L. A. Synthesis, structure, and reactivity of 1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-2-thiones // *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, *29*, 1077-1086.

155. Shutalev A. D. Reaction of functionally 4-substituted hexahydropyrimidine-2-thiones with sodium tetrahydroborate. Synthesis of six-membered cyclic thioureas // *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, *34*, 204-206.
156. Weygand F., Steglich W., Lengyel I., Frunberger F. *N*-Acyl-trihalogenacetaldimine als reactive Zwischenstufen bei Eliminierungs-Additions-Reaktionen, II, Weitere Reaktion von 2.2.2-Trifluor-1-athansulfonyl-*N*-acyl-athylaminen // *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1932-1943.
157. Zhang H., Lian C.-X., Yuan W.-C., Zhang X.-M. Addition of purines to *N*-Boc imines generated in situ in water: efficient synthesis of novel acyclic purine azanucleosides // *Synlett* **2012**, 1339-1342.
158. Lian Z., Guan X.-Y., Shi M. Phosphine-mediated annulation of *N*-protected imines with DEAD // *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2018-2024.
159. Klepacz A., Zwierzak A. An expeditious one-pot synthesis of diethyl *N*-Boc-1-aminoalkylphosphonates // *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1079-1080.
160. Fini F., Micheletti G., Bernardi L., Pettersen D., Fochi M., Ricci A. An easy entry to optically active α-amino phosphonic acid derivatives using phase-transfer catalysis (PTC) // *Chem. Commun.* **2008**, *36*, 4345-4347.
161. Das B., Damodar K., Bhunia N. A simple and efficient access to α-amino phosphonates from *N*-benzyloxycarbonylamino sulfones using indium(III) chloride // *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5607-5609.
162. Kimura R., Nagano T., Kinoshita H. A new synthetic method for the preparation of α,β-didehydroamino acid derivatives by means of a Wittig-type reaction. Syntheses of (2*S*,4*S*)- and (2*R*,4*R*)-4-hydroxyprolines // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 2517-2526.
163. Martinelli F., Palmieri A., Petrini M. Metal-free synthesis of imido derivatives by direct oxidation of α-amido sulfones // *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *26*, 5085-5089.
164. Zhang H., Chen M.-G., Lian C.-X., Yuan W.-C., Zhang X.-M. Remarkably mild and efficient cetrimonium bromide catalyzed Friedel-Crafts amidoalkylation of sesamols with *N*-Boc imines generated in situ in aqueous medium // *Synlett* **2010**, 1415-1417.
165. Tussetschlager S., Baro A., Laschat S., Frey W. Synthesis of tyrosine-derived tetrahydroisoquinolines by Lewis acid catalyzed cyclization of *N*-(phenylsulfonyl)-alkyloxazolidinones // *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *33*, 5590-5602.
166. Marcantoni E., Petrini M., Profeta R. Synthesis of advanced intermediates for the preparation of aza-analogues of podophyllotoxin // *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2133-2136.
167. Mecozzi T., Petrini M., Profeta R. Reactivity of chiral exocyclic *N*-acyliminium ions with aromatic derivatives // *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1171-1178.
168. Das B., Reddy C. R., Sindhu C., Sudhakar C., Nagendra S. Friedel-Crafts reactions of 2-naphthol with α-amido sulfones and conversion of the products with nucleophiles // *Synthesis* **2010**, 3731-3735.
169. Ayaz M., Westermann B. Enantioenriched naphthoquinone Mannich bases by organocatalyzed nucleophilic additions to in situ formed imines // *Synlett* **2010**, 1489-1492.
170. Ollevier T., Nadeau E., Eguillona J.-C. The first catalytic Mannich-type reaction of *N*-alkoxycarbonylamino sulfones with silyl enolates // *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2080-2084.

171. Lee S.-H., Kadam S. T. Mannich-type reactions of in situ generated *N*-acyliminium ions from α-amido *p*-tolylsulfones with silyl enolates // *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3738-3742.
172. Enders D., Oberborsch S. Asymmetric Mannich reactions with α-silylated trimethylsilyl enol ethers and *N*-alkoxycarbonyl imines // *Synlett* **2002**, 471-473.
173. Buschmann, H., Pütz, C., Enders, D., Oberbörsch S. Beta-amino ketones for the treatment of pain // From PCT Int. Appl. (2003), WO 03/068731.
174. Das B., Sudhakar C., Reddy P. R., Kashanna J. Indium(III) chloride-catalyzed conversion of {[(benzyloxy)carbonyl]amino}-substituted sulfones with 2-[(trimethylsilyl)oxy]furan: a facile access to γ-butenolactone derivatives containing a protected amino group // *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1048-1052.
175. Das B., Reddy G. C., Balasubramanyam P., Veeranjaneyulu B. A mild and efficient catalytic Mannich-type reaction as a simple access to *N*-benzyloxycarbonyl β-amino ketones // *Synthesis* **2010**, 2057-2062.
176. Giampietro N. C., Wolfe J. P. Asymmetric tandem Wittig rearrangement/Mannich reactions // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2922-2924.
177. Giardina A., Mecozzi T., Petrini M. Acyclic stereoselection in the reaction of nucleophilic reagents with chiral *N*-acyliminium ions generated from *N*-[1-(phenylsulfonyl)alkyl]-imidazolidin-2-ones // *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8277-8282.
178. Ollevier T., Li Z. Bismuth triflate-catalyzed addition of allylsilanes to *N*-alkoxycarbonylamino sulfones: convenient access to 3-Cbz-protected cyclohexenylamines // *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3251-3259.
179. Ollevier T., Li Z. The first catalytic Sakurai reaction of *N*-alkoxycarbonylamino sulfones with allyltrimethylsilane // *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4440-4443.
180. Thirupathi P., Neupane L. N., Lee K.-H. A Mild and efficient tris(pentafluorophenyl)borane-catalyzed Sakurai allylation of *N*-benzyloxycarbonylamino *p*-tolylsulfone with allyltrimethylsilane // *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 1275-1278.
181. Kumar R. S. C., Reddy G. V., Babu K. S., Rao J. M. Gallium(III) chloride-catalyzed Sakurai reaction of α-amido sulfones with allyltrimethylsilane: access to synthesis of 2,6-disubstituted piperidine alkaloid derivatives // *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 564-565.
182. Thirupathi P., Kim S. S. Indium triflate-catalyzed allylation reactions of *N*-sulfonyl aldimines or *N*-alkoxycarbonylamino *p*-tolylsulfones with allyltrimethylsilane: synthesis of protected homoallylic amines // *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8623-8628.
183. Das B., Damodar K., Bhunla N. α-Amido sulfons: novel substrates for the concise synthesis of naturally occurring 2,6-disubstituted piperidine alkaloids // *Ind. J. Het. Chem.* **2010**, *19*, 377-380.
184. Das B., Damodar K., Saritha D., Chowdhury N., Krishnaiah M. Remarkably mild and efficient catalytic Sakurai reaction of *N*-alkoxycarbonylamino sulfones with allyltrimethylsilane using indium(III) chloride // *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7930-7933.
185. Petrini M., Torregiani E. $TiCl_4$-promoted addition of nucleophiles to open chain α-amidoalkylphenyl sulfones // *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5999-6003.

186. Marcantoni E., Mecozzi T., Petrini M. Allylation of exocyclic *N*-acyliminium ions generated from chiral *N*-[1-(phenylsulfonyl)alkyl]oxazolidin-2-ones // *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2989-2994.
187. Brown D. S., Hansson T., Ley S. V. Direct substitution of 2-benzenesulphonylpiperidines and -pyrrolidines by carbon nucleophiles: synthesis of pyrrolidine alkaloid ruspolinone // *Synlett* **1990**, 48-49.
188. Delgado O., Heckmann G., Muller H. M., Bach T. Synthesis and configurational assignment of the amino alcohol in the eastern fragment of the GE2270 antibiotics by regio- and stereoselective addition of 2-metalated 4-bromothiazoles to α-chiral electrophiles // *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4599-4608.
189. Kaden S., Brockmann M., Reissig H.-U. Syntheses of enantiomerically pure 2-substituted pyrrolidin-3-ones via lithiated alkoxyallenes - an auxiliary-based synthesis of both enantiomers of the antibiotic anisomycin // *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1826-1838.
190. Miege F., Meyer C., Cossy J. Gold(I)-catalysed cycloisomerisation of 1,6-cyclopropene-enes // *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7810-7822.
191. Mak X. Y., Ciccolini R. P., Robinson J. M., Tester J. W., Danheiser R. L. Synthesis of amides and lactams in supercritical carbon dioxide // *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9381-9387.
192. Jung D. Y., Ko C. H., Kim Y. H. General and facile synthesis of 1,2-amino alcohols // *Synlett* **2004**, 1315-1317.
193. Lee E.-S., Yeom H.-S., Hwang J.-H., Shin S. A practical gold-catalyzed route to 4-substituted oxazolidin-2-ones from *N*-Boc propargylamines // *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *21*, 3503-3507.
194. Guinchard X., Denis J.-N. Reactions of in situ generated *N*-Boc nitrones with aromatic and heteroaromatic Grignard reagents: application to the synthesis of zileuton // *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2028-2031.
195. Brown D. S., Charreau P., Ley S. V. Direct substitution of 2-phenylsulphonylpyrrolidines, -piperidines, -tetrahydrofuranes and -tetrahydropyranes by alkyl organometallic reagents in dichloromethane // *Synlett* **1990**, 12, 749-750.
196. Blay G., Brines A., Monleon A., Pedro J. R. Enantioselective zinc/BINOL-catalysed alkynylation of aldimines generated in situ from α-amido sulfones // *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2440-2444.
197. Alonso D. A., Alonso E., Najera C., Ramon D. J., Yus M. α-Nitrogenated organolitium compounds from α-amidomethyl and α-aminomethyl sulfones // *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4835-4856.
198. Petrini M., Profeta R., Righi P. Reaction of allylzinc reagents and zinc enolates of ketones with α-amidoalkylphenyl sulfones // *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4530-4535.
199. Giri N., Petrini M., Profeta R. Reactivity of chiral α-amidoalkylphenyl sulfones with stabilized carbanions. Stereoselective synthesis of optically active 1-aminopyrrolizidine // *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7303-7308.
200. Lombardo M., Mosconi E., Pasi F., Petrini M., Trombini C. An efficient diastereoselective route to differentially protected *anti*-4-amino-1-alken-3-ols // *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1834-1837.
201. Xie Z.-F., Chai Z., Zhao G., Wang J.-D. A convenient route to synthesize *N*-Protected α,α-difluorohomoallylic amines by *gem*-difluoroallylation of α-amido sulfones // *Synthesis* **2008**, 3805-

3809.

