## ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

На правах рукописи

Four

КОМЕНДАНТОВА АННА СЕРГЕЕВНА

### ГАЛОГЕНСОДЕРЖАЩИЕ ГИДРАЗОНЫ ТИОГИДРАЗИДОВ ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ В СИНТЕЗЕ *N,S*-ГЕТЕРОЦИКЛОВ

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

к.х.н. Ю.А. Волкова

# Оглавление

I. Введение	3
II. Обзор литературы	8
II.1. Функционализированные гидразоны: основные подклассы и типы их реакционной	
способности	8
II.1.1. N-ацилгидразоны в синтезе N, S, O-гетероциклов	9
II.1.2. N-тиоацилгидразоны в синтезе N,S,O-гетероциклов	24
II.1.2.1. Синтез гетероциклов из тиосемикарбазонов	25
II.1.2.2. Гетероциклизации гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот	36
II.1.3. N-сульфонилгидразоны в синтезе N, S, O-гетероциклов	38
III. Обсуждение результатов	53
III.1. Синтез тиогидразидов оксаминовых кислот	55
III.2. Синтез 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов	56
III.3. Синтез функционализированных 3,4-дикарбонилпиразолов	60
III.4. Синтез функционализированных 3-карбоксамидпиридазинов	71
III.4.1. Разработка методики синтеза	71
III.4.2. Изучение механизма гетероциклизации	77
III.5. Модификация природных соединений	91
Ш.5.1. Синтез и оценка антипролиферативной активности стероидных 1,3,4	4-
тиадиазинов	92
III.5.2. Синтез и оценка антипролиферативной активности стероидных пиридазинов	95
IV. Выводы	100
V. Экспериментальная часть	101
Список сокращений и условных обозначений	160
Список литературы	162
Приложение S1-S	S24

### **І. Введение**

Актуальность темы. Одной из наиболее актуальных фундаментальных научных проблем в области органической химии в течение десятилетий остается разработка новых методологий синтеза гетероциклических соединений. В соответствии с требованиями современного органического синтеза оптимальная методология должна приводить К сериям высокофункционализированных соединений атом-экономичным путем в мягких условиях из коммерчески доступных реагентов. При этом существенным аспектом наряду с конструированием гетероциклического ядра является одновременное введение в него боковых фармакофорных или реакционноспособных групп. С этой точки зрения, одним из наиболее «гибких» перспективных подходов является разработка (полифункциональных, мультиреакционноспособных) субстратов, обладающих потенциалом для варьирования получаемых гетероциклических структур. В частности, особого внимания заслуживают функционализированные гидразоны, легкодоступные из карбонильных соединений и гидразидов.

Функционализированные гидразоны обладают широким спектром реакционной способности. Прежде всего, они могут выступать в роли электрофилов и нуклеофилов, а также подвергаться различным типам радикальных, окислительных или восстановительных трансформаций. Особый интерес гидразоны представляют как источник диазаполиеновых интермедиатов для реакций циклоприсоединения. Наличие в них подвижных протонов может способствовать образованию диполей и обеспечивать стабилизацию гетероциклических продуктов. Кроме того, функциональная группа зачастую может выполнять роль уходящей группы, открывая путь к диаза- и винильным интермедиатам. Примечательно, что реакционной способностью гидразонов можно управлять за счет подвижной системы двойных связей и свободных пар электронов, способствующих передаче электронных эффектов от имеющихся в молекуле заместителей на электрофильные и нуклеофильные центры.

Анализ литературных данных по гетероциклизациям *N*-тиоацилгидразонов, строения  $R^1R^2C=NNH(C=S)R^3$  где  $R^3 \neq NHX$  показал, что многие аспекты химии этих соединений не изучены, а имеющиеся данные часто носят фрагментарный характер. В особенности это относится к гидразонам тиогидразидов оксаминовых кислот (ГТОК) и их галогензамещенным производным. До настоящего момента ГТОК нашли применение в синтезе лишь 1,3,4-тиадиазолов и пиразолов, а данные о реакционной способности галогензамещенных ГТОК

в литературе отсутствовали. Большой синтетический потенциал последних в области химии гетероциклов определяется сочетанием в них конкурентных N-H и C=S нуклеофильных центров, а также гидразоновой связи наряду с C-Hal электрофильным центром. Подобная комбинация функциональных фрагментов в одной молекуле делает возможным не только внутримолекулярные циклизации через непосредственное взаимодействие между электрофилами и нуклеофилами, но и перециклические трансформации с участием гетеродиеновой системы, а также окислительные и радикальные циклизации. Кроме того, использование галогензамещенных ГТОК может быть эффективным способом построения гетероциклических систем с амидным заместителем.

В связи с этим, в рамках реализации синтетического потенциала функционализированных гидразонов, как предшественников азот- и серосодержащих гетероциклов, актуальным является изучение реакционной способности галогензамещенных ГТОК. Развитие этого направления позволит решить ряд важных вопросов фундаментального характера, касающихся проблем протекания альтернативных вариантов циклизации в молекулах полифункциональных соединений и осуществления направленного синтеза в условиях конкуренции нескольких реакций или превращений.

Цели работы. (1) Изучение синтетического потенциала галогенсодержащий ГТОК как мультиреакционноспособных интермедиатов в синтезе карбоксамидзамещенных азот- и (2)серосодержащих гетероциклических соединений. Разработка на основе ГТОК α-галогензамещенных методов синтеза 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов И 3,4-дикарбонилпиразолов. (3) Изучение реакционной способности *β*-хлор-*α*,*β*-непредельных ГТОК с помощью современных физико-химических методов и разработка хемоселективного метода синтеза 3-карбоксамидпиридазинов. (4) Получение новых веществ с заданной биологической активностью путём модификации природных соединений гетероциклическими остатками с использованием галогенсодержащих ГТОК.

<u>Научная новизна работы.</u> В настоящей работе впервые систематически в качестве субстратов в синтезе гетероциклов были изучены галогенсодержащих ГТОК, генерируемые из тиогидразидов оксаминовых кислот и соответствующих галогенкарбонильных соединений.

Показано, что в зависимости от природы боковых заместителей и условий проведения реакции α-галогензамещенные ГТОК являются эффективными предшественниками в синтезе 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов и 3-карбоксамидпиразолов. В результате чего разработаны новые эффективные методики синтеза 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов из α-бромкетонов и тиогидразидов оксаминовых кислот, а так же 3,4-дикарбонилпиразолов из 1,3-дикарбонильных соединений, тиогидразидов оксаминовых кислот и галогенирующих агентов. Получены серии ранее неизвестных 5-арил-2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов и 3,4-дикарбонилпиразолов.

Впервые в качестве субстратов в синтезе гетероциклов были изучены  $\beta$ -хлор- $\alpha$ , $\beta$ непредельные ГТОК. Показано, что в кислых условиях они претерпевают внутримолекулярную гетероциклизацию в 3-карбоксамидпиридазины, в то время как в основных, в присутствии окислителя, приводят к 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазолам. В результате чего разработан новый общий метода синтеза 3-карбоксамидпиридазинов из  $\beta$ -хлорвинилальдегидов и тиогидразидов оксаминовых кислот. Получена серия ранее неизвестных пиридазинов.

С помощью комплекса физико-химических методов впервые установлены основные закономерности поведения β-галогензамещенных α,β-непредельных ГТОК в растворе, позволяющие рассматривать их как синтетический эквивалент 2,3-диазагексатриенового синтона.

Впервые получена серия карбоксамидзамещенных 1,3,4-тиадизиновых и пиридазиновых производных стероидов эстранового и андростанового рядов. Проведенная оценка их антипролиферативной активности в отношении клеток рака молочной и предстательной желез указывает на микромолярную активность соединений, превосходящую активность препаратов сравнения.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что установлены закономерности протекания альтернативных вариантов циклизаций в молекулах α- и βгалогензамещенных ГТОК, позволившие осуществить направленный синтез четырех классов гетероциклов в условиях конкуренции нескольких гетероциклизаций. Разработанные удобные методы синтеза карбоксамидзамещенных 1,3,4-тиадиазинов, пиразолов и пиридазинов, значительно расширяющие круг гетероциклов, доступных из функционализированных гидразонов. В ходе работы найдено, что β-галогензамещенные α,β-непредельные ГТОК могут выступать источник 2,3-диазагексатриенового как синтона, активного В реакциях 6л-электроциклизации. Перспективность разработанных методов синтеза гетероциклов была продемонстрирована получением 1,3,4-тиадиазиновых, пиразольных и пиридазиновых производных стероидов. Большинство из синтезированных гетероциклических производных себя как высокоэффективные антипролиферативные стероидов проявили агенты, ингибирующие рост клеток гормонально-зависимого рака груди и предстательной железы на микромолярном уровне.

<u>Личный вклад автора</u> состоял в систематизации литературных данных, проведении синтезов, анализе составов реакционных смесей и строения продуктов реакций (по данным спектров ЯМР, ИК и МАСС), интерпретации экспериментальных данных, подготовке материалов к публикации и представлении полученных результатов на конференциях.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и ИК-спектроскопии. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Основные результаты работы были представлены на российских и международных конференциях и конгрессах: XXII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов-2015" (Россия, Москва, 2015), IV Всероссийская конференция по органической химии, ИОХ РАН (Россия, Москва, 2015), Зимняя конференция молодых ученых по органической химии, WSOC-2016 (Россия, Москва, 2016), Международный молодежный научный форум «Ломоносов-2016», Инновации в химии/Органическая химия (Россия, Москва, 2016), I Всероссийская молодёжная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» (Россия, Москва, 2016), Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016 International Conference "Modern Trends in Organic Chemistry" 9th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry (Dombay, Russia), Международный молодежный научный форум «Ломоносов», 2017, Инновации в химии/Органическая химия (Россия, Москва, 2017), VII Молодежная конференция ИОХ РАН (Россия, Москва, 2017), Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2018 (Россия, Москва, 2017), Зимняя конференция молодых конференция и студентов и аддитивные технологии" ChemTrends-2018, (Россия, Москва, 2018).