202. Hong J., Dewhirst M., Kim H., Kasper A. C., Moon E. J., Park Y., Wooten C. M. Manassantin compounds and methods of making and using same // From PCT Int. Appl. (2010), WO2010/59858.
203. Zhang J., Wei C., Li C.-J. Cu(I)Br mediated coupling of alkynes with *N*-acylimine and *N*-acyliminium ions in water // *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5731-5733.
204. Bernardi L., Indrigo E., Pollicino S., Ricci A. Organocatalytic trifluoromethylation of imines using phase-transfer catalysis with phenoxides. A general platform for catalytic additions of organosilanes to imines // *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1428-1430.
205. Dou X.-Y., Shuai Q. He L.-N., Li, C.-J. Rhodium-catalyzed arylation of α-amido sulfones with arylboronic acids in a water-toluene biphasic system // *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *369*, 284-287.
206. Liu Z., Shi M. Catalytic asymmetric addition of arylboronic acids to *N*-Boc imines generated in situ using C_2-symmetric cationic *N*-heterocyclic carbenes (NHCs) Pd^{2+} diaquo complexes // *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2619-2623.
207. Nakagawa H., Rech J. C., Sindelar R. W., Ellman J. A. Catalytic enantioselective addition of arylboronic acids to *N*-Boc imines generated in situ // *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5155-5157.
208. Storgaard M., Ellman J. A. Rhodium-catalyzed enantioselective addition of arylboronic acids to *in situ* generated *N*-BOC arylimines. Preparation of (*S*)-*tert*-butyl (4-chlorophenyl)-(thiophen-2-yl)methylcarbamate **//** *Org. Synthesis* **2009**, *86*, 360-373.
209. Sun H., Martin C., Kesselring D., Keller R., Moeller K. D. Building functionalized peptidomimetics: use of electroauxiliaries for introducing *N*-acyliminium ions into peptides // *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13761-13771
210. Sun H., Moeller K. D. Silyl-substituted amino acids: new routes to the construction of selectively functionalized peptidomimetics // *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1547-1550.
211. Sun H., Moeller K. D. Anodic electrochemistry and the use of electroauxiliaries for post-synthetically modifying peptides // *Electrochem. Soc. Proc.* **2004**, *2004-10*, 125-128.
212. Pearson W. H., Lindbeck A. C., Kampf J. W. Configurational stability of chiral, nonconjugated nitrogen-substituted organolithium compounds generated by tin-lithium exchange of *N*-[(1-tri-*n*-butylstannyl)alkyl]imidazolidin-2-ones and oxazolidin-2-ones // *J. Am. Chem. Soc*. **1993**, *115*, 2622-2636.
213. Mita T., Higuchi Y., Sato Y. Convenient and practical synthesis of α-amido stannanes // *Synthesis* **2012**, 194-200.
214. Mita T. Higuchi Y., Sato Y. Practical synthesis of *N*-Boc- and *N*-Cbz-α-amido stannanes from α-amido sulfones using $TMSSnBu_3$ and CsF // *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2354-2357.
215. Mita T., Chen J., Sugawara M., Sato Y. One-pot synthesis of α-amino acids from imines through CO_2 incorporation: an alternative method for Strecker synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1393-1396.
216. Mita T., Chen J., Sugawara M., Sato Y. One-pot synthesis of α-amino acids from CO_2 using a bismetal reagent with Si-B bond // *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6202-6205.

217. Mecozzi T., Petrini M. Synthesis of allylic and propargylic primary amines by reaction of organometallic reagents with α-amidoalkyl sulfones // *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970-8972.
218. Bergeot O., Corsi C., El Qacemi M., Zard S. Z. *S*-(3-Chloro-2-oxo-propyl)-*O*-ethyl xanthate: a linchpin radical coupling agent for the synthesis of heterocyclic and polycyclic compounds // *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 278-290.
219. Fujitani M., Tsuchiya M., Okano K., Takasu K., Ihara M., Tokuyama H. Total synthesis of (±)-lepadiformine A via radical translocation-cyclization reaction // *Synlett* **2010**, 822-826.
220. Donohoe T. J., Race N. J., Bower J. F., Callens C. K. A. Substituted pyrroles via olefin cross-metathesis // *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4094-4097.
221. Moloney M. G., Panchala T., Pike R. *trans*-2,5-Disubstituted pyrrolidines: rapid stereocontrolled access from sulfones // *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3894-3897.
222. Banphavichit V., Chaleawlertumpon S., Bhanthumnavin W., Vilaivan T. A convenient synthesis of A convenient synthesis of *N*-Boc-protected α-aminonitriles from α-amidosulfones // *Synth. Commun*. **2004**, *34*, 3147-3160.
223. Yan H., Oh J. S., Lee J.-W., Song C. E. Scalable organocatalytic asymmetric Strecker reactions catalysed by a chiral cyanide generator // *Nature Commun.* **2012**, 3:1212, DOI: 10.1038/ncomms2216.
224. Reingruber R., Baumann T., Dahmen S., Brase S. Use of the chiral pool – practical asymmetric organocatalytic Strecker reaction with quinine // *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1019-1024.
225. Herrera R. P., Sgarzani V., Bernardi L., Fini F., Pettersen D., Ricci A. Phase transfer catalyzed enantioselective Strecker reactions of α-amido sulfones with cyanohydrins // *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 9869-9872.
226. Das B., Damodar K., Shashikanth B., Srinivas Y., Kalavathi I. A mild and efficient catalytic strecker reaction of *N*-alkoxycarbonylamino sulfones with trimethylsilyl cyanide using indium (III) chloride: a facile synthesis of α-aminonitriles // *Synlett* **2008**, 3133-3136.
227. Kadam S. T., Thirupathi P., Kim S. S. Synthetic application of in situ generation of *N*-acyliminium ions from α-amido *p*-tolylsulfones for the synthesis of α-amino nitriles // *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1684-1688.
228. Shutalev A. D. Reaction of α-(thio)amidoalkylation in the synthesis of α-cyano-substituted cyclic (thio)ureas and dithiocarbamates // *Chem. Het. Compd.* **1993**, *29*, 1192-1199.
229. Shanahan C. S., Fuller N. O., Ludolph B., Martin S. F. Toward a total synthesis of the stemofoline alkaloids: advancement of a 1,3-dipolar cycloaddition strategy // *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 4076-4079.
230. Schunk, S., Enders D. Solid-phase synthesis of β-amino ketones and six-ring carbamates via immobilized α-alkoxycarbonylamino sulfones // *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3177-3180.
231. Palomo C., Oiarbide M., Landa A., Gonzalez-Rego M. C., Garcia J. M., Gonzalez A., Odriozola J. M., Martin-Pastor M., Linden A. Design and synthesis of a novel class of sugar-peptide hybrids: C-linked Glyco *p*-amino acids through a stereoselective "acetate" Mannich reaction as the key strategic element // *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8637-8643.

232. Palomo C., Oiarbide M., Gonzalez-Rego M. C., Sharma A. K., Garcia J. M., Gonzalez A., Landa C., Linden A. α-Oxymethyl ketone enolates for the asymmetric Mannich reaction. From acetylene and *N*-alkoxycarbonylimines to β-amino acids // *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1105-1107.
233. Sikriwal D., Kant R., Maulik P. R., Dikshit D. K. A short formal synthesis of three epimers of penmacric acid // *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6167-6173.
234. Mecozzi T., Petrini M. Reaction of α-amidoalkylphenyl sulfones with Reformatsky reagents. A new entry to β-amino esters // *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2709-2712.
235. Ananthanawat C., Banphavichit V., Vilaivan T. Convenient procedure for synthesis of *N*-protected β-aminomalonates and β-amino acids from α-amidosulfones // *Synth. Commun*. **2006**, *36*, 1845-1855.
236. Nejman M., Sliwinska A., Zwierzak A. New access to racemic β^3-amino acids // *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8536-8541.
237. Kadam S. T., Kim S. S. Solventless DBU-promoted Mannich-type reactions of α-amido *p*-tolylsulfones with diethyl fluoromalonates and diethyl malonates // *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5647-5652.
238. Fini F., Bernardi L., Herrera R. P., Pettersen D., Ricci A., Sgarzani V. Phase-transfer-catalyzed enantioselective Mannich reaction of malonates with α-amido sulfones // *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2043-2046.
239. Marianacci O., Micheletti G., Bernardi L., Fini F., Fochi M., Pettersen D., Sgarzani V., Ricci A. Organocatalytic asymmetric Mannich reactions with *N*-Boc and *N*-Cbz protected α-amido sulfones (Boc: *tert*-Butoxycarbonyl, Cbz: Benzyloxycarbonyl) // *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8338-8351.
240. Song J., Shih H.-W., Deng L. Asymmetric Mannich reactions with in situ generation of carbamate-protected imines by an organic catalyst // *Org. Lett.* **2007**, *9*, 603-606.
241. Takada K., Tanaka S., Nagasawa K. Asymmetric Mannich-type reaction of aromatic α-amido sulfone with malonate using guanidine-thiourea bifunctional organocatalyst // *Synlett* **2009**, 1643-1646.
242. Li Deng. Cinchona alkaloid-catalyzed asymmetric Mannich reactions // Patent US 20080228000, 2008.
243. Cassani C., Bernardi L., Fini F., Ricci A. Catalytic asymmetric Mannich reactions of sulfonylacetates // *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5804-5807.
244. Shutalev A. D., Kurochkin N. N. A new approach to synthesis of Biginelli compounds // *Mendeleev Commun.* **2005**, *15*, 70-72.
245. Shutalev A. D., Sivova N. V. Synthesis of *N*-ethoxycarbonyl-β-aminoketones – key intermediates for the preparation of nitrogen-containing heterocycles // *Chem. Heterocycl. Compd*. **1995**, *31*, 246-247.
246. Zawadzki S., Zwierzak A. A simple route to β-aminomethylketones // *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8505-8506.
247. Lou S., Dai P., Schaus S. E. Asymmetric Mannich reaction of dicarbonyl compounds with α-amido sulfones catalyzed by cinchona alkaloids and synthesis of chiral dihydropyrimidones // *J. Org.*

Chem. **2007**, *72*, 9998-10008.

248. Goss J. M., Dai P., Lou S., Schaus S. E., Brkovic T., Hughes D. Enantioselective preparation of dihydropyrimidones. [(*S*)-1-Benzyl-6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylic methyl ester] // *Org. Synth.* **2009**, *86*, 236-251.
249. Schaus S. E., Lou S., Ting A., Bode C., Taoka B. M., Dai P. Chiral amine-catalyzed asymmetric addition of carbon-centered nucleophiles to imines // From PCT Int. Appl. (2007), WO 2007/011910.
250. Goss J. M., Schaus S. E. Enantioselective synthesis of SNAP-7941: chiral dihydropyrimidone inhibitor of MCH1-R // *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7651-7656.
251. Deiana L., Zhao G.-L., Dziedzic P., Rios R., Vesely J., Ekstrom J., Cordova A. One-pot highly enantioselective catalytic Mannich-type reactions between aldehydes and stable α-amido sulfones: asymmetric synthesis of β-amino aldehydes and β-amino acids // *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 234-237.
252. Yang J. W., Pan S. C., List B., Mihara H., Shibasaki M. Synthesis of *tert*-butyl (1*S*,2*S*)-2-methyl-3-oxo-1-phenylpropylcarbamate by asymmetric Mannich reaction // *Org. Synth.* **2009**, *86*, 11-17.
253. Gianelli C., Sambri L., Carlone A., Bartoli G., Melchiorre P. Aminocatalytic enantioselective *anti*-Mannich reaction of aldehydes with *in situ* generated *N*-Cbz and *N*-Boc imines // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8700-8702.
254. Galzerano P., Agostino D., Bencivenni G., Sambri L., Bartoli G., Melchiorre P. Controlling stereoselectivity in the aminocatalytic enantioselective Mannich reaction of aldehydes with *in situ* generated *N*-carbamoyl imines // *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6069-6076.
255. Gao J., Chuan Y., Li J., Xie F., Peng Y. Highly efficient asymmetric *anti*-Mannich reactions of carbonyl compounds with *N*-carbamoyl imines catalyzed by amino-thiourea organocatalysts // *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3730-3738.
256. Wang J., Shi T., Deng G., Jiang H., Liu H. Highly enantio- and diastereoselective Mannich reactions of chiral Ni(II) glycinates with amino sulfones. Efficient asymmetric synthesis of aromatic α,β-diamino acids // *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8563-8570.
257. Jacobsen C. B., Nielsen M., Worgull D., Zweifel T., Fisker E., Jorgensen K. A. Asymmetric organocatalytic monofluorovinylations // *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7398-7404.
258. Shutalev A. D., Kuksa V. A. New method for the preparation of hydrogenated pyrimidine-2-thiones // *Chem. Heterocycl. Compd*. **1993**, *29*, 1470-1471.
259. Shutalev A. D., Zhukhlistova N. E., Gurskaya G. V. Acyl C→N migration in the thioureidomethylation of 2-(4-methylbenzoyl)cyclohexanone // *Mendeleev Commun.* **2004**, *14*; 31-33.
260. Shutalev A. D., Kishko E. A., Alekseeva S. G. Unexpected 4-acetyl-4-hydroxy-4,5-dimethyl-hexahydropyrimidine-2-thione ring cleavage by the action of bases // *Chem. Heterocycl. Compd*. **1999**, *35*, 750-751.
261. Shutalev A. D., Kishko E. A. Unusual course of the reaction of N-(tosylmethyl)thiourea and N-(azidomethyl)thiourea with sodium enolate of dimedone // *Chem. Heterocycl. Compd*. **2000**, *36*, 62-