<u>Публикации по теме работы</u>. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и 12 тезисов докладов российских и международных конференций.

<u>Структура и объем диссертации</u>. Работа состоит из введения, обзора литературы, посвященного применению функционализированных гидразонов в синтезе *N*,*S*,*O*-гетероциклов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Материал диссертации изложен на 192

страницах машинописного текста, включает 15 таблиц, 20 рисунков и 103 схемы. Библиография насчитывает 350 ссылок.

Благодарности. Глубокую благодарность признательность выражает И автор заведующему лабораторией химии стероидных соединений д.х.н. Заварзину Игорю Викторовичу за ценные научные замечания, предоставленные рекомендации и всестороннюю поддержку, к.х.н. Колотыркиной Наталье Георгиевне за регистрацию масс-спектров высокого разрешения (HRMS), Фахрутдинову Артему Николаевичу за регистрацию спектров ЯМР, Борисовой Ирине Александровне за регистрацию ИК спектров, к.х.н. Менчикову Леониду Геннадиевичу за проведение DFT-рассчетов, д.х.н. Лысенко Константину Александровичу (ИНЭОС РАН) за проведение рентгено-структурного анализа, к.б.н. Щербакову Александру Михайловичу (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») за проведение биологических испытаний, к.х.н. Комкову Александру Владимировичу и Щетининой Марине Анатольевне за совместно выполненные исследования, к.х.н. Чернобуровой Елене Ивановне, д.х.н. Шириняну Валерику Зармиковичу за интересные предложения и помощь в постановке экспериментов. Отдельные слова благодарности заведующей аспирантурой к.х.н. Веселе Ирине Васильевне за помощь, советы и поддержку по ходу обучения.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 18-33-00913 (мол\_а).

# II. Обзор литературы ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ГИДРАЗОНЫ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

### II.1. Функционализированные гидразоны: основные подклассы и типы их реакционной способности

Функционализированные гидразоны – один из важнейших классов органических соединений не только представляющих самостоятельный интерес как хелатирующие агенты и физиологически активные вещества [1-9], но и широко использующийся в синтезе гетероциклических структур [10-23]. Синтетически легкодоступные из замещенных гидразинов карбонильных соединений, они нашли применение В качестве синтетических И предшественников десятков различных азот-, серо- и кислородсодержащих гетероциклов. Многообразие гетероциклов, доступных из гидразонов, в значительной степени связано с реакционной способностью нуклеофильных центров гидразонной группы, принимающей непосредственное участие в реакциях с электрофилами, в перициклических трансформациях в составе гетеродиеновой системы, а также способностью включаться в окислительные циклизации (Рисунок 1).

Одним из эффективных приемов «увеличения» реакционной способности гидразонов является введение в соседнее положение к их *NH*-группе электроноакцепторных заместителей. Такие активированные гидразоны в присутствии оснований способны давать азаметенимины, высокореакционноспособные в нуклеофильных циклизациях и перециклических трансформациях [24-27]. К настоящему моменту можно выделить три подкласса акцепторнозамещенных гидразонов, нашедших наибольшее применение в качестве субстратов в химии гетероциклов, а именно *N*-ацил, *N*-тиоацил- и *N*-сульфонилгидразоны(Рисунок 1). Первые два преимущественно представлены семикарбазонами и тиосемикарбазонами, известными в синтезе гетероциклов уже более 100 лет, в то время как *N*-сульфонилгидразоны начали активно применяться в этой области лишь в последние 15 лет.



Рисунок 1. Реакционная способность функционализированных гидразонов.

Наличие C=O, C=S и O=S=O функциональных групп в гидразоне не только влияет на стабилизацию азометиниминовых интермедиатов, но и в значительной степени расширяет круг трансформаций, в которые могут быть вовлечены гидразоны и позволяет вводить функциональные заместители в гетероциклический каркас за одну стадию. Прежде всего, функционализированные гидразоны способны выступать в роли электрофилов и нуклеофилов, а также подвергаться различным типам окислительных или восстановительных трансформаций. Особый интерес представляют гидразоны как диазаполиеновые интермедиаты реакций Дильса-Альдера или [3+2]-диполярного циклоприсоединения, взаимодействующие с различными типами диенофилов и диполярофилов с образованием новых гетероциклических систем. Примечательно, что реакционной способностью гидразонов можно управлять за счет подвижной системы двойных связей и свободных пар электронов, способствующих передаче электронных эффектов от имеющихся в молекуле заместителей на электрофильные и нуклеофильные центры. Кроме того, функциональная группа зачастую может выполнять роль уходящей группы, открывая путь к диаза- и винильным интермедиатам. Наличие в них подвижных протонов может способствовать образованию диполей и обеспечивать стабилизацию гетероциклических продуктов. В связи с чем, в настоящем литературном обзоре нами предпринята попытка обобщить и проанализировать применение N-ацил, Nтиоацил- и N-сульфонилгидразонов в синтезе азот-, серо- и кислородсодержащих гетероциклов.

### *II.1.1. N-ацилгидразоны в синтезе N,S,O-гетероциклов*

*N*-ацилгидразоны характеризуются наличием в их структуре конкурентных *N-H* и *O*- нуклеофильных центров, в значительной степени определяющих круг доступных из них гетероциклов. Большинство известных гетероциклизаций *N*-ацилгидразонов лежит в рамках классического взаимодействия нуклеофил-электрофил. Однако в ряде случаев ацильный заместитель может выступать в роли хорошей уходящей, а также в роли группы, способствующей стабилизации азометиниминовых интермедиатов, высокореакционноспособных в реакциях циклоприсоединения. Кроме того, использование *N*ацилзамещенных гидразонов зачастую является самым простым способом построения гетероциклической системы с ацильным заместителем, связанным или включенным в гетероциклическое ядро.

Анализ литературы по использованию *N*-ацилгидразонов в синтезе *O*,*N*,*S*-гетероциклов показал, что известен лишь один пример их применения для получения малых гетероциклов. Тейлор с соавт. в 1968 году [28] реализовали синтез стабильных *циклических азометинимидов* 

9

из *N*-(α-хлорацил)гидразонов (Схема 1). Реакция легко протекала для арилзамещенных субстратов в присутствии сильных оснований, таких как гидрид натрия и *трет*-бутилат калия. Предложенный авторами механизм внутримолекулярной циклизации включает депротонирование *NH*-группы гидразона, внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию образовавшегося азометинимина в диазиридин и его перезамыкание в финальный продукт.



Схема 1. Синтез циклических азометинимидов.

Более широко в литературе представлен синтез пятичленных и шестичленных О, N, S-В частности, значительное гетероциклов ИЗ *N*-ацилгидразонов. развитие получила внутримолекулярная циклизация в *пиразолы*. Пионерская работа в этой области была выполнена Ридом и Майером в 1957 году [29]. Они показали, что гидразон, генерируемый из ацетилацетона и гидразида циануксусной кислоты, в кислой среде замыкается в 1-цианоацетил-2). Реакция протекает по 3,5-диметилпиразол (Схема механизму окислительной циклоконденсации в результате атаки NH-нуклеофильного центра по второй карбонильной группе. Примечательно, что 1-цианоацетил-3,5-диметилпиразол в присутствии соляной кислоты теряет цианоацетильный заместитель с образованием соответствующего *NH*-пиразола. Последний также может быть получен напрямую из ацетилацетона и гидразида циануксусной кислоты за счет проведения реакции в расплаве при 170 °С.



Схема 2. Синтез 3,5-диметилпиразолов из ацетилацетона и гидразида циануксусной кислоты.

В дальнейшем было показано, что гетероциклизация в пиразолы носит общий характер широкого ряда *N*-ацилгидразидов, производных ацетоуксусной для кислоты И функционализированных 1,3-дикетонов [30, 31], а также может протекать в основных условиях и без внешних добавок [32]. В частности, это нашло применение в синтезе соединений, перспективных для разработки препаратов для лечения деменции при болезни Альцгеймера [33, 34]. Варма и Полшеттивар [35, 36] предложили высокоэффективную методику синтеза пиразолов из гидразина/гидразидов и 1,3-дикетонов/кетоэфиров без использования растворителя (Схема 3). Высокофункционализированные пиразолы были получены с высокими выходами при комнатной температуре за несколько минут в присутствии каталитических количеств полистиролсульфоновой кислоты (PSSA). Методика оказалась эффективной для гидразидов с ароматическими и гетероароматическими заместителями.



Схема 3. Синтез пиразолов в отсутствие растворителя.

Позднее этой же группой была продемонстрирована возможность применения в синтезе пиразолов нанокатализаторов на основе Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> и глутатиона [37]. В ряде других работ было показано, что гетероциклизация *N*-ацилгидразонов в пиразолы может промотироваться такими добавками как,  $K_2CO_3/[Cp*IrCl_2]_2$  [38],  $Al_2O_3/MOHTMOPUЛЛОНИТ$  [39],  $H_3PW_{12}O_{40}$  [40], сульфонилфосфонат циркония [41],  $Zn[(L)пролин]_2$  [42]. Однако количественные выходы пиразолов на сложных объектах могут быть достигнуты и без применения катализаторов за счет использования микроволновой активации [43], или при проведении реакции в смеси глицерина с водой при 90 °C [44].

Отдельно можно отметить пример проведения окислительной циклоконденсации гидразидов с ацетилацетоном в присутствии Saccharomyces cerevisae (пекарских дрожжей) в качестве биокатализатора [45]. 3,5-Диметил-*N*-ацилзамещенные пиразолы были получены с

выходами 75-92% в фосфатном буфере в присутствии D-глюкозы (Схема 4). Предложенная методика соответствует требованиям концепции «зеленой химии», поскольку реакция протекает в водной среде при комнатной температуре.



Схема 4. Синтез 3,5-диметил-*N*-ацилпиразолов с использованием Saccharomyces cerevisae.

Примечательно, что проведение реакции между 1,3-дикарбонильными соединениями с *N*-ацилгидразидами в присутствии SOCl<sub>2</sub> приводит к **1,2,3-тиазодиазолам** вместо пиразолов [46-50]. В частности, из ацетоуксусного эфира конденсацией с метиловым эфиром гидразидкарбоновой кислоты был получен 4-метил-5-карбоэтокси-1,2,3-тиазодиазол (Схема 5). Выход продукта составил 78% за 2 часа.



Схема 5. Синтез 4-метил-5-карбоэтокси-1,2,3-тиазодиазола.

Кроме того, *1,3-тиазолидин-4-оны* могут быть получены конденсацией *N*-ацилгидразидов с меркаптоуксусной кислотой (Схема 6). Реакция протекает при длительном кипячении (48 часов) в инертной атмосфере и эффективна лишь для арилзамещенных гидразидов [51]. Использование катализаторов [4, 52, 53], в частности кислот Льюиса: хлорида цинка [54-56] и хлорида кремния [57], а также ультразвуковой активации в уксусной кислоте [58] позволяет сократить время реакции вплоть до 10 минут и существенно расширяет круг активных субстратов.



Схема 6. Синтез 1,3-тиазолидин-4-онов из *N*-ацилгидразонов и меркаптоуксусной кислоты.

Оригинальный метод синтеза **1,2,4-триазолов** из *N*-формилгидразонов был предложен Буневым с соавт. [59]. Было показано, что *N*<sup>1</sup>-формил-1*H*-азолил-1-карбоксамидразоны при кипячении в ДМФА легко превращаются в 3-азолил-1,2,4-триазолы (Схема 7). Выходы продуктов с имидазольными и бензимидазольными заместителями составили 69-78%. Ограничение метода связано с невозможностью получения бис-1,2,4-триазолов, нестабильных в условиях реакции.



Схема 7. Синтез 1,2,4-триазолов из *N*-формилгидразонов.

Синтез **2-арил-1Н-индазолов** был реализован из 1,1-диарил-*N*-ацетилгидразонов по реакции *С-Н* аминирования [60]. Последние были получены последовательной обработкой диарилкетонов гидразином и уксусным ангидридом и в присутствии оксида марганца(II) при микроволновой активации при 150 °C в этаноле претерпевали внутримолекулярную циклизацию в индазолы с выходами 45-89% (Схема 8).



Схема 8. Синтез 2-арил-1*H*-индазолов из диарилкетонов и гидразина.

Анализ литературы по *N*-ацилгидразонам показал, что наибольшее распространение получил синтез *1,3,4-оксадиазолов*, основанный на их циклодегидратации. Реакция носит общий характер для арил-, гетарил-, алкил- и аминозамещенных субстратов (Схема 9). В оригинальных работах 1906 и 1976 годов гетероциклизацию проводили в присутствии таких окислителей как SOCl<sub>2</sub> и POCl<sub>3</sub>.[61-70].



Схема 9. Синтез 1,3,4-оксадиазолов из *N*-ацилгидразонов.

Доступность реагентов и широкий круг активных субстратов сделали этот подход одним из основополагающих в химии 1,3,4-оксадиазолов и способствовали его распространению в материальной химии и в синтезе биологически активных соединений. В частности, группа Евы Франк применила его для модификации  $3\beta$ -гидрокси- или  $3\beta$ -ацетоксиандрост-5-ен- $17\beta$ карбальдегидов (Схема 10). С использованием таких реагентов как уксусный ангидрид, POCl<sub>3</sub> и йодбензолдиацетат из различных ацилгидразидов, были получены стероидные  $17\beta$ -экзо-1,3,4оксадиазолы, которые проявили высокую антипролиферативную активность по отношению к линиям клеток рака шейки матки [71, 72].



Схема 10. Синтез стероидных 1,3,4-оксадиазолов.

В последние десятилетия основные усилия химиков-органиков были сфокусированы на поиске новых эффективных для гетероциклизации *N*-ацилгидразонов в 1,3,4-оксодиазолы окислительных систем. В результате было показано, что широкий набор реагентов [71, 73-89], в том числе соли металлов Pb<sup>4+</sup> [90], Mn<sup>7+</sup> [91], Fe<sup>3+</sup> [92, 93], Ce<sup>4+</sup> [94-96], Zr<sup>4+</sup> [97], Cu<sup>2+</sup> [98]; а также Br<sub>2</sub> в AcOH [99-103], I<sub>2</sub> [104-107], (PhIO)<sub>n</sub>/BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O [108], хлорамин T [109], трихлоризоциануровая кислота [110], иодбензолдиацетат (IBD) [72, 111-116], реагент Десс-Мартина (DMP) [117], 2,3-дихлоро-5,6-дицианобензохинон (DDQ) [118] могут быть использованы для этого процесса (Таблица 1).

Таблица 1. Окислительные системы	эффективные в синтезе	1,3,4-оксадиазолов.
----------------------------------	-----------------------	---------------------

Окислитель	Литературный источник
	Golfier, M.; Guillerez, M. G. Tetrahedron Lett. <b>1976</b> , <i>17</i> , 267.
SOCI2	Borg, S.; Vollinga, R. C.; Labarre, M.; Payza, K.; Terenius, L.; Luthman, K. J. Med. Chem . <b>1999</b> , <i>4</i> 2, 4331.
	Iqbal, R.; Zareef, M.; Ahmed, S.; Zaidi, J. H.; Khan, K. M.; Arfan, M.; Shafique, M.; Shahza, S. A. J. Chem. Soc. Pak., <b>2006</b> , 28, 165.
	Stolle, R. J. Prakt. Chem. <b>1906</b> , 73, 277
POCI₃	John, P. I.; Kathleen, S. G.; John, T. G.; Glenn, N. C. J. Chem. Eng. Data <b>1988</b> , 33, 385
	Bentiss, F.; Largrene, M. J. Heterocycl. Chem. 1999, 36, 1029
	Hamad, A. S. S.; Hashem, A. I. J. Heterocycl. Chem., 2002, 39, 1325.
	Das, R.; Mehta, D. K. Asian J. Chem. <b>2009</b> , <i>21</i> , 4419.
	Jadhav, G. R.; Deshmukh, D. G.; Medhane, V. J.; Gaikwad, V.B.; Bholay, A. D. Heterocycl. Commun., <b>2016</b> , <i>2</i> 2, 123.
	Narayana,B.; Ashalatha, B. V.; Vijaya Raj, K. K.; Fernandesb, J.; Sarojinic, B. K. Bioorg. & Med. Chem. <b>2005</b> , <i>13</i> , 4638.
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Rostamizadeh, S.; Ghamkhar, S. Chin. Chem. Lett. 2008, 19, 639.
Метилентрифенилфосфоран Ph <sub>3</sub> P=CH <sub>2</sub>	Löffler, J.; Schobert, R. Synlett <b>1997</b> , 283.
(N-Изоцианимино)- трифенилфосфоран Ph3P=N≡C	Souldozi, A.; Ramazani, A. Tetrahedron Lett. <b>2007</b> , 48, 1549. Ramazani, A.; Rezaei, A. Org. Lett. <b>2010</b> , <i>1</i> 2, 2852.
Трифенилфосфин, CHal₄	Yang, YH.; Shi, M. Tetrahedron Lett. <b>2005</b> , <i>46</i> , 6285.