64.
262. Rybakov V. B., Chernyshev V. V., Tafeenko V. A., Shutalev A. D., Kurbakov A. I., Trounov V. A. Synthesis and crystal structure determination of 6-phenyl-5-phenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2-thione from neutron powder diffraction data // *Z. Kristallogr.* **2001**, *216*, 629-632.
263. Tsirelson V. G., Stash A. I., Potemkin V. A., Rykounov A. A., Shutalev A. D., Zhurova E. A., Zhurov V. V., Pinkerton A. A., Gurskaya G. V., Zavodnik V. E. Molecular and crystal properties of ethyl 4,6-dimethyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate from experimental and theoretical electron densities // *Acta Cryst. B* **2006**, *62*, 676-688.
264. Zavodnik V. E., Shutalev A. D., Gurskaya G. V., Stash A. I., Tsirelson V. G. 5-Acetyl-4,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-one // *Acta Cryst. E* **2005**, *61*, 365-367.
265. Zavodnik V. E., Shutalev A. D., Gurskaya G. V., Stash A. I., Tsirelson V. G. Ethyl 4,6-dimethyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate // *Acta Cryst. E* **2005**, *61*, 468-470.
266. Li W., Lam Y. Solid-phase synthesis of 3,4-dihydro-1*H*-pyrimidine-2-ones using sodium benzenesulfinate as a traceless linker // *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 721-725.
267. Gioia C., Fini F., Mazzanti A., Bernardi L., Ricci A. Organocatalytic asymmetric formal [3+2] cycloaddition with in situ-generated *N*-carbamoyl nitrones // *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9614-9615.
268. Lu J., Chen W.-Y. Organocatalytic and enantioselective Mannich reaction of dicyanoolefins with α-amido sulfones // *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 3175-3176.
269. Chen W.-Y., Li X.-S. The solvent-free vinylogous Mannich reaction of dicyanoalkylidenes with α-amido sulfones under ultrasound irradiation // *Catalysis Commun.* **2009**, *10*, 549-551.
270. Niess B., Jorgensen K. A. The asymmetric vinylogous Mannich reaction of dicyanoalkylidenes with α-amido sulfones under phase-transfer conditions // *Chem. Commun.* **2007**, 1620-1622.
271. Du Z., Siau W.-Y., Wang J. Enantioselective organocatalytic synthesis of medicinally privileged 2-amino-4*H*-chromene-3-carbonitriles via a cascade process // *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6137-6141.
272. Ren Q., Siau W.-Y., Du Z., Zhang K., Wang J. Expeditious assembly of a 2-amino-4H-chromene skeleton by using an enantioselective Mannich intramolecular ring cyclization-tautomerization cascade sequence // *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7781-7785.
273. Mecozzi T., Petrini M., Profeta R. Reaction of α-amidoalkylphenyl sulfones with lithiated nitriles: *syn*-selective synthesis of α-amino nitriles // *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8264-8267.
274. Ellsworth E. L., Taylor C. B., Murphy S. T., Rauckhorst M. R., Starr J. T., Hutchings K. M., Limberakis C., Hoyer D. W. Quinolone antibacterial agents // From PCT Int. Appl. (2005), WO 2005/049602.
275. Kalayanov G., Kesteleyn B. R. R., Parkes K., Samuelsson B. B., Schepens W. B. G., Thuring J. W. J., Wallberg H. K., Wegner J. K. 5-Amino-4-hydroxypentoyl amides // From PCT Int. Appl. (2011), WO 2011/070131.
276. Colpaert F., Mangelinckx S., De Brabandere S., De Kimpe N. Asymmetric synthesis of α-chloro-β-

amino-*N*-sulfinyl imidates as chiral building blocks // *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2204-2213.

277. Shankar S., Sani M., Saunders F. R., Wallace H. M., Zanda M. Total synthesis and cytotoxicity evaluation of an oxazole analogue of Tubulysin U // *Synlett* **2011**, 1673-1676.
278. Utsumi N., Kitagaki S., Barbas C. F. Organocatalytic Mannich-type reactions of trifluoroethyl thioesters // *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3405-3408.
279. Gonzalez P. B., Lopez R., Palomo C. Catalytic enantioselective Mannich-type reaction with β-phenyl sulfonyl acetonitrile // *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3920-3922.
280. Zhang H., Syed S., Barbas C. F. Highly enantio- and diastereoselective Mannich reactions of glycine Schiff bases with *in situ* generated *N*-Boc-imines catalyzed by a cinchona alkaloid thiourea // *Org. Lett.* **2010**, *12*, 708-711.
281. Zhao D., Yang D., Wang Y., Wang Y., Wang L., Maoa L., Wang R. Enantioselective Mannich reaction of a highly reactive Horner-Wadsworth-Emmons reagent with imines catalyzed by a bifunctional thiourea // *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1918-1921.
282. Mazzotta S., Gramigna L., Bernardi L., Ricci A. One-pot synthesis of optically active β-amino-α-methylene carbonyl derivatives from α-amidosulfones using quinine-based phase-transfer catalysts // *Org. Proc. Res. Dev*. **2010**, *14*, 687-691.
283. Gajda A., Gajda T. *N*-Carbamate protected α-amidoalkyl-*p*-tolylsulfones: convenient substrates in the aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction // *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8643-8646.
284. Das B, Damodar K., Chowdhury N., Saritha D., Ravikanth B., Krishnaiah M. α-Amido sulfones: novel substrates for the practical and efficient aza-Morita-Baylis-Hillman reaction under neat conditions // *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9396-9400.
285. Guan X.-Y., Wei Y., Shi M. Asymmetric aza-Morita-Baylis-Hillman reactions of alkyl vinyl ketones with *N*-protected imines or in situ generated *N*-protected imines // *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *21*, 4098-4105.
286. Cihalova S., Dziedzic P., Cordova A., Vesely J. Asymmetric aza-Morita-Baylis-Hillman-type reactions: the highly enantioselective reaction between unmodified α,β-unsaturated aldehydes and *N*-acylimines by organo-co-catalysis // *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1096-1108.
287. Cihalova S., Remes M., Cisarova I., Vesely J. Highly enantioselective aza-Baylis-Hillman-type reaction of α,β-unsaturated aldehydes with in situ generated *N*-Boc- and *N*-Cbz-imines // *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *36*, 6277-6280.
288. Nagano T., Kinoshita H. A New and convenient method for the synthesis of dehydroamino acids starting from ethyl *N*-Boc and N-Z-α-tosylglycinates and various nitro compounds // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 1605-1613
289. Shiraishi Y., Yamauchi H., Takamura T., Kinoshita H. A new synthetic method for dipeptides containing α,β-didehydroamino acids utilizing an α-tosylglycine residue // Bull. Chem. Soc. Jpn. **2004**, *77*, 2219-2229.
290. Johnson K. M.,. Rattley M. S, Sladojevich F., Barber D. M., Nunez M. G., Goldys A. M., Dixon D. J. A new family of cinchona-derived bifunctional asymmetric phase-transfer catalysts: Application to the enantio- and diastereoselective nitro-Mannich reaction of amidosulfones // *Org. Lett*. **2012**,

14, 2492-2495.

291. Wei Y., He W., Liu Y., Liu P., Zhang S. Highly enantioselective nitro-Mannich reaction catalyzed by cinchona alkaloids and *N*-benzotriazole derived ammonium salts // *Org. Lett.* **2012**, *14*, 704-707.
292. Kumaraswamy G., Pitchaiah A. Highly enantioselective synthesis of orthogonally protected (2S)-2,3-diaminopropanoates through catalytic phase-transfer aza-Henry Reaction // *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1543-1550.
293. Kumaraswamy G.; Pitchaiah A. A concise enantioselective synthesis of L-(−)-733,061 and (2*S*,3*S*)-methyl 3-aminopiperidine-2-carboxylate using catalytic enantioselective aza-Henry reaction as key step // *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2536-2541.
294. Palomo C., Oiarbide M., Laso A., Lopez R. Catalytic enantioselective aza-Henry reaction with broad substrate scope // *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622-17623.
295. Gomez-Bengoa E., Linden A., Lopez R., Mugica-Mendiola I., Oiarbide M., Palomo C. Asymmetric aza-Henry reaction under phase transfer catalysis: an experimental and theoretical study // *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955-7966.
296. Cao D., Chai Z., Zhang J., Ye Z., Xiao H., Wang H., Chen J., Wu X., Zhao G. Thiourea-phosphonium salts from amino acids: cooperative phase-transfer catalysis in enantioselective aza-Henry reaction // *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5972-5974.
297. Huang W., Peng C., Guo L., Hu R., Han B. Enantio- and diastereoselective nitro-Mannich reactions with *in situ* generated *N*-Boc-imines catalyzed by a bifunctional thiourea-guanidine catalyst // *Synlett* **2011**, 2981-2984.
298. Jiang X., Zhang Y., Wu L., Zhang G., Liu X., Zhang H., Fu D., Wang R. Doubly stereocontrolled asymmetric aza-Henry reaction with *in situ* generation of *N*-Boc-imines catalyzed by novel rosin-derived amine thiourea catalysts // *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*; 2096-2100.
299. Fini F., Sgarzani V., Pettersen D., Herrera R. P., Bernardi L., Ricci A. Phase-transfer-catalyzed asymmetric aza-Henry reaction using *N*-carbamoyl imines generated *in situ* from α-amido sulfones // *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8189-8192.
300. Ballini R., Petrini M. Base assisted substitution of α-amidoalkyl sulfones by nitromethane anion. A new entry to functionalized α-amino acids // *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4449-4452.
301. Unterhalt B., Mohr R. Alkylnitramine; XVIII. Acylaminomethyl- and α-acylaminobenzyl-alkylnitramine und ihre alkoxycarbonylamino-analogen // *Synthesis* **1985**, 973-974.
302. Foresti E., Palmieri G., Petrini M., Profeta R. Highly diastereoselective addition of nitromethane anion to chiral α-amidoalkylphenyl sulfones. Synthesis of optically active α-amino acid derivatives // *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4275-4281.
303. Wang H.-Y., Chai Z., Zhao G. Novel bifunctional thioureaeammonium salt catalysts derived from amino acids: application to highly enantio- and diastereoselective aza-Henry reaction // *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5104-5111.
304. Weng J., Li Y.-B., Wang R.-B., Li F.-Q., Liu C., Chan A. S. C., Lu G. A practical and azide-free synthetic approach to Oseltamivir from diethyl D-tartrate // *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3125-3128.
305. Brueggemeier U., Fuerstner C., Geiss V., Keldenich J., Kern A., Delbeck M., Kolkhof P.,

Kretschmer A., Pook E., Schmeck C., Truebel H. Substituted 2-acetamido-5-aryl-1,2,4-triazolones and use thereof // Patent US 2010/0261771, 2010.

306. Enders D., Iffland D., Raabe G. Asymmetric synthesis of 1,2-*anti*-disubstituted taurine derivatives // *Synthesis* **2009**, 1683-1688.
307. Pesenti C., Arnone A., Arosio P., Frigerio M., Meille S. V., Panzeri W., Viani F., Zanda M. Stereocontrolled synthesis of hydroxyethylamine isosteres via chiral sulfoxide chemistry // *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5125-5129.
308. Pesenti C., Bravo P., Corradi E., Frigerio M., Meille S. V., Panzeri W., Viani F., Zanda M. Synthesis of (+)- and (-)-statine via chiral sulfoxide chemistry // *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5637-5640.
309. Blaszczyk R., Gajda T. Direct synthesis of protected diethyl 1,2-diaminoalkylphosphonates // *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5859-5863.
310. B1aszczyk R., Gajda A., Zawadzki S., Czubacka E., Gajda T. *N*-Carbamate α-aminoalkyl-*p*-tolylsulfones − convenient substrates in the nitro-Mannich synthesis of secondary *N*-carbamate protected *syn*-2-amino-1-nitroalkanephosphonates // *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9840-9848.
311. Gajda A., Gajda T. A new access to substituted tetraethyl *N*-Boc 2-aminoethylidene-1,1-bisphosphonates and phosphonyl-substituted aza-Morita-Baylis-Hillman-type adducts // *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1233-1241.
312. Mizuta S., Shibata N., Goto Y., Furukawa T., Nakamura S., Toru T. Cinchona alkaloid-catalyzed enantioselective monofluoromethylation reaction based on fluorobis(phenylsulfonyl)methane chemistry combined with a Mannich-type reaction // *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6394-6395.
313. Momo R. D., Fini F., Bernardi L., Ricci A. Asymmetric synthesis of α,β-diaminophosphonic acid derivatives with a catalytic enantioselective Mannich reaction // *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2283-2287.
314. Bull J. A., Boultwood T., Taylor T. A. Highly *cis*-selective synthesis of iodo-aziridines using diiodomethyllithium and *in situ* generated *N*-Boc-imines // *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12246-12248.
315. Liao W.-W., Deng X.-M., Tang Y. A facile reaction of imines with telluronium allylide. Highly stereoselective synthesis of vinylaziridines // *Chem. Commun.* **2004**, 1516-1517.
316. Murry J. A., Frantz D. E., Soheili A., Tillyer R., Grabowski E. J. J., Reider P. J. Synthesis of α-amido ketones *via* organic catalysis: thiazolium-catalyzed cross-coupling of aldehydes with acylimines // *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696-9697.
317. Wu K.-J., Li G.-Q., Li Y., Dai L.-X., You S.-L. *N*-Heterocyclic carbene-catalyzed tandem aza-benzoin/Michael reactions: on site reversal of the reactivity of *N*-Boc imines // *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 493-495.
318. Sun F.-G.; Ye S. *N*-Heterocyclic carbene-catalyzed [4 + 1] annulation of phthalaldehyde and imines // *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3632-3635.
319. Frantz D., Frey L., Marcantonio K., Murry J., Tillyer R. Synthesis of acylated keto amides from sulfonyl amides // Patent US 2003/0083503, 2003.