2-хлор-1,3-диметил- имидазолинийхлорид (DMC)	Isobe, T.; Ishikawa, T. J. Org. Chem. <b>1999</b> , <i>64</i> , 6989. Wang, Y.; Sauer, D. R.; Djuric, S. W. Tetrahedron Lett., <b>2006</b> , <i>47</i> , 105.	
Реагент Deoxo-Fluor Бис (2-метоксиэтил) аминосульфовый трифторид	Kangani, C. O.; Kelley, D. E.; Day, B. W. Tetrahedron Lett. <b>2006</b> , <i>47</i> , 6497.	
PbO <sub>2</sub>	Milcent, R.; Barbier, G. J. Heterocyclic Chem. 1983, 20, 77.	
KMnO <sub>4</sub>	Reddy, P. S. N.; Reddy, P. P. Indian J. Chem. <b>1987</b> , 26B, 890.	
Fe <sup>3+</sup> FeCl <sub>3</sub> , Fe <sup>3+</sup> /TEMPO	Rajak, H. Agarawal, A.; Parmar, P.; Thakur, B. S.; Veerasamy, R.; Sharma P. C.; Kharya, M. D. Bioorg. Med. Chem. Lett. <b>2011</b> , <i>21</i> , 5735. Ding, C.; Zhang; G., Yu, Y.; Zhao, Y.; Xie, X. Synlett, <b>2017</b> , <i>28</i> , 1373.	
Ce <sup>4+</sup> (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Ce(NO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub>	Stolle, R. J. Prakt. Chem. <b>1906</b> , <i>73</i> , 277 Kidwai, M.; Bhatnagar, D.; Mishra, N. K. Green Chem. Lett. Rev . <b>2010</b> , 3 , 55. Behalo, M. S. RSC Adv., <b>2016</b> , <i>6</i> , 103132.	
Cu <sup>2+</sup> [Cu(OTf)2]	Guin, S.; Ghosh, T.; Rout, S. K.; Banerjee, A.; Patel, B. K. Org. Lett. <b>2011</b> , <i>13</i> , 5976.	
Zr <sup>4+</sup> (ZrCl <sub>4</sub> )	Sharma,G. V. M.; Begum, A.; Rakesh, Krishna, P. R. Synth. Commun. <b>2004</b> , <i>34</i> , 2387.	
O2, Ac2O	<ul> <li>Distinto, S.; Meleddu, R.; Yanez, M.; Cirilli, R.; Bianco, G.; Sanna, M.</li> <li>L.; Arridu, A.; Cossu, P.; Cottiglia, F.; Faggi, C.; Ortuso, F.; Alcaro, S.; Maccioni, E. Eur. J. Med. Chem. 2016, <i>108</i>, 542.</li> <li>Kovács, D.; Mótyán, G.; Wölfling, J.; Kovács, I.; Zupkó, I.; Frank, É. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014, <i>24</i>, 1265.</li> <li>Desai1, N. C.; Kotadiya1, G. M.; Trivedi1, A. R.; Khedkar, V. M.; Jha, P. C. Med Chem Res. 2016, <i>25</i>, 712.</li> </ul>	
	Gibson, M. S. Tetrahedron <b>1962</b> , 18, 1377 Alekseeva, V. Y.; Boitkov, Y. A.; Viktorovskii, I. V.; V'yunov, I. V. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, <b>1986</b> , <i>11</i> , 1553.	
Вг₂ в АсОН	<ul> <li>Zhou, JA.; Tang, XL.; Cheng, J.; Ju, ZH.; Yang, LZ.; Liu, WS.; Chena, CY.; Bai, DC. Dalton Trans. <b>2012</b>, <i>41</i>, 10626.</li> <li>Rajak, H.; Thakur, B. S.; Singh, A.; Raghuvanshi, K.; Sah, A. K.; Veerasamy, R.; Sharma P. C.; Pawar, R. S.; Kharya, M. D. Bioorg. Med. Chem. Lett. <b>2013</b>, <i>23</i>, 864.</li> <li>Sun X.; Hong, Z.; Liu, M.; Guo, S.; Yang, D.; Wang, Y.; Lan, T.; Gao,</li> </ul>	
	L.; Qi, H.; Gong, P.; Liu, Y. Bioorg. Med. Chem., <b>2017</b> , <i>25</i> , 2800.	
	Kumar, A.; Makrandi, J. K. Green Chem. Lett. Rev. <b>2011</b> , <i>4</i> , 87. Yu, W.; Huang, G.; Zhang, Y.; Liu, H.; Dong, L.; Yu, X.; Li, Y.; Chang, J. J. Org. Chem. <b>2013</b> , <i>78</i> , 10337.	
l2	Niu, P.; Kang, J.; Tian, X.; Song, L.; Liu, H.; Wu, J.; Yu, W.; Chang, J. J. Org. Chem. <b>2015</b> , <i>80</i> , 1018.	
	(+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) Faidallah, H. M.; Sharshira, E. M.; Basaif, S. A.; A-Ba-Oum, A. EK. Phosph. Sulf. Silicon Relat. Elem., <b>2002</b> , <i>177</i> , 67.	
	(+ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) Majji, G.; Rout, S. K.; Guin, S.; Gogoi, A.; Patel, B.K. RSC Adv. <b>2014</b> , <i>4</i> , 5357.	
K2CO3, TEBA	El Kaim, L.; Le Menestrel, I.; Morgentin, R. Tetrahedron Lett. <b>1998</b> , <i>39</i> , 6885.	
EDC (1-Этил-3-(3- диметиламинопропил)- карбодиимид), Et₃N	Nagendra, G.; Lamani, R. S.; Narendra, N.; Sureshbabu, V. V. Tetrahedron Lett. <b>2010</b> , <i>51</i> , 6338.	

iPr₂NEt, DABCO	Fugard, A. J.; Thompson, B.K.; Slawin, A. M. Z.; Taylor, J.E.; Smith, A. D. Org. Lett. <b>2015</b> , <i>17</i> , 5824.	
Йодозобензол/эфират трехфтористого бора (PhIO)₀/BF₃⋅Et₂O	Shang, Z.; Ha, J.; Tao, X.; Xu, L.; Liu, Q.; Wang, P. Bull. Korean Chem. Soc. <b>2013</b> , <i>34</i> , 1879.	
BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	Park, YD.; Kim, JJ.; Chung, HA.; kweon, DH.; Cho, SD.; Lee, SG.; Yoon, YJ. Synthesis <b>2003</b> , <i>560.</i>	
XtalFluor-E ([Et <sub>2</sub> NSF <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> )	Pouliot, M. F.; Angers, L.; Hamel, J. D.; Paquin, J. F. Org. Biomol. Chem. <b>2012</b> , <i>10</i> , 988.	
Хлорамин Т	Jedlovská, E.; Leško, J. Synth. Commun. <b>1994</b> , 24, 1879.	
Трихлоризоциануровая кислота (TCCA)	Pore, D. M.; Mahadik, S. M.; Desai, U. V. Synth. Commun. <b>2008</b> , <i>38</i> , 3121.	
	Yang, RY.; Dai, LX. J. Org. Chem. <b>1993</b> , <i>58</i> , 3381. Rao, V. S.; Sekhar, K. V. G. C. Synth. Commun. <b>2004</b> , <i>34</i> , 2153. Kumar, D.: Pilania, M.: Arun, V.: Mishra, B. Synlett <b>2014</b> , <i>25</i> , 1137.	
Йодбензолдиацетат (IBD)	Mhaske, P.C.; Shelke, S. H.; Gadge, K.; Shinde, A. J Hete. Chem. <b>2015</b> , <i>53</i> , 129.	
	Kovacs, D.; Wolfling, J.; Szabo, N.; Szecsi, M.; Minorics, R.; Zupko, I.; Frank, E. Eur. J. Med. Chem. <b>2015</b> , <i>98</i> , 13.	
	Taha, M.; Ismail, N.H.; Imran, S.; Wadood, A.; Ali, M.; Rahim, F.; Khane, A.A.; Riazc, M. RSC Adv. <b>2016</b> , <i>6</i> , 33733.	
Бис (трифторацетокси) иодбензол	Shang, Z. Synth. Commun. <b>2006</b> , <i>36</i> , 2927.	
Реагент Десс-Мартина (DMP)	Dobrotã, C.; Paraschivescu, C. C.; Dumitru, I.; Matache, M.; Baciu, I.; Ruþã, L. L. Tetrahedron Lett. <b>2009</b> , <i>50</i> , 1886.	
Реактив Бёрлжесса	Atkins, G.M.; Burgess, E.M. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 4744.	
метил-N-(трииэтиламмоний- сульфонил)карбамат	Brain, C. T.; Paul, J. M.; Loong, Y.; Oakley, P. J. Tetrahedron Lett. <b>1999</b> , <i>40</i> , 3275.	
сульфониллароамат	Li, CK.; Dickson, H. D. Tetrahedron Lett. <b>2009</b> , <i>50</i> , 6435.	
<i>t</i> -BuOl	Gao, P.; Wei, Y. Het. Commun. <b>2013</b> , <i>19</i> , 113.	
CDI, CCl₄	Rajapakse, H. A.; Zhu, H.; Young, M. B.; Mott, B. T. Tetrahedron Lett. <b>2006</b> , <i>47</i> , 4827.	
DDQ	Jasiak, K.; Kudelko, A. Tetrahedron Lett. <b>2015</b> , <i>56</i> , 5878. Jasiak, K.; Kudelko, A.; Zieliński, W.; Kuźnikb, N. Arkivoc, <b>2017</b> , <i>ii</i> , 87.	
N-хлорсукцинимид, DBU	Pardeshi, S. P.; Patil, S. S.; Bobad, V. D. Synth. Commun. <b>2010</b> , 40, 1601.	
	Stabilea, P.; Lamonicaa, A.; Ribecaia, A.; Castoldia, D.; Guercio, G.; Curcurutob, O. Tetrahedron Lett. <b>2010</b> , <i>51</i> , 4801.	
IsCl, Et₃N	Ren, J.; Wu, L.; Xin, W. Q.; Chen, X.; Hu, K. Bioorg. Med. Chem. Lett. <b>2012</b> , <i>22</i> , 4778.	
	Chiba, T.; Okimoto, M. J. Org. Chem. <b>1992</b> , 57, 1375.	
Электрохимические методы	Singh, S.; Sharma, L.K.; Saraswat, A.; Siddiqui, I.R.; Kehri, H.K.; Singh, R. K. P. RSC Adv. <b>2013</b> , <i>3</i> , 4237.	
	Singh, S.; Sharma, L. K.; Saraswat, A.; Siddiqui, I. R.; Singh, R. K. P. Res. Chem. Intermed. <b>2013</b> , <i>40</i> , 947.	
Фоторедокс-катализ	Kapoorr, R.; Singh, S. N.; Tripathi, S.; Yadav, L. D. S. Synlett <b>2015</b> , 26, 1201.	

Микроволновая активация Микроволновая активация (MW + P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ) Bentiss, F.; Lagrenée, M.; Barbry, D. Synth. Commun. <b>2001</b> , <i>31</i> , 935. (MW + KMnO4) Rostamizadeh, S.; Ghasem Housaini, S. A. Tetrahedron Lett. <b>2004</b> . <i>45</i> , 8753.
--

Реакция была также реализована в электрохимическом варианте [119-121] и при микроволновой ативации [122, 123]. Отдельно можно отметить методику, разработанную в 2015 году в группе Капура [124]. Используя CBr<sub>4</sub> в качестве источника брома в условиях фоторедокс-катализа видимым светом в присутствии эозина Y им удалось реализовать синтез широкой серии 5-замещенных-2-амино-1,3,4-оксадиазолов из семикарбазонов (Схема 11). На основании экспериментов с перехватчиком радикалов ТЕМРО авторы предлагают механизм реакции, включающий радикальное депротонирование/бромирование гидразона, *5-endo-trig* циклизацию и ароматизацию в результате элиминирования HBr.



Схема 11. Фоторедокс-катализируемый синтез 1,3,4-оксодиазолов.

Синтез шестичленных гетероциклов с использованием *N*-ацилгидразонов представлен в литературе преимущественно 3,4-дигидропиридазинами и их структурно-близкими аналогами. Так, 5-*H* и 5-алкил-*1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дионы* были получены реакцией *α*-кетокислот с семикарбазидом. Реакция предполагает генерирование *α*-карбокси-*N*-карбоксамидгидразона и протекает в присутствии этилата натрия при нагревании (Схема 12) [125]. Метод нашел применение в синтезе триазинов с высокой противовирусной активностью [126].