320. Brendel J., Englert H. C., Peukert S., Wirth K., Wagner M., Ruxer J.-M., Pilorge F. Substituted pyrrolidin-2-ones, piperidin-2-ones and isothiazolidine-1,1-dioxides, their use as KV1.5 potassium channel blockers and pharmaceutical preparations comprising them // From PCT Int. Appl. (2006), WO 2006/136305.
321. Yamamoto I., Kajiwara K., Fujimoto T., Ohta K. Halovinylsulfones. Synthesis and some reactions of 2-phenylsulfonyl-2-propenyl isothiocyanate // *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 515-518.
322. Gong D., Zhang L., Yua C. A convenient synthesis of 5-(*O*,*O*-dialkylphosphoryl)-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones // *Heteroatom. Chem*. **2003**, *14*, 13-17.
323. Pudovik A. N. Anomalous reaction of α-halo ketones with triethyl ester of phosphorus acid // *Zh. Obshch. Khim*. **1955**, *25*, 2173.
324. Kreutzkamp N., Kayser H. Über Carbonyl- und Cyan-phosphonsäure-ester. II. Mitteil.: Der Reaktionsverlauf bei der Umsetzung von Phosphiten mit Brom- und Chlor-aceton // *Chem. Ber*. **1956**, *89*, 1614-1619.
325. Мамаев В. П., Любимова Е. Н. Пиримидины. Взаимодействие бензальмочевины с α-инданом и его *О*- и *S*- аналогами // *Изв. Сиб. Отд. АН СССР, сер. хим*. **1969**, Вып. 1, № 2, 96-98.
326. O'Connor D. E., Lyness W. I. The effect of methylmercapto, methylsulfinyl, and methylsulfonyl groups on the equilibrium in three-carbon prototropic systems // *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3840-3846.
327. Broaddus C. D. Equilibria and base-catalyzed exchange of substituted olefins // *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 231-238.
328. Hirata T., Sasada Y., Ohtani T., Asada T., Kinoshita H., Senda H., Inomata K. "Syn-Effect" in the conversion of (*E*)-vinylic sulfones to the corresponding allylic sulfones // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 75-96.
329. Lin P., Whitham G. H. 1,3-Rearrangements of allylic sulphones // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1102-1103.
330. Shimizu I., Ohashi Y., Tsuji J. Palladium-catalyzed [3 + 2] cycloaddition reaction using 2-(sulfonylmethyl)- or 2-(cyanomethyl)allyl carbonate // *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5183-5186.
331. Padwa A., Bullock W. H., Dyszlewski,A. D. Allylic 1,3-rearrangement of thiophenyl substituted sulfones // *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3193-3196.
332. Barre V., Uguen D. Cyclopentanation with β-methylthio-allyl phenyl sulfon // *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6045-6048.
333. Padwa A., Bullock W. H., Dyszlewski A. D. Studies dealing with the alkylation-[l,3]-rearrangement reaction of some phenylthio-substituted allylic sulfones // *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 955-964.
334. Shutalev A. D., Komarova E. N., Ignatova L. A. Reduction of 4-hydroxy(alkoxy)hexahydro-pyrimidine-2-thiones and 1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-2-thiones by the $NaBH_4$-CF_3COOH system. Synthesis of hexahydropyrimidine-2-thiones // *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, *29*, 1182-1191.
335. Gribble G. W., Nutaitis C. F. Sodium borohydride in carboxylic acid media. A review of the synthetic utility of acyloxyborohydrides // *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, *17*, 317-384.

336. Singh K., Singh K. Biginelli Condensation: synthesis and structure diversification of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives, In *Adv. Heterocycl. Chem.*, Katritzky A. R., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2012; Vol. 105, pp 223-308.
337. Kolosov M. A., Orlov V. D., Beloborodov D. A.,· Dotsenko V. V. A chemical placebo: NaCl as an effective, cheapest, non-acidic and greener catalyst for Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (-thiones) synthesis // *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 5-25.
338. Kappe, C. O. The Biginelli reaction. In *Multicomponent reactions*; Zhu J., Bienaymé H., Eds.; John Wiley: New York, 2005; pp 95-120.
339. Kappe, C. O.; Stadler, A. The Biginelli dihydropyrimidine synthesis. In *Organic Reactions;* Overman L. E., Ed.; John Wiley: New York, 2004; Vol. 63, pp 1-116.
340. Sukach V. A., Tkachuk V. M., Shoba V. M., Pirozhenko V. V., Rusanov E. B., Chekotilo A. A., Röschenthaler G.-V., Vovk M. V. Control of regio- and enantioselectivity in the asymmetric organocatalytic addition of acetone to 4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2(1*H*)-ones // *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1452-1460.
341. Bergmann W., Johnson T. B. Die Synthese des 5-Acetyl-uracils (Untersuchungen uber Pyrimidine, CXXXVII. Mitteil. // *Chem. Ber.* **1933**, *66*, 1492-1496.
342. Jones W. D., Huber E.W., Grisar J. M., Schnettler R. A. The synthesis of 5- and 6-acyl-2(1*H*)-pyrimidinones. // *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1221-1223.
343. Mulwad V. V., Shirodkar J. M. Synthesis of some of the antibacterial compounds from 4-hydroxycoumarins: Part II. // *Indian J. Chem. Sect. B* **2002**, *41*, 1263-1267.
344. Lipinski C. A., Stam J. G., Pereira J. N., Ackerman N. R., Hess H.-J. Bronchodilator and antiulcer phenoxypyrimidinones // *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1026-1031.
345. Altural B., Akcamur Y., Saripinar E., Yildirim I., Kollenz G. Reactions of cyclic oxalyl compounds, part 29: A simple synthesis of functionalized 1*H*-pyrimidines // *Monatsh. Chem.* **1989**, *120*, 1015-1020.
346. Palanki M. S. S., Erdman P. E., Gayo-Fung L. M., Shevlin G. I., Sullivan R. W., Suto M. J., Goldman M. E., Ransone L. J., Bennett B. L., Manning A. M. Inhibitors of NF-κB and AP-1 gene expression: SAR studies on the pyrimidine portion of 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine-5-[*N*-(3‘,5‘-bis(trifluoromethyl)phenyl)carboxamide] // *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3995-4004.
347. Mamaev V. P., Dubovenko Z. D. Pyrimidines XXI. 5-Substituted 2-hydroxy-4,6-diphenylpyrimidines // *Chem. Heterocycl. Compd.* **1970**, *6*, 501-504.
348. Arukwe J., Keilen G., Undheim K. Lithiation and thiylation of 5-bromopyrimidines // *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1988**, *42*, 530-536.
349. Hafez A. A. A. Synthesis of some heterocyclic sulfones related to quinolinol // *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1993**, *58*, 2222-2226.
350. Kappe C. O., Roschger P. Synthesis and reactions of “Biginelli-compounds” // *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 55-64.
351. Kadysh V. P., Stradyn’ Ya. P., Khanina E. L., Dubur G. Y., Mutsenietse D. Kh. Electrochemical reduction of hydrogenated 2-pyrimidones on a graphite electrode // *Chem. Heterocycl. Compd.*

1985, *21*, 95-99.

352. Славинская В. А., Дубур Г. Я., Силе Д. А., Крейле Д. Р., Ханина Е. Л. Способ получения 2-оксо-4-фенил-5-карбэтокси-6-метилпиримидина // Патент СССР 632695, 1978.
353. Khanina E. L., Dubur G. Y. Oxidation of some derivatives of tetrahydropyrimidine-5-carboxylic acid with selenium dioxide // *Chem. Heterocycl. Compd.* **1982**, *18*, 412-414.
354. Kestenansky J. L., Khmelnitsky Y. Biocatalytic combinatorial synthesis // *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2157-2162.
355. Puchala A., Belaj F., Bergman J., Kappe C. O. On the reaction of 3,4-dihydropyrimidones with nitric acid. Preparation and x-ray structure analysis of a stable nitrolic acid // *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 1345-1352.
356. Dondoni A., Massi A., Minghini E., Sabbatini S., Bertolasi V. Model Studies toward the Synthesis of Dihydropyrimidinyl and Pyridyl α-Amino Acids via Three-Component Biginelli and Hantzsch Cyclocondensations // *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6172-6183.
357. Shanmugam P., Perumal P. T. Regioselective dehydrogenation of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones mediated by ceric ammonium nitrate // *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9726-9734.
358. Shanmugam P., Perumal, P. T. An unusual oxidation-dealkylation of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones mediated by $Co(NO_3)_2{\cdot}6H_2O/K_2S_2O_8$ in aqueous acetonitrile // *Tetrahedron* **2007**, *63*, 666-672.
359. Arukwe J., Benneche T., Undheim K. Synthesis of 5-stannylpyrimidines and their use in Pd-catalysed ketone formation // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 255-259.
360. Dyer E., Johnson T. B. Researches on Pyrimidines. CXL. Pyrimidines Derived from Carbethoxymalonic Aldehyde // *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 222-225.
361. Benneche T., Undheim K. Syntheses and Reactions of Some 5-Vinyl- and 5-Ethynylpyrimidines // *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1983**, *37*, 235-239.
362. Arukwe J., Undheim K. Lithiation in the synthesis of 5-pyrimidinyl ketones // *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1986**, *40*, 588-592.
363. Arukwe J., Undheim K. Organomanganese(II) reagents in the synthesis of 5-pyrimidinyl ketones // *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1986**, *40*, 764-767.
364. Gaare K., Repstad T., Benneche T., Undheim K. Preparation of 5-(pyrrolylcarbonyl)- and 5-(imidazolylcarbonyl)pyrimidines // *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 57-62.
365. Eynde J. J. V., Audiart N., Canonne V., Michel S., Haverbeke Y. V., Kappe C. O. Synthesis and aromatization of dihydropyrimidines structurally related to calcium channel modulators of the nifedipine-type // *Heterocycles* **1997**, *45*, 1967-1978.
366. Caldwell W. T., Sayin A. N. The preparation of a pyrimidine analog (isostere) of promizole and other substituted pyrimidines // *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4314-4317.
367. Schroeder A. C., Bardos T. J. Synthesis and antiviral activity of l-(2-deoxy-3-D-ribofuranosyl)-5-(methylmercapto)-2-pyrimidinone // *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 109-112.
368. Бальон Я. Г., Смирнов В. А. 1,2,2,2-Тетрахлор-1-арилэтилизоцианаты // ЖОрХ, **1980**, 738-745.

369. Takamatsu M., Sekiya M. Reactions of 1-trichloromethyl-substituted amines with potassium *tert*-butoxide // *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 3098-3105.
370. Yamamoto M., Yamamoto H. Synthetic studies on quinazoline derivatives. II. The reactions of 2-trichloro- and 2-trifluooacetamidobenzophenones with primary amines // *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2135-2156.
371. Chattaway F. D., James E. J. F. The condensation of chloral with urea and phenyl urea // *Proc. Royal Soc. Lond.* **1931**, *134*, 372-384.
372. De Kimpe N., Schamp N. The synthesis of α-halogenated imino compounds // *Org. Prep. Proced. Int.* **1979**, *11*, 115-199.
373. De Kimpe N., Verhé R., De Buyck L., Schamp N. Rectivity of α-halogenated imino compounds // *Org. Prep. Proced. Int.* **1980**, *12*, 49-180.
374. De Kimpe N., Verhé R., De Buyck L., Dejonghe W., Schamp N. Reactivityof *N*-l-(2,2-dichloroalkylidene)amides // *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1976**, *85*, 763-779.
375. Kobayashi T., Ishida N., Hiraoka T. J. A new method for the carbon-extension reactions of azetidin-2-ones at the 4-position // *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 736-737.
376. Hamon D. P. G., Massy-Westropp R. A., Razzino P. The asymmetric synthesis of α-amino acids *via* the addition of grignard reagents to imine derivatives // *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5163-5178.
377. Pizzuti M. G., Minnaard A. J., Feringa B. L. Catalytic enantioselective addition of organometallic reagents to *N*-formylimines using monodentate phosphoramidite ligands // *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 940-947.
378. Mazurkiewicz R., Pazdzierniok-Holewa A., Orlinska B., Stecko S. 1-(*N*-Acylamino)alkyltriphenyl-phosphonium salts as synthetic equivalents of *N*-acylimines and new effective α-amidoalkylating agents // *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4606-4609.
379. Mahrwald R. Aldol Reactions; Springer: Dordrecht, **2009**.
380. Modern Aldol Reactions; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; Vols. 1 and 2.
381. Boger D. L., Honda T. Studies on the synthesis of bleomycin A_2: observations on a diastereoselective imine addition reaction for C2 acetamido side chain introduction // *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 1567-1570.
382. Boger D. L., Honda T., Dang Q. Total synthesis of bleomycin A_2 and related agents. 2. Synthesis of (-)-pyrimidoblamic acid, *epi*-(+)-pyrimidoblamic acid, (+)-desacetamido-pyrimidoblamic acid, and (-)-descarboxamidopyrimidoblamic acid // *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 5619-5630.
383. Breuilles P., Kaspar K., Uguen D. A convenient preparation of allylic amines // *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 8011-8014.
384. Breuilles P., Uguen D. Toward a total synthesis of pristinamycin II_B; a chiron approach to a C-9/C-16 Ffragment // *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 3145-3148.
385. Caggiano L., Davies J., Fox D. J., Moody D. C., Warren S. A novel silica catalysed stereo-selective cyclic carbamate and carbonate rearrangement // *Chem. Commun*. **2003**, 1650-1651.
386. Lantzsch R., Arlt D. Herstellung und Reaktionen von 1,1-Dimethyl-3-oxobutyl-isocyanat // *Synthesis* **1977**, 756-757.

387. Zigeuner G., Fuchsgruber A., Wede F. Notiz zur Struktur des Umsetzungsproduktes von 4-Isothiocyanato-4-methyl-2-pentanon mit Hydrazin - Über das 2,4,5,6-Tetrahydro-5,5,7-trimethyl-3***H***-1,2,4-triazepin-3-thion // *Monatsh. Chem*. **1975**, *106*, 1495-1497.
388. Kobayashi M., Tanaka J., Katori T., Marsuura M., Yamashita M., Kitagawa I. Marine Natural Products. XXII. : The Absolute Stereostructure of Swinholide A, a Potent Cytotoxic Dimeric Macrolide from the Okinawan Marine Sponge Theonella swinhoei // *Chem. Pharm. Bull*. **1990**, *38*, 2409-2418.
389. Lu X., Deng L. Asymmetric aza-Michael reactions of α,β-unsaturated ketones with bifunctional organic catalysts // *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 7710-7713.
390. Xu L.-W., Xia C.-G. TMSCl-Promoted transition metal-catalyzed aza-Michael reactions of chalcones with carbamates // *Synthesis* **2004**, 2191-2195.
391. Kobayashi S., Kakumoto K., Sugiura M. Transition metal salts-catalyzed aza-Michael reactions of enones with carbamates // *Org. Lett*. **2002**, *4*, 1319-1322.
392. Wang R., Huang T., Shi L., Li B., Lu X. Heteropoly acids catalyzed direct Mannich reactions: three-component synthesis of *N*-protected β-amino ketones // *Synlett* **2007**, 2197-2200.
393. Xu L.-W., Wang Z.-T., Xia C.-G., Li L., Zhao P.-Q. Improved protocol for the three-component Biginelli reactions and Biginelli-like Mannich reactions of carbamates, aldehydes, and ketones // *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2608-2612.
394. Ten Hoeve W., Wynberg H. Direct amidoalkylation of ketones // *Synth. Commun*. **1994**, *24*, 899-906.
395. Tillman A. L., Ye J., Dixon D. J. Direct enantio- and diastereoselective Mannich reactions of malonate and β-keto esters with *N*-Boc and *N*-Cbz aldimines catalysed by a bifunctional cinchonine derivative // *Chem. Commun*. **2006**, 1191-1193.
396. Kanazawa A. M.; Denis J.-N., Greene A. E. Highly stereocontrolled and efficient preparation of the protected, esterification-ready docetaxel (taxotere) side chain // *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238-1240.
397. Xu L.-W., Xia C.-G., Hu X.-X. An efficient and inexpensive catalyst system for the aza-Michael reactions of enones with carbamates // *Chem. Commun.* **2003**, 2570-2571.
398. Xu L.-W., Li L., Xia C.-G., Zhou S.-L., Li J.-W., Hu X.-X. Highly efficient aza-Michael reactions of enones with carbamates using a combination of quaternary ammonium salts and $BF_3 \cdot OEt_2$ as a catalyst // *Synlett* **2003**, 2337-2340.
399. Bruson H. A. β-Thiocyanato ketones and method for their preparation // United States Patent 2395453, 1946.
400. Verma R. P. Synthesis and reactions of 1,1-dimethyl-3-oxobutyl-isothiocyanate (DMO-ITC) // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 365-616.
401. Sondhi S. M., Singh N., Rajvanshi S. β-Isothiocyanatoketones: a convenient source of heterocyclic compounds // *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 119-150.
402. Mathes R. A., Stewart F. D., Swedish F. A Synthesis of 2-Pyrimidinethiols // *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1452-1453.
403. Fisyuk A. S., Ryzhova E. A., Unkovskii B. V. Synthesis of tetrahydro-1,3-oxazin-2-ones and-2-

thiones from esters of *N*-(3-oxoalkyl)carbamic and -dithiocarbamic acids // *Chem Heterocycl. Compd.* **1994**, *30*, 238-242.

404. Fisyuk A. S., Peretokin A. V., Ryzhova E. A., Boiko I. P., Unkovskii B. V. Reactions of 1,3-isothiocyanato ketones with mineral acids. Synthesis of 3,4-dihydro-2H,1,3-thiazin-2-ones // *Chem Heterocycl. Compd.* **1996**, *32*, 732-736.
405. Unkovskii B. V., Ignatova L. A. The intramolecular rearrangement of substituted 4-hydroxyhexahydropyrimidine-2-thiones // *Chem Heterocycl Compd.* **1969**, *5*, 667-669.
406. Danilkina N. A., Mikhaylov L. E., Ivin B. A. Reaction of acetylenedicarboxylic acids esters with 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbothioamides and 3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-1,2,4-triazepine-3-thiones. // *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 886-900.
407. Rezessy B., Zubovics Z., Kovacs J., Toth G. Synthesis and structure elucidation of new thiazolotriazepines // *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5909-5922.
408. Neidlein R., Ober W. D. Synthesen von Siebenerringsystemen aus substituierten Isothiocyanaten und Hydrazinen // *Monatsh. Chem.* **1976**, *107*, 1251-1258.
409. Zigeuner G., Lintschinger W. B., Fuchsgruber A., Kollmann K. Über 4-Alkylamino-bzw. 4-Arylamino-5,6-dihydro-2(1H)-pyridinthione // *Monatsh. Chem.* **1976**, *107*, 155-170.
410. Zigeuner G., Lintschinger W. B., Fuchsgruber A., Kollmann K. Über kondensierte Heterocyclen aus β-Isothiocyanatoketonen und Aminoalkoholen bzw. Diaminen // *Monatsh. Chem.* **1976**, *107*, 171-181.
411. Zigeuner G., Kollmann K., Lintschinger W. B., Fuchsgruber A. Kondensierte Heterocyclen aus β-Isothiocyanatoketonen und Aminocarbonsäuren // *Monatsh. Chem.* **1976**, *107*, 183-193.
412. Singh H., Kumar S. Synthesis of heterocycles via enamines - XIII. Steric control on the mode of reactions of β-isothiocyanatoketones with amino-acids // *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2177-2180.
413. Shutalev A. D., Zavodnik V. E., Gurskaya G. V. New Pyrimidine Cyclonucleosides with Hydrogenated Aglycones: Synthesis and X-Ray Structures // *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2000**, *19*, 1831-1846.
414. Shutalev A. D.; Ignatova L. A., Unkovskii B. V. *N*-glycosides. 3. Reaction of 2,3-O-isopropylideneribofuranosylamine tosylate with 4-methyl-4-isothiocyanato-2-pentanone // *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, *20*, 201-203.
415. Bhanot O. S., Ralhan N. K., Narang K. S. Syntheses of some β-isothiocyanato ketones // *Indian J. Chem.* **1964**, *2*, 238-239.
416. Перетокин А. В., Шуталев А. Д., Чупин В. В., Мергенова А. М., Игнатова Л. А., Малина Ю. Ф., Унковский Б. В. Образование изомерных β-изотиоцианато- и β-тиоцианато-карбонильных соединений при взаимодействии тиоциановой кислоты с α,β-непредельными альдегидами и кетонами // *ЖОрХ* **1985**, *21*, 1004-1011.
417. Sammour A., Selim M. I. B., Nonr El-Reen M. M., Abd-El-Halim M. The condensation of unsaturated ketones with thioureas // *U. A. R. J. Chem.* **1970**, *13*, 7-24.
418. Weber F. G., Pusch U., Brauer B. Thioharnstoffe und Pyrimidinderivate aus Chalkon // *Pharmazie* **1979**, *34*, 443-444.

419. Kohler E. P., Chadwell H. M. *Organic Syntheses*; Wiley: New York, **1922**, *2*, 1-3.
420. De Jong G. J., Brinkman U. A. Th., de Vries G. Preparation of aqueous solutions of thiocyanic acid and their stability // *Z. Anal. Chem.* **1975**, *276*, 117-120.
421. Hall W. H., Wilson I. R. Rates of formation of isoperthiocyanic acid (5-amino-1,2,4-dithiazole-3-thione) from thiocyanate in aqueous solution // *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 513-518.
422. Mosher W. A., Toothill R. B. Investigation of routes to indeno[2,1-*f*]-2*H*-1,2,4-triazepinediones // *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 209-214.
423. Richter P., Steiner K. In Studies in Organic Chemistry; van der Plas H. C., Otvos L., Simonyi M., Eds.; Bio-organic Heterocycles; Elsevier: Amsterdam, **1984**, *18*, 217-220.
424. Sankaran M., Kumarasamy C., Chokkalingam U., Mohan P. S. Synthesis, antioxidant and toxicological study of novel pyrimido quinoline derivatives from 4-hydroxy-3-acyl quinolin-2-one // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7147-7151.
425. Hassan M. M., Othman E. S., Abass M. Substituted quinolinones. 18. 3-Acetyl-4-methylthioquinolin-2(1*H*)-one as useful synthon intermediate for synthesis of some new quinolinones // *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 1209-1225.
426. Chaudhary A., Joshi S. C., Singh R. V. Studies on therapeutically relevant tin(II) and lead(II) complexes of Schiff base macrocyclic ligands containing thiosemicarbazone moiety // *Main. Group Met. Chem.* **2004**, *27*, 59-70.
427. Ibrahim S. S., El-Gendy Z. M., Allimony H. A., Othman, E. S. New quinolones and naphthyridinones bearing heterocyclic rings // *Chem. Pap.* **1999**, *53*, 53-64.
428. Hasnaoui A., Lavergne J.-P., Viallefont P. Recherches en série triazépine XVI. Condensation des composés β-dicarbonylés avec les thiosemicarbazides // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1980**, *99*, 301-306.
429. Hasnaoui A., Lavergne J.-P., Viallefont P. J. Recherches en série diazépine-1,4 et triazépine-1,2,4. IX. Synthéses de nouvelles triazépines-1,2,4 // *Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 71-75.
430. Stanovnik B., Tisler, M. Zur Reaktion von 1,1,3,3-Tetraäthoxypropan mit Thiosemicarbaziden // *Naturwissenschaften* **1965**, *52*, 207.
431. Losse G., Farr W. J. Synthese und Reaktionen der Heptriazinone // *Prakt. Chem.* **1959**, *8*, 298-305.
432. Ebnother A., Jucker E., Rissi E., Rutschmann J., Schreier E., Steiner R., Suess R., Vogel A. Über Azetidin-2,4-dione (Malonimide) // *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 918-955.
433. Losse G., Hessler W., Barth A. Ringschlussreaktionen mit Thiosemicarbaziden // *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 150-157.
434. Seebacher W., Michl G., Weis R. Synthesis of new triazepinethiones // *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7481-7483.
435. Hassan A. A.; Bebair T. M., El-Gamal M. Synthesis of pyrazolylthiazole and pyrazolyl-1,2,4-triazepine derivatives // *J. Chem. Res.* **2014**, 27-31.
436. Aly A. A., Hassan A. A., El-Sheref E. M., Mohamed M. A., Brown A. B. Conventional and microwave irradiation assisted synthesis of new 1,2,4-triazepine-3-thiones // *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 521-526.