Схема 12. Синтез 1,2,4-триазин-3,5(2*H*,4*H*)-дионов из α-кетокислот и семикарбазида.

По аналогии была предложена универсальная методология синтеза *N*,*N*'-вердазильных радикалов, представляющих интерес в качестве хелатирующих лигандов, селективных в отношении Cu<sup>2+</sup> (Схема 13, в качестве примеров приведены *N*,*N*'-диметил-*N*,*N*'-диизопропил- и *N*,*N*'-дифенилоксовердазилы) [127].



Схема 13. Синтез *N*,*N*'-вердазильных радикалов.

В работах [29] и [128] было показано, что *N*-фенилметилиден-2-цианоацетогидразиды являются эффективными предшественниками в синтезе *пиридазин-6-онов*. Наличие в их структуре цианогруппы обеспечивает возможность протекания в основных условиях азометиниминовой внутримолекулярной *6-ехо-dig* циклизации. Так в работе [128] 4-амино-5-арилметилиден-3-фенил-пиридазин-6-оны были получены с хорошими выходами кипячением смеси гидразида циануксусной кислоты с ароматическими альдегидами в спиртовом растворе пиперидина (Схема 14).



Схема 14. Синтез 4-амино-5-арилметилиден-3-фенил-пиридазин-6-онов из гидразида циануксусной кислоты и ароматических альдегидов

Общая методика получения **3-оксо-2,3-дигидропиридазинов**, основанная на внутримолекулярной циклизации по Дикманну *N*-ацилгидразона, была предложена в группе Мерфи [129]. При проведении реакции α-кетоэфиров с коммерчески доступным этиловым эфиром гидразинокарбонила уксусной кислоты, включавшей обработку образовавшегося гидразона ацетатом натрия в ДМФА при 150 °C, были получены этиловые эфиры 6-замещенных-5-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновых кислот (Схема 15).



Схема 15. Синтез 3-оксо-2,3-дигидропиридазинов из гидразида АУЭ.

Субстрат-контролируемая стратегия синтеза 1,2,4-триазинонов и 5-аминопиридазинонов из  $\alpha$ -кетокарбазонов в качестве предшественников N-изоцианатов была опубликована в работе Дераспа с соавт. [130]. Выдерживание O-Ph карбазата и 2,3-дикетонов при 175 °C в присутствии первичных аминов алифатического и ароматического рядов позволяет получать бензилиденовые производные 1,2,4-триазинонов (Схема 16). Использование в аналогичных условиях вторичных аминов циклического и ациклического строения приводит к 5-аминопиридазинонам, поскольку в этом случае не происходит замещение феноксильной группы, а образуется N-формиленаминовый интермедиат.



**Схема 16.** Субстрат-контролируемая стратегия синтеза 1,2,4-триазинонов и 5-аминопиридазинонов.

Синтез 3,6-дизамещенных и 3,5,6-тризамещенных-1,2,4-триазинов из триазолов, как источника винилкарбена, и *N*-ацилгидразонов, как аза-[3C] и [4C] синтонов, был реализован Денгом и соавт. [131]. Родий(II) катализируемая конденсация между *N*-сульфонил-1,2,3-триазолами и CO<sub>2</sub>Et-замещенными-*N*-ацилгидразонами в присутствии PTSA приводила к 3,6-дизамещенным-1,2,4-триазинам с высокими выходами. Проведение аналогичной реакции в основных условиях с последующим добавлением окислителя (DDQ) оказалось эффективным для получения 5-ацил-6-карбэтоксизамещенных-1,2,4-триазинов.



Схема 17. Синтез 1,2,4-триазинов из *N*-тозилтриазолов и *N*-ацилгидразонов в условиях катализа солями родия.

В группе Гуо была разработана эффективная стратегия синтеза *1,6-дигидропиридазинов* из *β*,*γ*-ненасыщенных-*N*-ацилгидразонов [132]. Внутримолекулярная *6-эндо-триг* циклизация последних в 5-арилзамещенные-1,6-дигидропиридазины протекает в присутствии эквимольных количеств Cu(OAc)<sub>2</sub> и предполагает восстановление Cu<sup>2+</sup> до Cu<sup>0</sup> или Cu<sup>1+</sup> в условиях реакции (Схема 18). На основании экспериментальных данных авторами был предложен механизм гетероциклизации, включающий последовательное каталитическое дегидрирование *N*-ацилгидразона, внутримолекулярную циклизацию образующегося  $Cu^{2+}$ -комплекса в 3-арил-5,6дигидропиридазин,  $\beta$ -H-элиминирование из которого приводит к продукту, наряду с образованием  $Cu^0$  или CuOAc.



**Схема 18.** Синтез 1,6-дигидропиридазинов из *β*,*γ*-ненасыщенных-*N*-ацилгидразонов.

Близкий аналог этой гетероциклизации был использован в группе Жианга для модификации фуллеренов [133]. Ряд фуллеро[60]тетрагидропиридазинов был получен конценсацией фуллерена с *N*-ацетогидразидами в условиях катализа водным Cu(OAc)<sub>2</sub> на воздухе (Схема 19). На основании экспериментов с перехватчиками радикалов и диенов, авторы предложили смешанный радикально/перициклический механизм гетероциклизации.



Схема 19. Синтез фуллеро[60]тетрагидропиридазинов.

Способность *N*-ацилгидразонов выступать в качестве 1,2-диаза-1,3-бутадиенов [134], активных в гетеро-реакции Дильса-Альдера, также нашла применение в синтезе *1,4,5,6-тетрагидропиридазинов* [135]. α-Хлорметил-*N*-ацилгидразоны были вовлечены в реакцию с 1,1-дизамещенными алкенами в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, что позволило получить 6-арил-1,4,5,6тетрагидропиридазины с выходами вплоть до количественных (Схема 20). Движущей силой процесса является генерирование *in situ* под действие основания винилдиазена, вступающего в реакцию [4+2] циклоприсоединения с алкенами.



Схема 20. Синтез 4,5,6-тетрагидропиридазинов из *α*-хлорметил-*N*-ацилгидразонов и терминальных алкенов.

Аналогичный подход эффективен в синтезе *пиридазинов* [136-138]. 1-Карбэтокси-3фенил-4-галогеназодиены, генерируемые *in situ* из *а*,*а*-дихлорметил-*N*-ацилгидразонов в присутствии DIPEA, вступают в гетеро-реакцию Дильса-Альдера с электронодонорными олефинами с образованием хлорзамещенных тетрагидропиридазинов (Схема 21). Последние под действием оснований легко превращаются в пиридазины.



Схема 21. Синтезе пиридазинов из ,α-дихлорметил-*N*-ацилгидразонов и алкенов.

### II.1.2. N-тиоацилгидразоны в синтезе N,S,O-гетероциклов

Реакционная способность *N*-тиоацилгидразонов, аналогично *N*-ацилгидразонам, определяется конкурентными *N-H* и *S*-нуклеофильными центрами. Практически все известные гетероциклизации *N*-тиоацилгидразонов лежит в рамках классического взаимодействия нуклеофил-электрофил и были реализованы с использованием в качестве субстратов тиосемикарбазонов. Реакционная способность тиосемикарбазонов подробно рассмотрена в многочисленных обзорах [139-142]. В связи с чем в этой части литературного обзора внимание будет уделено приемущественно рассмотрению обших закономерностей ИХ внутримолекулярных циклизаций, а также примерам применения в синтезе гетероциклов гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот, которые стали предметом исследований настоящей диссертационной работы.

#### II.1.2.1. Синтез гетероциклов из тиосемикарбазонов

Практически все внутримолекулярные циклизации тиосемикарбазонов можно разделить на две группы в зависимости от того, какой *S*- или *N*-нуклеофильный центр задействован в реакции (Схема 22). В первом случае наибольшее развитие получили синтетические подходы к 1,3,4-тиадизолинам (реакция а), 1,3,4-тиадиазолам (реакция b) и 1,3,4-тиадиазинам (реакция с). Во втором к 1,2,4-триазол-5-тионам (реакция d), 4,5-дигидро-1Н-пиразолам (реакция е) и 1,2,4-триазин-3-тионам (реакция f). Результат гетероциклизации определяется природой активного электрофильного центра гидразона и условиями проведения реакции.



Схема 22. Гетероциклизации тиосемикарбазонов.

2-Амино-1,3,4-тиадиазолы – продукты внутримолекулярной  $Ad_N$  циклизации тиосемикарбазонов, образующиеся в результате атаки S-нуклеофила по C=N связи. Реакция их образования носит обратимый характер, в связи с чем многие NH-1,3,4-тиадиазолы являются неустойчивыми соединениями. Кроме того, благодаря подвижности протонов они способны рециклизоваться в другие гетероциклы и окисляться до 1,3,4-тиадиазолов. 1,3,4-Тиадиазолы могут быть получены в индивидуальном состоянии за счет ацилирования NH-групп в условиях реакции [143-145], солеобразования [146] и введения в их структуру стабилизирующих функциональных групп [147].

В частности, в работе [148] было показано, что выдерживание тиосемикарбазонов, полученных конденсацией *α*,*β*-ненасыщенных кетонов с тиосемикарбазидом, при нагревании в пиридине с уксусным ангидридом приводит к спироциклическим фурилметилен-1,3,4-тиадиазолинам (Схема 23). Примечательно, что в присутствии каталитических количеств

триэтиламина основными продуктами реакции становятся 3-фурил-2-тиокарбамоилпиразолы, продукты внутримолекулярной циклизации по *N*-нуклеофильному центру.



Схема 23. Синтез спироциклических фурилметилен-1,3,4-тиадиазолинов и 3-фурил-2тиокарбамоилпиразолов.

Синтез 2-амино-1,3,4-тиадиазолов может быть реализован в хиральном варианте из оптически чистых карбонильных соединений. Так в работе Моглиони [149] из (-)-α-пинена и (-)-вербенона циклобутан была получена серия хиральных 1,3,4-тиадиазолинов, которых определялась пространственными диастереомерная чистота затруднениями создаваемыми боковыми метильными группами (Схема 24).