437. El-Helby A. A., Amin M. A., El-Sawah M. M., Bayoni A. H., El-Azab A. S., Sherbiny F. F. // *J. Saudi Chem. Soc.* **2006**, *10*, 77-93.
438. Abdel-Ghany H., Khodairy A., Moustafa H. M. Novel synthesis of some spiro heterocycles derived from 3-hydroxy-3-(2-oxocyclohexyl)-indolin-2-one // *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1257-1268.
439. Zhao C., Sham H. L., Sun M., Stoll V. S., Stewart K. D., Lin S., Mo H., Vasavanonda S., Saldivar A., Park C., McDonald E. J., Marsh K. C., Klein L. L., Kempf D. J., Norbeck D. W. Synthesis and activity of *N*-acyl azacyclic urea HIV-1 protease inhibitors with high potency against multiple drug resistant viral strains // *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5499-5503.
440. Sham H. L., Zhao C., Stewart K. D., Betebenner D. A., Lin S., Park C. H., Kong X.-P., Rosenbrook W., Herrin T., Madigan D., Vasavanonda S., Lyons N., Molla A., Saldivar A., Marsh K. C., McDonald E., Wideburg N. E., Denissen J. F., Robins T., Kempf D. J., Plattner J. J., Norbeck D. W. A Novel, Picomolar inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 protease // *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 392-397.
441. Hodge C. N., Fernandez C. H., Jadhav P. K., Lam P. Y. Substituted caprolactams and derivatives thereof useful for treatment of hiv disease // Patent WO 9422840, 1994.
442. Hosmane R. S., Bhadti V. S., Lim B. B. Synthesis of a novel ring-expanded xanthine analogue and seral methyl or benzyl derivatives containing the 5:7-fused imidazo [4,5-*e*][1,2,4] triazepine ring system // *Synthesis* **1990**, 1095-1100.
443. McDonald I. M., Austin C., Buck I. M., Dunstone D. J., Griffin E., Harper E. A., Hull R. A. D., Kalindjian S. B., Linney I. D., Low C. M. R., Pether M. J., Spencer J., Wright P. T., Adatia T., Bashall A. Novel, achiral 1,3,4-benzotriazepine analogues of 1,4-benzodiazepine-based CCK_2 antagonists that display high selectivity over CCK_1 receptors // *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2253-2261.
444. Losse G., Uhlig H. Neue Siebengliedrige Heterocyclen auf Thiosemicarbazidbasis // *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 257-260.
445. Losse G., Wottgen E., Just H. Substituierte 7gliedrige Heterocyclen mit mehreren Heteroatomen // *J. Prakt. Chem.* **1958**, *7*, 28-37.
446. Zelenin K. N., Solod O. V., Alekseev V. V., Pekhk T. I., Kuznetsov O. B., Terent'ev P. B., Kalandashvili A. G. Synthesis of pyrazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole derivatives by condensatoin of 1,3-dioxo compounds with thiosemicarbazide derivatives // *Chem. Heterocycl. Compd*. **1990**, *26*, 1051-1060.
447. Goddard D. R., Lodam B. D., Ajayi S. O., Campbell M. J. Metal complexes involving the heavier donor atoms. Part III. Stability of complexes of urea, semicarbazide, and their sulphur and selenium analogues with zinc, cadmium, and mercuric ions and the heats of formation of the mercuric complexes // *J. Chem. Soc. (A)* **1969**, 506-512.
448. Harnsberger H. F., Cochran E. L., Szmant H. H. The basicity of hydrazones // *J. Amer. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5048-5050.
449. Guthrie J. P. Hydrolysis of esters of oxy acids: p$K_a$values for strong acids; Brønsted relationship for attack of water at methyl; free energies of hydrolysis of esters of oxy acids; and a linear relationship

between free energy of hydrolysis and pK_a holding over a range of 20 pK units // *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2342-2354.

450. Unkovskii B. V., Ignatova L. A., Zaitseva M. G. Synthesis and ring-chain tautomerism of substituted 4-hydroxyhexahydropyrimidine-2-thiones // *Chem. Heterocycl. Compd.* **1969**, *5*, 889-895.
451. Fierz G., McGarrity J. F., Dahn H. Hydrolyse acide des diazocetones secondaires: Participation des nucleophiles // *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1058-1071.
452. Boyer J. H. Addition of hydrazoic acid to conjugated systems // *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5248-5252.
453. Davies A. J., Donald A. S. R., Marks R. E. The Acid-catalysed decomposition of some β-azido-carbonyl compounds // *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2109-2112.
454. Gololobov Y. G., Zhmurova I. N., Kasukhin L. F. Sixty years of Staudinger reaction // *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437-472.
455. Gololobov Y. G., Kasukhin L. F. Recent advances in the Staudinger reaction // *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353-1406.
456. Singh P. N. D., Muthukrishnan S.; Murthy R. S., Klima R. F., Mandel S. M., Hawk M., Yarbrough N., Gudmundsdottir A. D. A simple and fast procedure for efficient synthesis of β- and γ-azidoarylketones // *Tetrahedron Lett*. **2003**, *44*, 9169-9172.
457. Jingliang J., Nguyen L. X., Patterson D. R., Flowers R. A. An efficient and general approach to β-functionalized ketones// *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1323-1326.
458. Toledano P., Itto M. Y. A., Hasnaoui A. 2-Méthyl-7-phényl-3,5-dithioxo-3,4,5,6-tétrahydro-2*H*-1,2,4-triazépine // *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1995**, *51*, 2066-2068.
459. Mathes R. A., Stewart F. D. 2-Mercapto-3-amino-3,6-dihydropyrimidines // United States Patent 2535858, 1950.
460. Mathes R. A. 2-Pyrimidinethiols // *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1747-1748.
461. Verma R. P. Synthesis and Reactions of 3-Oxobutyl Isothiocyanate (OB ITC) // *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 415-420.
462. Jochims J. C., Abu-Taha A. 2-Pyrimidinethiols // *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 154-167.
463. Schmidt A. H., Russ M. Elementorganische Verbindungen, XI. Chlortrimethylsilan/Natriumbromid - Ein einfaches System zur in-situ-Erzeugung von Bromtrimethylsilan. Umsetzung mit Ketonen, Sulfoxiden und anderen sauerstoffhaltigen Substraten // *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1099-1110.
464. Bernat J., Kniezo L., Petercakova D., Imrich J., Kutschy P. Eine einfache Methode zur Synthese von Isothiocyanaten aus Produkten der Aldolreaktion; Die spontane Dimerisation von 1,3-Dioxanderivaten zu 1,3,7,9-Tetraoxo-cyclododecanen // *Z. Chem.* **1988**, *28*, 141-142.
465. Kniezo L., Bernat J. A Convenient synthesis of tertiary isothiocyanates and acyl isothiocyanates using phosphoryl isothiocyanate // *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 509-513.
466. Jaenecke G. Synthesis and mass spectra of 4-mono- and 4,4-disubstituted 5,6-tetramethylene-tetrahydro-1,3-oxazine-2-thiones // *Z. Chem.* **1968**, *8*, 383-384.
467. Бойко И. П., Малина Ю. Ф., Жук О. И., Самитов Ю. Ю., Унковский Б. В. Исследование

стереохимии реакций транс-2-амино-1-ацетилциклогексана с комплексными гидридами и реактивами Гриньяра. Синтез стереоизомеров замещенных транс(2-амино-1-циклогексил)-карбинолов // *ЖОрХ* **1975**, *11*, 602-608.

468. Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Донская М. М., Зайцева М. Г. О взаимодействии β-изоцианкетонов с аммиаком и аминами. Синтез 4-оксигексагидропиримидинтионов-2 и оксаалкилтиомочевин // сб. Проблемы органического синтеза, *Журнал общей химии* **1965**, 202-210; Chem. Abstr. **1966**, *64*, 9719a.
469. Peretokin A. V., Moskovkin A. S., Miroshnichenko I. V., Botnikov M. Ya., Malina Yu. F., Unkovskii B. V. Synthesis and mass spectra of 4-mono- and 4,4-disubstituted 5,6-tetramethylenetetrahydro-1,3-oxazine-2-thiones // *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 1390-1393.
470. Макин С. М., Кругликова Р. И., Тагиров Т. К., Харитонова О. В. Силиленоловые эфиры в модифицированной альдольно-кротоновой конденсации. Получение α,β-непредельных кетонов // ЖОрХ **1984**, *20*, 1182-1185.
471. Reid E. E. Organic Chemistry of Bivalent Sulfur; Chemical Co.: New York, **1963**, *5*.
472. Murgich J., Abanero J. A. Nitrogen-14 nuclear quadrupole resonance in thiosemicarbazide and thiosemicarbazide hydrochloride // *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 6102-6104.
473. Metwally M. A., Bondock S., El-Azap H., Kandeel E.-E. M. Thiosemicarbazides: synthesis and reactions // *J. Sulfur Chem.* **2011**, *32*, 489-519.
474. Gazieva G. A., Kravchenko A. N. Thiosemicarbazides in the synthesis of five- and six-membered heterocyclic compounds // *Russ. Chem. Rev.* **2012**, *81*, 494-523.
475. Arion V. B., Gerbeleu N. V., Levitsky V. G., Simonov Yu. A., Dvorkin A. A., Bourosh P. N. Template synthesis, structure and properties of a bis(macrocyclic) dinickel(II) complex based on a 14-membered hexaaza unit // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 1913-1916.
476. Vlasiuk S. V., Pavlovsky V. I., Andronatti S. A., Gdaniec M., Simonov Y. A. 7-Bromo-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,3,5-benztriazepin-2-one // *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 1077-1085.
477. Gradinaru J. I., Simonov Y. A., Arion V. B., Bourosh P. N., Popovici M. A., Bel'skii V. K., Gerbeleu N. V. Modern spectroscopic and biological approach in the characterization of a novel 14-membered [N_4] macrocyclic ligand and its transition metal complexes // *Inorg Chimica Acta.* **2001**, *313*, 30-36.
478. Chandra S., Gupta L. K., Agrawal S. Modern spectroscopic and biological approach in the characterization of a novel 14-membered [N_4] macrocyclic ligand and its transition metal complexes // *Transition Met. Chem.* **2007**, *32*, 240-245.
479. Chandra S., Gautam A. Spectroscopic and biological approach in the characterization of Cr(III), Mn(II) and Co(II) complexes with a novel hexaazamacrocyclic ligand derived from semicarbazide // *J. Serb. Chem. Soc.* **2009**, *74*, 1413-1422.
480. Dolzhenko A. V., Pastorin G., Dolzhenko A. V., Chui W.K. A new synthesis of 2,8-disubstituted pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidines // *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5617-5621.
481. Volov A. N., Zamilatskov I. A., Chernyshev V. V., Savinkina E. V., Chuvaev V. F., Kurochkina N.

M., Tsivadze A. Yu. Cobalt(II), nickel(II), and copper(II) complexes of 14-membered hexaazamacrocycles: synthesis and characterization // *Coord. Chem.* **2014**, *67*, 3121-3134.

482. Hodge C. N., Fernandez C. H., Jadhav P. K., Lam P. Y. Substituted caprolactams and derivatives thereof useful for treatment of HIV disease // Patent WO 19422840, 1994.
483. Sopowa A. S., Perekalin V. V., Bobowitsch Ya. S. Synthsis of derivatives of dihydrofuran // *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, *31*, 1528-1531.
484. Sopowa A. S., Perekalin V. V., Yurchenko O. I. Reaction of 1-bromo-1-nitropropene with some active-methylene compounds // *Zh. Obshch. Khim*. **1964**, *34*, 1188-1189.
485. Gomez-Sanchez A., Stiefel B. M., Fernandez-Fernandez R., Pascual C., Bellanato J. Unusual Michael reaction of acyclic 1,3-dicarbonyl compounds with nitro-olefins. A novel pyrrole synthesis // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 441-447.
486. Boberg F., Garburg K.-H., Gorlich K.-J., Pipereit E., Redelfs E., Ruhr M. Heterocyclen aus α-nitroolefinen. XII. 3-Acetyl-4,5-dihydro-5-(methylenamino)furane und 3-acylpyrrole aus α-nitroolefinen und β-diketonen // *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1853-1859.
487. Ferreira P. M. T., Maia H. L. S., Monteiro L. S. Synthesis of Non-Natural Amino Acids from *N*-(*p*-Tolylsulfonyl)-α,β-didehydroamino Acid Derivatives // *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *14*, 2635-2644.
488. Trukhin E. V., Sheremet E. A., Masalovich M. S., Berestovitskaya V. M. Reaction of β,β-Dinitrostyrenes with Acetylacetone // *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1823-1825.
489. Hajos G., Nagy I. Ring closure κeactions in heterocyclic systems with implementation of Wittig and aza-Wittig reactions // *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 39-58.
490. Eguchi S. Recent progress in the synthesis of heterocyclic natural products by the Staudinger/intramolecular aza-Wittig reaction. // ARKIVOC **2005**, 98-119.
491. Fresneda P. M.; Molina P. Application of iminophosphorane-based methodologies for the synthesis of natural products // *Synlett* **2004**, 1-17.
492. Molina, P.; Vilaplana, M. J. Iminophosphoranes: useful building blocks for the preparation of nitrogen-containing heterocycles // Synthesis **1994**, 1197-1218.
493. Barluenga J., Palacios F. Synthesis of reactivity of λ^5-phosphazenes. Uses as synthetic intermediates // *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 1-65.
494. Nagarajan S., Ganem B. Chemistry of naturally occurring polyamines. 10. Nonmetabolizable derivatives of spermine and spermidine // *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4856-4861.
495. Kim H.-O. Synthesis of sterically hindered amine containing azide via chemoselective hydride reduction // *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1713-1720.
496. Ii K., Ichikawa S., Al-Dabbagh B., Bouhss A., Matsuda A. Function-oriented synthesis of simplified caprazamycins: discovery of oxazolidine-containing uridine derivatives as antibacterial agents against drug-resistant bacteria // *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3793-3813.
497. Lee H.-L., Aube J. Intramolecular and intermolecular Schmidt reactions of alkyl azides with aldehydes // *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9007-9015.
498. Lucas K., Weyerstahl P., Marschall H., Nerdel F. Fragmentierungsreaktionen an Carbonylverbindungen mit β-ständigen elektronegativen Substituenten, XIX. Nucleophile

Reaktionen mit β-Tosyloxy-aldehyden // *Chem. Ber*. **1971**, *104*, 3607-3616.

499. Opitz G., Merz W. Enamine, IX. Addition von Stickstoffwasserstoffsäure an Dien-amine // *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *652*, 158-162.
500. Kim S.-G., Park T.-H. Organocatalytic Conjugate Addition of Azide Ion to α,β-Unsaturated Aldehydes // *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1027-1035.
501. Meyer A. M., Katz C. E., Li S.-W., Velde D. V., Aube J. A tandem Prins/Schmidt reaction approach to marine alkaloids: formal and total syntheses of Lepadiformines A and C // *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1244-1247.
502. Banert K., Berndt C., Firdous S., Hagedorn M., Joo Y.-H., Ruffer T., Lang H. Extremely simple but long overlooked: generation of α-azido alcohols by hydroazidation of aldehydes // *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 10206-10209.
503. Duroure L., Jousseaume T., Araoz R., Barre E., Retailleau P., Chabaud L., Molgo J., Guillou C. 6,6-Spiroimine analogs of (−)-gymnodimine A: synthesis and biological evaluation on nicotinic acetylcholine receptors. // *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8112-8118.
504. Huh C. W., Schroeder C., Singh G., Aube J. Stereoselectivity in nucleophilic additions to 3-azidoalkanals // *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3160-3165.
505. Kavala M., Mathia F., Kozisek J., Szolcsanyi P. Efficient total synthesis of (+)-dihydropinidine, (−)-epidihydropinidine, and (−)-pinidinone // *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 803-808.
506. Liau B. B., Shair M. D. Total synthesis of (+)-fastigiatine // *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9594-9595.
507. Yang H., Carter R. G. Development of an enantioselective route toward the *Lycopodium* alkaloids: total synthesis of Lycopodine // *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4929-4938.
508. Lee B., Kwon J., Yu C.-M. Asymmetric sequential allylic transfer strategy for the synthesis of (-)-adaline and (-)-euphococcinine // *Synlett* **2009**, 1498-1500.
509. Ghosh S. K., Buchanan G. S., Long Q. A., Wei Y., Al-Rashid Z. F., Sklenicka H. M., Hsung R. P. Aza- and Carbo-[3 + 3] Annulations of exo-cyclic vinylogous amides and urethanes. Synthesis of tetrahydroindolizidines and an unexpected formation of hexahydroquinolines // *Tetrahedron* **2008**, *64*, 883-893.
510. Hotchkiss D. J., Kato A., Odell B., Claridgea T. D. W., Fleet G. W. J. Homochiral carbon branched piperidines from carbon branched sugar lactones: 4-*C*-methyl-deoxyfuconojirimycin (DFJ) and its enantiomer-removal of glycosidase inhibition // *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 500-512.
511. Sivaraman. B.; Aidhen, I. S. Synthetic equivalents based on Weinreb amide functionality for convenient access to mono-protected α-diketones // *Synlett* **2007**, 959-963.
512. Loiseleur O., Ritson D., Nina M., Crowley P., Wagner T., Hanessian S. Ring-modified analogues and molecular dynamics studies to probe the requirements for fungicidal activities of malayamycin A and its *N*-nucleoside variants // *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6353-6363.
513. Singh P. N. D., Klima R. F., Muthukrishnan S., Murthy R. S., Sankaranarayanan J., Stahlecker H. M., Patel B., Gudmundsdottir A. D. An efficient one-pot synthesis of pyrrolines and

tetrahydropyridines from their chloro-precursors via in situ aza-Wittig reaction // *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4213-4217.

514. Hantzsch A. Neue Bildungsweise von Pyrrolderivaten // *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 1474-1476.
515. Paal C. Ueber die Derivate des Acetophenonacetessigesters und des Acetonylacetessigesters // *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2756-2767.
516. Knorr L. Synthese von Furfuranderivaten aus dem Diacetbernsteinsäureester // *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2863-2870.
517. Knorr L. Synthetische Versuche mit dem Acetessigester. II. Mittheilung: Ueberführung des Diacetbernsteinsäureesters und des Acetessigesters in Pyrrolderivate // *Liebigs Ann. Chem.* **1886**, *236*, 290-332.
518. Medeiros M. R., Wood J. L. An enantioselective approach to the *Securinega* alkaloids: the total synthesis of (+)-norsecurinine and (+)-allonorsecurinine // *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4701-4709.
519. Banfi L., Basso A., Guanti G., Merlo S., Repetto C., Riva R. A convergent synthesis of enantiopure bicyclic scaffolds through multicomponent Ugi reaction // *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1114-1134.
520. Izquierdo I., Plaza M. T., Rodríguez M., Franco F., Martos A. Polyhydroxylated pyrrolidines, III. Synthesis of new protected 2,5-dideoxy-2,5-iminohexitols from D-fructose // *Tetrahedron* **2005**, 61, 11697-11704.
521. Snider B. B., Zhou J. Synthesis of Lanopylin B_1. // *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1087-1088.
522. Karoui H., Nsanzumuhire C., Le Moigne F., Tordo P. Synthesis of a new spin trap: 2-(diethoxyphosphoryl)-2-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole 1-oxide // *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1471-1477.
523. De Kimpe N., Tehrani K. A., Stevens C., De Cooman P. Synthesis of 3-halopyrroles // *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3693-3706.
524. Mulzer J., Meier A., Buschmann J., Luger P. Synthesis of enantiopure 1,2-didehydropyrrolidine, D-proline, and oxazoline derivatives via Staudinger-aza-Wittig cyclization of γ-azido aldehydes // *Synthesis* **1996**, 123-132.
525. Schultz A. G., Holoboski M. A., Smyth M. S. The first asymmetric total syntheses of (+)-lycorine and (+)-1-deoxylycorine // *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6210-6219.
526. Stojanovic M. N., Yoshito Kishi Y. Dinoflagellate bioluminescence: The chromophore of dinoflagellate luciferin // *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9343-9346.
527. Khoukhi M., Vaultier M., Carrie R. The use of ω-iodoazides as primary protected electrophilic reagents. Alkylation of some carbanions derived from active methylene compounds and N,N-dimethylhydrazones // *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1031-1034.
528. Lambert P. H., Vaultier M., Carrie R. A new efficient access to cyclic imines // *Chem. Commun.* **1982**, 1224-1225.
529. Clement J.-L., Finet J.-P., Frejaville C., Tordo P. Deuterated analogues of the free radical trap DEPMPO: synthesis and EPR studies // *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1591-1597.
530. Banfi L., Basso A., Guanti G., Riva R. Enantio- and diastereoselective synthesis of 2,5-disubstituted pyrrolidines through a multicomponent Ugi reaction and their transformation into

bicyclic scaffolds // *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6637-6640.

531. Czollner L., Kuszmann J., Vasella A. Synthesis of pyrrolidine analogues of *N*-acetylneuraminic acid as potential sialidase inhibitors // *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1338-1358.
532. Hudlicky T., Frazier J. O., Seoane G., Tiedje M., Seoane A., Kwart L. D., Beal C. Topological selectivity in the intramolecular [4 + 1] pyrroline annulation. Formal total stereospecific synthesis of (±)-supinidine, (±)-isoretronecanol, and (±)-trachelanthamidine // *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3755-3762.
533. Freifeld I., Shojaei H., Langer P. Synthesis of 2-alkylidenepyrrolidines and pyrroles by condensation of 1,3-dicarbonyl dianions with α-azidoketones and subsequent intramolecular Staudinger–aza-Wittig reaction // *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4965-4968.
534. Freifeld I., Shojaei H., Dede R., Langer P. Domino "Staudinger/semi-aza-Wittig/fragmentation" reactions of γ-azido-β-hydroxyketones // *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6165-6170.
535. Langer P., Freifeld I. Efficient and regioselective synthesis of functionalized pyrroles by cyclocondensation of 1,3-dicarbonyl dianions with α-azidoketones // *Chem. Commun.* **2002**, 2668-2669.
536. Soldermann C. P., Vallinayagam R., Tzouros M., Neier R. Facile synthesis of a "ready to use" precursor of porphobilinogen and its amino acid derivatives // *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 764-767.
537. Bellur E., Gorls H., Langer P. Synthesis of 2-alkylidenepyrrolidines, pyrroles, and indoles by condensation of silyl enol ethers and 1,3-bis-silyl enol ethers with 1-azido-2,2-dimethoxyethane and subsequent reductive cyclization // *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4751-4761.
538. Forster M. O., Fierz H. E. CLXXXVI.-The triazo-group. Part VI. Triazoethyl alcohol and triazoacetaldehyde // *J. Chem. Soc.* **1908**, *93*, 1865-1871.
539. Bellur E., Langer P. Synthesis of functionalized pyrroles and 6,7-dihydro-1H-indol-4(5H)-ones by reaction of 1,3-dicarbonyl compounds with 2-azido-1,1-diethoxyethane // *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2151-2154.
540. De Filippo D., Momicchioli F. A study of benzenesulfinic and seleninic acids : Determination and theoretical interpretation of p*K* // *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5733-5744.
541. Bailey N., Demont E., Garton N., Seow H.-X. Synthesis of tetrasubstituted 2-aryl-3-arylsulfonyl pyrroles: unexpected regioselectivity in directed *ortho*-metallation reactions // *Synlett* **2008**, 185-188.
542. Baldwin J. J., McClure D. E., Claremon D. A. Substituted diazepines and derivatives thereof useful in the treatment of cardiovascular disorders // US Patent 4677102, **1987**.
543. Ashby J., Griffiths D. J. Some Ring expansion-ring contraction reactions of ethyl 4-chloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 607-608.
544. Ashby J., Griffiths D. J. Some base-catalysed ring expansion and ring expansion-ring contraction reactions of ethyl 4-chloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 657-662.