Схема 24. Синтез хиральных циклобутан 1,3,4-тиадиазолинов.

Необычный метод синтеза (*E*)-2,5-дизамещенных 1,3,4-тиадиазолил-2,3дифенилпропенонов основанный на конденсации тиосемикарбазонов с 2,3-дифенилциклопропеноном был предложен Хассаном с сотр (Схема 25а) [150]. Реакция протекала в кипящем этаноле через последовательное нуклеофильное присоединение азометинового азота к циклопропенону, внутримолекуряную циклизацию в 1,3,4-тиадиазолин и его финальную перегруппировку в продукт. Примечательно, что эта же реакция в уксусной кислоте приводит к пирроло[2,1-b]-1,3,4-оксадиазолам, продуктам формального [2+3]циклоприсоединения (Схема 256) [151].



Схема 25. Синтез (*E*)-2,5-дизамещенных 1,3,4-тиадиазолил-2,3-дифенилпропенонов и пиррол [2,1-b]-1,3,4-оксадиазолов.

2-Амино-1,3,4-тиадиазолы являются продуктами формального окисления 1,3,4-тиадиазолинов. К настоящему моменту предложены окислительные системы, эффективные в синтезе 1,3,4-тиадиазолов напрямую из тиосемикарбазонов: FeCl<sub>3</sub> [152-155], ZnCl<sub>2</sub> [156], MnO<sub>2</sub> [157, 158], I<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [159-161], DDQ [162], SO<sub>2</sub>Cl [163] и CuBr<sub>2</sub> [164]. В частности, можно отметить синтез бис-2-амино-1,3,4-тиадиазолов из бис-семикарбазонов под действием I<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в условиях активации ультразвуком (Схема 26) [160] и синтез 1,3,4-тиадиазольных производных *А*-гомо-*B*-норстероидов под действием SO<sub>2</sub>Cl (Схема 27) [163].



Схема 26. Синтез бис-2-амино-1,3,4-тиадиазолов.



Схема 27. Синтез 1,3,4-тиадиазольных производных А-гомо-В-норстероидов.

Альтернативой окислению 1,3,4-тиадиазолинов в синтезе 1,3,4-тиадиазолов является использование *N*-тиоацилгидразонов, содержащих хорошую уходящую группу. Еще в 1921 году Ф. Арндт и Э. Мильдэ показали, что (*E*)-метил *N*'-карбамотиолкарбамоилгидразонотиоат гладко циклизуется в 2-амино-5-метилтио-1,3,4-тиадиазол в присутствии соляной кислоты (Схема 28) [165]. Движущей силой процесса является элиминирование аммиака, приводящее к образованию ароматической системы.



Схема 28. Синтез 2-амино-5-метилтио-1,3,4-тиадиазолов.

Другими примерами эффективного использования *N*-тиоацилгидразонов, модифицированных уходящими группами, являются получение 2-пиридин-5-метилтио-1,3,4-тиадиазолов из *N*<sup>1</sup>-дитиоэфиров карбоксогидразонов (Схема 29) [166] и синтез амидов 5-замещенных 2-амино-1,3,4-тиадиазолов из *N*'-карбамотиоилацетогидразонатов (Схема 30) [167].



Схема 29. Синтез 2-пиридин-5-метилтио-1,3,4-тиадиазолов.



Схема 30. Синтез амидов 5-замещенных 2-амино-1,3,4-тиадиазолов.

Наличие нескольких реакционных центров в *N*-тиоацилгидразонах обусловило развитие тандемных реакций на их основе. В частности, *1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазолины* были синтезированы из арилальдегидов и тиосемикарбазонов при окислении FeCl<sub>3</sub> [168]. Реакция протекает через образование 1,3,4-тиадиазолина, его окисление до 1,3,4-тиадиазола и последующую внутримолекулярную циклизацию с образованием *C-N* связи.



Схема 31. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазолинов.

Синтез аналогов β-лактамных антибиотиков был осуществлен схожим образом из α-бромацетофенонов и тиосемикарбазонов с использованием дополнительной обработки хлорацетилхлоридом (Схема 32) [169, 170].



Схема 32. Синтез аналогов β-лактамных антибиотиков.

2-Амино-1,3,4-тиадиазины – еще один классический продукт внутримолекулярной  $Ad_N$  циклизации тиосемикарбазонов, образующийся в результате нуклеофильной атаки *S*-нуклеофила по *C*=*N* связи. Как правило, их получают из тиосемикарбазонов, предварительно модифицированных галогенидными функциями. При этом в зависимости от заместителя при втором атоме азота иминиевого фрагмента они могут приводить к 1,3,4-тиадиазинам [171-173] или их изомерам 2,3-дигидро-6*H*-1,3,4-тиадиазинам [174, 175] (Схема 33).



Схема 33. Синтез 1,3,4-тиадиазинов и 2,3-дигидро-6Н-1,3,4-тиадиазинов.

Кроме галоген-замещенных тиосемикарбазонов в гетероциклизации активны также сульфоксидные производные. Так, синтез 6-сульфенированного 2-амино-*4H*-5,6-дигидро-1,3,4тиадиазинов был реализован из тиосемикарбазонов и метансульфонильного производного тиофена (Схема 34) [176].



Схема 34. Синтез 2-амино-4Н-5,6-дигидро-1,3,4-тиадиазинов.

В работе Такикава с сотр. было показано, что 2-метилсульфинил-5,6-дигидро-4*H*-1,3,4тиадиазины могут быть получены из *N*-алкилиден-*N'*-бис(алкилтио)метиленгидразонов конденсацией с алкилирующими агентами в основных условиях (Схема 35) [177].

$$\begin{array}{c} \text{Ankunupyющий агент} \\ \text{MeS} \\ \text{HN} \\ \text{N} \\ \text{R}^{2} \end{array} \xrightarrow{\text{NaH или } t\text{BuOK}}_{\text{THF, 55 °C, 2 ч}} \\ \text{THF, 55 °C, 2 ч} \\ \text{Ankunupyющий агент} \\ \text{MeS} \\ \text{N} \\ \text{N} \\ \text{R}^{2} \\ \text{R}^{1} \\ \text{R}^{2} \\ \text{7 примеров} \\ \text{72-97\%} \\ \text{алкилирующий агент} \\ \text{алкилирующий агент} \\ \text{алкилирующий агент} \\ \text{алкилирующий агент} \\ \text{Ankunupyющий агент} \\ \text{Ankunupyющий агент} \\ \text{THF, 55 °C, 2 ч} \\ \text{R}^{1} \\ \text{R}^{1} \\ \text{R}^{1} \\ \text{Ph, } Pr, + R^{2} \\ \text{-(CH_{2})_{5}} \\ \text{CH} \\ \text{CH$$

$$R^2$$
 = H, + $R^1$  -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>  
 $R^3$  = CO<sub>2</sub>Et, COMe, COPh, CN

Схема 35. Синтез 2-метилсульфинил-5,6-дигидро-4Н-1,3,4-тиадиазинов.

*1,2,4-Триазол-5-тионы* - продукты внутримолекулярной Ad<sub>N</sub> циклизации тиосемикарбазонов, образующиеся в результате атаки *N*-нуклеофила по *C*=*N* связи (Схема 36). Их синтез, как правило, промотируется солями переходных металлов [178-180] и облучением ультрафиолетом [181], в связи с чем они нашли применение в дизайне флуоресцентных хемосенсоров [182].



**Схема 36.** Синтез 1,2,4-триазол-5-тионов.

Использование α-силил-α-карбоксизамещенных тиосемикарбазонов оказалось эффективным в синтезе эфиров 1,2,4-триазол карбоновой кислоты (Схема 37) [183].



Схема 37. Синтез эфиров 1,2,4-триазол карбоновой кислоты.

В 2013 году Порэ с сотр. предложил экологически чистый, простой метод синтеза спиро-1,2,4-триазолидинонов из изатина и тиосемикарбазида (Схема 38) [184]. Преимуществами метода являются высокие выходы продукта, легкая процедура обработки и выделения продукта, способность рециркуляции катализатора, высокая атомная экономичность и соответствие принципам «зеленой химии». В 2017 году Синг и соавт. предложили усовершенствованную методику получения спиро-1,2,4-триазолидинонов, в отсутствии катализаторов [185]. Ключевой особенностью этой методологии является использование глицерина - пригодного для повторного использования биоорганического соединения в качестве растворителя.



Схема 38. Синтез спиро-1,2,4-триазолидинонов.

Примечательно, что карбазоны, полученные из 4,4-диметилтиосемикарбазидов при нагревании в вакууме до 170-180 °С циклизуются в *1Н-пиразол-5(4Н)-тионы* (Схема 39) [186].



Схема 39. Синтез 1*Н*-пиразол-5(4*H*)-тионов.

Синтез **4,5-дигидропиразолов** из функционализированных тиосемикарбазонов был впервые описан еще в 1928 году [187]. В пионерской работе Уилера и Нортона было показано, что гидразон, генерируемый из ацетилацетона и 4-толилтиосемикарбазида при кипячении в этаноле количественно превращается в 3,5-диметилпиразол. Большинство известных примеров получения пиразолов из тиосемикарбазонов единичны. Чу с сотр. [188] было найдено, что  $\alpha$ цианометилзамещенные тиосемикарбазоны в присутствии этилата натрия гладко циклизуются в 5-амино-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамиды, а последующее кипячение с гидроксидом натрия в метаноле эффективно для удаления карботиоамидного остатка (Схема 40).



Схема 40. Синтез 5-амино-4,5-дигидро-1*Н*-пиразол-1-карботиоамидов.

В работе Бима с соавт. было показано, что *С*(*α*),*N*-тиосемикарбазоны под действием литирующих агентов, таких как LDA, в присутствии сложных эфиров превращаются в *N*-(1*H*-*пиразол*-3-ил)ариламиды (Схема 41) [189].