545. Bullock E., Garter R. A., Cochrane R., Gregory B., Shields D. C. The synthesis of 1,3-diazepine derivatives by the ring expansion of alkyl 4-chloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylates // *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 895-905.
546. Claremon D. A., Rosenthal S. A. Preparation of 7-alkyl-2,3,6,7-tetrahydro-4-alkyl-2-oxo-1*H*-1,3-diazepine-5-carboxylates by ring expansion-nucleophilic addition // *Synthesis* **1986**, 664-665.
547. Kappe C. O. 100 years of the biginelli dihydropyrimidine synthesis // *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937-6963.
548. Kappe C. O. Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog // *Acc. Chem.Res.* **2000**, *33*, 879-888.
549. Kumar P. M., Kumar K. S., Poreddy S. R., Mohakhud P. K., Mukkanti K., Pal M. Biginelli reaction beyond three-component limit: synthesis of functionalized pyrimidinones via a one-pot Biginelli-Pd mediated C-C coupling strategy // *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1187-1191.
550 Rao G. B. D., Acharya B. N., Verma S. K., Kaushik M. P. *N*,*N*′-Dichlorobis(2,4,6-trichlorophenyl)urea (CC-2) as a new reagent for the synthesis of pyrimidone and pyrimidine derivatives via Biginelli reaction // *Tetrahedron Lett.* 2011, *52*, 809-812.
551. Pasunooti K. K., Chai H., Jensen C. N., Gorityala B. K., Wang S., Liu X.-W. A microwave-assisted, copper-catalyzed three-component synthesis of dihydropyrimidinones under mild conditions // *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 80-84.
552. Sedova V. F., Shkurko O. P. Selective Acylation of 5-nitro- and 5-ethoxycarbonyl-4,6-diaryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones // *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1695-1701.
553. Mukhopadhyay C., Datta A. The development of an ecofriendly procedure for alkaline metal (II) sulfate promoted synthesis of *N*,*N*′-dimethyl substituted (unsubstituted)-4-aryl-3,4-dihydropyrimidones (thiones) and corresponding bis-analogues in aqueous medium: Evaluation by green chemistry metrics // *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 136-146.
554. Dondoni A., Massi A., Sabbatini S., Bertolasi V. Three-component Biginelli cyclocondensation reaction using *C*-glycosylated substrates. Preparation of a collection of dihydropyrimidinone glycoconjugates and the synthesis of *C*-glycosylated monastrol analogues // *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6979-6994.
555. Fernandez M. V., Herrera F. J. L., Cobos T. L. Biginelli type reaction with tetroses derivatives // *Heterocycles* **1988**, *27*, 2133-2140.
556. Fernandez M. V., Herrera F. J. L., Cobos T. L. Synthesis of 2-mercapto- and 2-methylthio-dihydropyrimidine derivatives by Biguinelli type reaction // *Heterocycles* **1986**, *24*, 679-686.
557. Aparicio F. J. L., Herrera F. J. L. Synthesis of (polyhydroxyalkyl)heterocycles: preparation of (dihydroxy-ethyl)tetrahydropyrimidines // *Carbohydr. Res.* 1979, *69*, 243-246.
558. Du J., Watanabe K. A. Facile preparation of α-acyloxyacetaldehyde, a versatile intermediate in the synthesis of antiviral nucleosides // *Synth. Commun*. **2004**, *34*, 1925-1930.
559. Brett D., Downie I. M., Lee J. B. Sugars with potential antiviral activity. Conversion of hydroxy compounds to nitriles // *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 855-856.
560. Bordwell F. G., Hughes D. L. Thiol acidities and thiolate ion reactivities toward butyl chloride in

dimethyl sulfoxide solution. The question of curvature in Broensted plots // *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3224-3232.

561. Bordwell F. G. Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution // *Acc. Chem. Res*. **1988**, *21*, 456-463.
562. Olmstead W. N., Bordwell F. G. Ion-pair association constants in dimethyl sulfoxide // *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3299-3305.
563. Stach H., Hesse M. Synthesis of macrocyclic compounds by ring enlargement // *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1573-1590.
564. Hesse M. Ring Enlargement in Organic Chemistry; VCH: Weinheim, 1991.
565. Roxburgh C. J. Syntheses of medium sized rings by ring expansion reactions // *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10749-10784.
566. Kantorowski E. J., Kurth M. J. Expansion to seven-membered rings // *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4317-4353.
567. Mack D. J., Njardarson J. T. Recent advances in the metal-catalyzed ring expansions of three- and four-membered rings // *ACS Catal.* **2013**, *3*, 272-286.
568. Gregory B., Bullock E., Chen T.-S. Intramolecular Michael-type additions. IV. Synthesis of 2-azabicyclo[3.2.1]oct-3-enes from 4-chloroalkyl-1,4-dihydropyridines // *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 843-848.
569. Claremon D. A., McClure D. E., Springer J. P., Baldwin J. J. Synthesis of 4,5-dihydroazepine-3,6-dicarboxylate derivatives by stereoselective ring expansion-nucleophilic addition to 4-.alpha.-chloroalkyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates // *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3871-3874.
570. Bullock E., Gregory B., Thomas M. T. The rearrangement of 4-chloromethyl-1,4-dihydropyridine derivatives to pyrrolo[1,2-*c*]pyrimidines // *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 693-699.
571. Ashby J., Cort L. A., Elvidge J. A., Eisner U. Heterocyclic rearrangements. Part IV. Formation and reactions of some azepines // *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2311-2317.
572. Brignell P. J., Bullock E., Eisner U., Gregory B., Johnson A. W., Williams H. Two novel rearrangement reactions // *J. Chem. Soc.* **1963**, 4819-4827.
573. Groth U., Richter L., Schollkopf U. Base-Mediated Ring Expansion Reactions, III. A New Route from Dihydroisoquinolines to 2-benzazepines // *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *1992*, 199-202.
574. Tymoshenko D. O. Ring expansions of 1-azabicyclo[n.1.0]alkanes. Recent developments // *ARKIVOC* **2011**, *2011*(i), 329-345.
575. Ferret H., Déchamps I., Pard, D. G., Hijfte L. V., Cossy J. Ring enlargement and ring contraction induced by DAST // ARKIVOC **2010**, *2010* (8), 126-159.
576. Ignatova L. A., Shutalev A. D., Pagaev M. T., Unkovskii B. V. Nucleophilic substitution at the $C_{(4)}$ atom in series of functionally 4-substituted hexahydropyrimidine-2-thiones. Synthesis of 4-alkylthiohexahydropyrimidine-2-thiones // *Chem. Heterocycl. Compd.* **1988**, *24*, 197-203.
577. Shutalev A. D., Pagaev M. T., Ignatova L. A. Synthesis and steric structure of 4-arylaminohexahydropyrimidine-2-thiones // *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, *30*, 943-952.
578. Shutalev A. D., Alekseeva S. G. Reaction between 4-hydroxy- and 4-methoxyhexahydro-

pyrimidine-2-thiones and secondary and tertiary arylamines // *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**, *31*, 326-329.

579. Breslow R. Antiaromaticity // *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 393-398.
580. Schmidt R. R. Heterocyclic systems having eight π-electrons. Synthesis, properties, and significance // *Angew. Chem., Int. Ed.* **1975**, *14*, 581-654.
581. Minkin V. J., Glukhovtsev, M. N., Simkin B. Y. Aromaticity and antiaromaticity: electronic and structural aspects; Wiley: New York, 1994.
582. Wiberg K. B. Antiaromaticity in monocyclic conjugated carbon rings // *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1317-1331.
583. Allen A. D., Tidwell T. T. Antiaromaticity in open-shell cyclopropenyl to cycloheptatrienyl cations, anions, free radicals, and radical ions // *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1333-1348.
584. Randicr M. Aromaticity of polycyclic conjugated hydrocarbons // *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3449-3605.
585. Schleyer P. v. R., Maerker C., Dransfeld A., Jiao H., Hommes N. J. R. v. H. Nucleus-independent chemical shifts: a simple and efficient aromaticity probe // *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317-6318.
586. Subramanian G., Schleyer P. v. R., Jiao H. Are the most stable fused heterobicycles the most aromatic? // *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2638-2641.
587. Gogonea V., Schleyer P. v. R., Schreiner P. R. Consequences of triplet aromaticity in 4*n*π-electron annulenes: calculation of magnetic shieldings for open-shell species // *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1945-1948.
588. Fukui K. The path of chemical reactions - the IRC approach // Acc. Chem. Res. **1981**, *14*, 363-368.
589. Gonzalez C., Schlegel H. B. Reaction path following in mass-weighted internal coordinates // *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523-5527.
590. Schipper D. J., Hutchinson M., Fagnou K. Rhodium(III)-catalyzed intermolecular hydroarylation of alkynes // *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6910-6911.
591. Abdelrazek F. M., Ghozlan S. A., Michael F. A. A novel synthesis of some new benzoyl-substituted heterocycles from 2-benzoyl-3-phenylpent-2-ene-1,5-dinitrile // *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 63-67.
592. Diana P., Barraja P., Lauria A., Montalbano A., Almerico A. M., Dattolo G., Cirrincione G. Pyrrolo[2,1-*d*][1,2,3,5]tetrazine-4(3*h*)-ones, a new class of azolotetrazines with potent antitumor activity // *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2371-2380.
593. Alvarez, M.; Fernandez, D.; Joule, J. A. Synthesis of 1,2-dihydropyrrolo[1,2-*c*]pyrimidin-1-ones // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 249-256.
594. Johnson A. W., Markham E., Price R. 3-Methylpentane-2,4-dione // *Org. Synth.* **1962**, *42*, 75-76.
595. Henderson J. A. E., Heilbron I. M. CLXXXIX. - Contribution to our knowledge of the semicarbazones. Part V. Semicarbazones of benzaldehyde and some of its substitution products // *J. Chem. Soc. Trans*. **1915**, *107*, 1740-1752.
596. Beyer C., Claisen L. Ueber die Einführung von Säureradicalen in Ketone // *Chem. Ber.* **1887**, *20*,

2178-2188.

597. Yang B.-L., Weng Z.-T., Yang S.-J., Tian S.-K. Byproduct-catalyzed four-component reactions of aldehydes with hexamethyldisilazane, chloroformates, and nucleophiles in acetonitrile leading to protected primary amines, β-amino esters, and β-amino ketones // *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 718-723.
598. Baganz H., Dossow K.-H., Hohmann W. Über 1.2-Dialkoxy-äthene, I. Mitteil.: Darstellung und Charakterisierung von 1.2-Diäthoxy-äthen und 1.2-Dipropoxy-äthen // *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 148-154.
599. Gall M., Kamdar B. V. Synthesis of aminoalkyl-substituted imidazo[1,2-a]- and imidazo[1,5-a]benzodiazepines // *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1575-1585.
600. Rasmussen P. B., Soren B. Ketene chemistry 2. A general procedure for the synthesis of 2-alkoxycyclopropane-carboxylic esters and acids starting from aldehydes and ketene // *Synthesis* **1989**, 114-117.