Схема 41. Синтез *N*-(1*H*-пиразол-3-ил)ариламидов.

Тиосемикарбазид, генерируемый из Z-3-(2-нафтил)-3-хлоро-2-пропаналя и тиосемикарбазида, при кипячении в уксусной кислоте приводит к 4-(2-нафтил)пиразолу наряду с элиминироватие тиамидного остатка (Схема 42) [190].



Схема 42. Синтез 4-(2-нафтил)пиразола.

Синг и соавт. показал, что тиосемикарбазон дегидроуксусной кислоты вступает в реакцию с *а*-галогенкетонами с образованием 1-[5-гидрокси-3-метил-l-(*Z*-тиадиазолил)-4-пиразолил]-1,3-бутандионов (Схема 43) [191]. Гетероциклизация протекает через образование тиазолилгидразона, который при кипячении в смеси EtOH-AcOH претерпевает циклизацию в пиразол. Аналогичный синтез полигетероциклических систем с индольным фрагментом был реализован в работе Сраванти при промотировании KBr-KBrO<sub>3</sub> [192].



Схема 43. Синтез 1-[5-гидрокси-3-метил-l-(Z-тиадиазолил)-4-пиразолил]-1,3-бутандионов.

В 2013 году Хасса представил метод синтеза пиразолинов из *α*, *β*-ненасыщенных кетонов [193]. При кипячении диметил-2-(3-оксо-3-(арил)проп-1-ен-1-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индол-4-она с тиосемикарбазидом в этаноле с поташом образуются пирроло-пиразолины (Схема 44).



Схема 44. Синтез пирроло-пиразолинов.

Синтез 1,2,4-триазин-3-тионов из тиосемикарбазонов, модифицированных ацильными заместителями, впервые был описан в работе 1910 года [194]. Метод получил развитие в работе Алексеева с сотр., в которой из фенилкето-семитиокарбазонов кипячением с трифторуксусной кислотой были получены 5-метилен и 5-алкокси-1,2,4-триазин-3-тионы (Схема 45) [146].



Схема 45. Синтез 5-метилен и 5-алкокси-1,2,4-триазин-3-тионы.

Синтез серий новых (*E*)-6-[2-(арил-2-ил)этинил]-1,2,4-триазин-3-тион-5-онов, модифицированных пиразольным, пиразолиновым, пиразолидиновым остатками был осуществлен из карбоксизамещенных *N*-тиоацилгидразонов (Схема 46) [195-197].



Схема 46. Синтез (Е)-6-[2-(фуран-2-ил)этинил]-1,2,4-триазин-3-тион-5-онов.

Использование α-силил-α-карбоксилзамещенных тиосемикарбазонов было эффективно в синтезе силилированных 1,2,4-триазин-5-онов (Схема 47) [183]. Реакция протекала при нагреваании в присутвии основания в смеси метанол-вода.



Схема 47. Синтез силилированных 1,2,4-триазин-3-тион-5-онов.

Примечательно, что 5-(2-арилэтил)-6-урацилы могут быть получены из тиосемикарбазонов 4-арил-2-оксобутановой кислоты (Схема 48) [198]. В присутствии йодистого метила на воздухе гетероциклизация сопровождается замещением тионной группы на ацильную.



Схема 48. Синтез 5-(2-арилэтил)-6-урацилов.

Синтез 1,2,4-триазин-3-тионов возможен из *N*-тиоацилгидразонов, не содержащих карбоксильную группу. [199] [200] В том числе в работе Ли [201] синтез 2-метил-3-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4-триазин-4-карбодитиоата был реализован из гидразондитиокарбамата (Схема 49).



Схема 49. Синтез 2-метил-3-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4-триазин-4-карбодитиоата.

Джейн с соавт. показал, что 6-этил-6-фенил-1,2,4,5-*тетразин*-3-тион может быть получен из α-этил-α-фенил-семикарбазона обработкой уксусной кислотой с последующим выдерживанием в ДМСО при комнатной температуре (Схема 50) [202].



Схема 50. Синтез 6-этил-6-фенил-1,2,4,5-тетразин-3-тиона.

Возгонкой хромензамещенной гидразонкарбодитионовой кислоты при температуре выше температуры плавления был получен 4-тиоксо-3,4-дигидро-10H-хромено[2,3-d]*пиридазин* 10-он (Схема 51) [203].



Схема 51. Синтез 4-тиоксо-3,4-дигидро-10Н-хромено[2,3-d]пиридазин 10-она.

Кроме синтеза пяти и шестичленных гетероциклов в литературе описаны единичные примеры использования *N*-тиоацилгидразонов в качестве субстратов для получения семичленных гетероциклов. А именно, синтез 3-тион-2,7-диметил-2*H*-1,2,4-*триазепин*-5(6*H*)- онов был реализован из гидразинзамещенных тиосемикарбазоловых эфиров кетокислот под действием натрия или калия в изопропаноле (Схема 52) [204, 205]



Схема 52. Синтез 3-меркапто-2,7-диметил-2*H*-1,2,4-триазепин-5(6*H*)-онов.

3,4,5,6-Тетрагидро-2Н-*азепин*-2-карботиоамиды были получены внутримолекулярной циклизацией (*Z*)-2-(6-хлорогексан-2-илиден)гидразникарботиоамидов в основных условиях (Схема 53) [206].



Схема 53. Синтез 3,4,5,6-тетрагидро-2Н-азепин-2-карботиоамидов.

В работах групп Зарда и Хатема было показано, что *N*-тиоацилгидразоны могут выступать в роли источника *N*-радикалов [207, 208]. Синтез 3,3α,4,5,6,7-гексагидро-2*H*индолов, 3H-пирролов и алкилиденпирролинов был осуществлен из дитиосемикарбазидов, которые при обработке Bu<sub>3</sub>SnH приводили к иминильным радикалам (Схема 54).



Схема 54. Синтез 3,3*а*,4,5,6,7-гексагидро-2H-индолов.

#### II.1.2.2. Гетероциклизации гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот

Тиогидразиды оксаминовых кислот известны с 1989 года и получили современное развитие благодаря работам, выполненным в группах Краюшкина [209] и Красавина [210-213]. Однако примеры трансформаций гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот, продуктов конденсации соответствующих гидразидов с карбонильными соединениями, до настоящего момента были ограничены внутримолекулярными циклизациями в тиадиазолы и пиразолы.
Окислительная циклизация в 1,3,4-тиадиазолы является наиболее исследованной [209, 214, 215]. Тиогидразиды оксаминовых кислот вступают в конденсацию с функционализированными альдегидами в присутствии внешнего окислителя (кислород воздуха, FeCl<sub>3</sub>) с образованием 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазолов (Схема 55). Реакция протекает по Ad<sub>N</sub> механизму через промежуточное генерирование 1,3,4-тиадиазолина. Метод носит общий характер для альдегидов ароматического, алифатического рядов, а также формилзамещенных стероидов.



Схема 55. Синтез2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазолов.

В 2013 году [216-219] Заварзин с сотр. предложили метод получения стероидных пиразолинов из тиогидразидов оксаминовых кислот и дегидропрегненалона (Схема 56). Было показано, что при кипячении тиогидразидов оксаминовых кислот с дегидропрегненалоном в спирте с добавлением уксусной кислоты через образование гидразонов, которые могут быть выделены с выходами от 76 до 80%, получены стероидные пиразолины. Показано, что метильная группа при С (20) во фрагменте гидразонов находится в *E*-конфигурации относительно *C*=*N*-связи, что соответствует *Z*-конфигурации полученных гидразонов. Они подвергаются внутримолекулярной циклизации путем нуклеофильного присоединения *NH*-группы к двойной связи в положении 16 стероида, что приводит только к одному продукту - 10-арилкарбамоилтиокарбонил-30-метил-3b-ацетоксиандрост-5-ен[17а, 16а -d]пиразолину.



Схема 56. Синтез стероидных пиразолинов.

## II.1.3. N-сульфонилгидразоны в синтезе N,S,O-гетероциклов

*N*-сульфонилгидразоны известны в органическом синтезе уже более 60 лет [220]. Их отличительной особенностью от *N*-ацил и *N*-тиоацилгидразонов является способность приводить к диазо-интермедиатам, образующимся в результате элиминирования сульфонильной группы [220, 221]. В частности, известность получили реакции Шапиро и Бамфорда-Стивенса, основанные на этом явлении и широко применяющиеся в синтезе алкенов [19-21]. Большинство работ в области химии *N*-сульфонилгидразонов посвящены получению линейных гетероструктур или алифатических циклов за счет построения связей углерод-углерод и углерод-гетероатом [17-21].

В последние годы в литературе все чаще встречаются примеры использования *N*тозилгидразонов в качестве субстратов для получения пяти и шестичленных азотистых гетероциклов[18]. Это направление получило развитие в 2003 году после работы Аггарвала и соавт. [222]. Они впервые использовали *N*-тозилгидразоны в качестве предшественников диазосоединений в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с непредельными соединениями (Схема 57). 3,5-Дизамещенные *пиразолы* были получены региоселективно из арилальдегидов и терминальных арилалкинов за счет проведения реакции в присутствии NaOH. Выходы продуктов не превысили 67%. Использование *N*-винилимидазола вместо ацетиленов в аналогичных условиях привело к 3-арилзамещенным *NH*-пиразолам.



Ar = Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,4-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-фурил, 2-тиенил, 3-пиридинил

## Схема 57. Синтез пиразолов из *N*-тозилгидразонов и непредельных соединений в основных условиях.

Следует отметить, что к настоящему моменту синтез гетероциклов из *N*-тозилгидразонов представлен преимущественно разнообразными подходами к пиразолам и их структурноблизким аналогам. Синтез других пяти- и шестичленных O,N,S-гетероциклов представлен незначительным количеством единичных примеров. Так, в 2012 и 2013 годах в группах Чэнь и Конг были разработаны модифицированные версии синтеза пиразолов по Аггарвалу, в которых в качестве оснований, вместо NaOH использовали NaOEt и t-BuOK [223, 224]. За счет смены основания авторам в значительной степени удалось расширить круг субстратов, активных в гетероциклизации, и увеличить выходы продуктов до 71-91%. В том же году было показано, что гетероциклизация *N*-тозилгидразонов и терминальных ацетиленов в пиразолы может протекать и в кислых условиях [225]. Синтез широкой серии алкил- и арил-3,5-дизамещенных пиразолов был реализован в присутствии эквимолярных количеств TfOH в кипящем 1,2дихлорэтане (Схема 58). Авторы полагают, что реакция начинается с протонирования *N*-тозилгидразона трифторметансульфоновой кислотой. На следующем этапе может реализовываться либо нуклеофильное присоединение терминального ацетилена, либо согласованное [3+2]-циклоприсоединение к протонированной форме гидразона. Оба варианта приводят к одному и тому же карбокатиону, который и претерпевает внутримолекулярную циклизацию в пиразолин с элиминированием TsH.



## Схема 58. Синтез пиразолов из *N*-тозилгидразонов и терминальных ацетиленов в кислых условиях.

Все вышеупомянутые варианты синтеза пиразолов из ацетиленов и *N*-тозилгидразонов ограничивались синтезом моно- или дизамещенных систем, а *N*-тозилгидразоны, используемые в этих работах, были получены исключительно из альдегидов. В 2013 году Вальдес и коллеги разработали методику, эффективную для циклоприсоединения терминальных ацетиленов и Nтозилгидразонам, которые были получены из кетонов [226]. Региоселективный синтез 3,4,5- и 1,3,5-тризамещенных пиразолов был реализован с высокими выходами в 1,4-диоксане или толуоле в присутствии К<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Схема 59). Авторы предполагают механизм гетероциклизации, [3+2]-диполярное который включает циклоприсоединение И [1,5]-сигматропную перегруппировку. Размер заместителей в *N*-тозилгидразонах в значительной степени контролирует региоселективность последней стадии, обеспечивая образование либо 3,4,5-, либо 1,3,5-тризамещенных пиразолов.



### Схема 59. Синтез 3,4,5- и 1,3,5-тризамещенных пиразолов.

[3+2]-диполярном Эта же гетероциклизация, основанная на тандемном циклоприсоединении/[1,5]-сигматропной перегруппировке, была использована в синтезе [226]. аннелированных пиразолов Реакцией терминальных арилацетиленов с *N*-тозилгидразонами, полученными из циклических кетонов, были синтезированы 4,5-дигидро-3*H*-бензо[е]индазолы и 3,4,5,6-тетрагидробензо[3,4]циклогепта[1,2-с]пиразолы (Схема 60). Реакция сопровождается региоселективным расширением алицикла.



Схема 60. Синтез бензозамещенных пиразолов из циклических тозилгидразонов

Помимо терминальных ацетиленов, подходящими субстратами для циклоприсоединений с *N*-тозилгидразонами являются арины [227]. В 2011 году Ши и сотр. сообщили об эффективном циклоприсоединении *N*-тозилгидразонов к аринам, генерируемым *in situ* из 2-(триметилсилил)арил-трифторметансульфонатов. Реакции проводили в присутствии основания (CsF) и межфазного катализатора – бензилтриэтиламмоний хлорида (BTAC), в результате чего с выходами от умеренных до хороших были получены 3-арилзамещенные *индазолы* (Схема 61). Ограничением метода является его низкая эффективность для *N*-тозилгидразонов с алифатическими заместителями.



Схема 61. Синтез 3-арилзамещенных индазолов.

Использование изонитрилов вместо ацетиленов оказалось эффективным в синтезе 5-аминопиразолов (Схема 62). Независимо друг от друга группы Джи [228] и Ванга [229] опубликовали окислительное кросс-сочетание *N*-сульфонилгидразонов с изонитрилами. Реакция протекает при одновременном присутствии в растворе галогенирующего агента и окислителя. В работе Ванга была использована система I<sub>2</sub> (20 мол. %)/ТВНР (1 экв.), а в работе Джи NIS (4 мол. %)/СНР (1 экв.).



Схема 62. Синтез 5-аминопиразолов из *N*-сульфонилгидразонов и изонитрилов.

Примечательно, что сера вступает в реакцию окислительного сочетания с *N*-тозилгидразонами в присутствии тетрабутиламмоний йодида (TBAI) [230]. Синтез 1,2,3-тиадиазолов был реализован с использованием в качестве окислителя  $K_2S_2O_8$  (Схема 63). Реакция носит общий характер для арил, метил-дизамещенных гидразонов. Авторы предполагают, что  $K_2S_2O_8$  окисляет I<sup>-</sup> до I<sup>+</sup>, в результате чего протекает *а*-йодирование N-тозилгидразона, за которым следуют элиминирование HI, присоединение S<sub>8</sub> и финальная внутримолекулярная циклизация, сопровождающаяся элиминированием TsH и S<sub>7</sub> приводит к пиразолу.



Схема 63. Синтез 1,2,3-тиадиазолов из *N*-сульфонилгидразонов и молекулярной серы.

В 2013 году Тан и коллеги [231, 232] обнаружили, что  $\alpha,\beta$ -дизамещенные нитроалкены являются эффективными субстратами в синтезе 3,4,5-тризамещенных пиразолов из *N*-тозилгидразонов (Схема 64). Авторами были предложены два наиболее вероятных механизма гетероциклизации: **путь а** - присоединение по аза-Михаэлю азаметенимина к нитроалкену с последующей внутримолекулярной циклизацией, элиминированием NO<sub>2</sub>-группы и 1,3-гидридным сдвигом; **путь б** - конденсация по Бейлису-Хиллману/внутримолекулярная циклизация и финальное элиминированием NO<sub>2</sub>-группы. Поскольку гетероциклизация наиболее эффективно протекает в присутствии 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), авторы предлагают, что **путь б** более вероятен, чем **путь а**.



Схема 64. Синтез 3,4,5-тризамещенных пиразолов из *N*-сульфонилгидразонов и нитроалкенов.

Чжан Ю с сотр. продемонстрировал, что винилазиды также могут вступать в реакцию циклоприсоединения с генерируемыми *in situ* из *N*-тозилгидразонов диазометанами (Схема 65) [233]. Трёхкомпонентная *one-pot* методика была предложена для получения 3,4,5-тризамещенных пиразолов из ароматических альдегидов, тозилазида и винилазидов. Ограничение методики связано с невозможностью получения 3-алкилзамещенных продуктов. Кроме того, для содействия циклоприсоединению необходимо наличие карбонильной или арильной группы ( $\mathbb{R}^2$ ) в винилазидах.

$$R^{3}$$
CHO + TsNHNH<sub>2</sub> +  $R^{1}$   $R^{2}$   $NaOH, 5 экв.$   $R^{1}$   $R^{2}$   $R^{3}$   $R^{3}$   $R^{2}$   $R^{3}$   $R^{$ 

# Схема 65. Синтез 3,4,5-тризамещенных пиразолов из *N*-сульфонилгидразонов и нитроалкенов.

В 2015 году Камаль, Маурия и сотрудники обнаружили, что электронодефицитные алкены, генерируемые *in situ* конденсацией Кневенагеля из альдегидов с 1,3-дикарбонильными

соединениями, также являются подходящими субстратами для циклоприсоединения к *N*-тозилгидразонам [234]. Синтез серии 3-арил-5-ацетозамещенных пиразолов был реализован в с выходами 70-90% (Схема 66).



Схема 66. Синтез 3-арил-5-ацетозамещенных пиразолов из *N*-тозилгидразонов и электронодефицитных алкенов.

Широкое развитие получил внутримолекулярный вариант гетероциклизации N-тозилгидразонов в пиразолы. Так, Цзян с сотр. разработали метод синтеза 3,5-дизамещенных пиразолов из  $\alpha$ , $\beta$ -непредельных-N-тозилгидразонов, основанный на внутримолекулярном аминировании последнего в условиях катализа Cu(OAc)<sub>2</sub> на воздухе (Схема 67) [235]. Реакция исключительно эффективна в синтезе N-арилзамещенных пиразолов, а также может применяться для получения индазолов.



Схема 67. Синтез 3,5-дизамещенных пиразолов из *α*,*β*-непредельных-*N*-тозилгидразонов.

Независимо от группы Цзян, в 2013 году Тан и Чжан опубликовали метод синтеза 3,4,5-тризамещенных пиразолов, не требующий промотирования переходными металлами [236]. Было показано, что *N*-тозилгидразоны, полученные из  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных альдегидов и кетонов, легко циклизуются в пиразолы под действием NaOH (Схема 68). Примечательно, что проведение реакции в присутствии алкилирующих, ацилирующих и арилирующих агентов пиразолам. Региоселективность приводит К *N*-замещенным процесса определяется стерическими препятствиями, создаваемыми заместителями В 3-И 5-положениях гетероциклической системы.



# **Схема 68.** Синтез полифункционализированных пиразолов из *α*,*β*-непредельных-*N*-тозилгидразонов.

В 2014 году Вэй с коллегами предложили универсальный подход к трифторметилзамещенным 3*H*-пиразолам, основанный на внутримолекулярной циклизации CF<sub>3</sub>-содержащих β,β-дизамещенных-α,β-ненасыщенных-*N*-тозилгидразонов [237]. Синтез был реализован при нагревании в 1,4-диоксане в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Схема 69).



Схема 69. Синтез CF<sub>3</sub>-замещенных пиразолов из β,β-дизамещенных-α,β-ненасыщенных-*N*-тозилгидразонов.

Синтез бициклических систем пиразольного ряда по реакции внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения диазометанов, генерируемых из алкенил-*N*-тозилгидразонов (Схема 70), достаточно широко представлен в литературе и включает синтез природных соединений [238-242].



Схема 70. Общая схема синтеза бициклических дигидропиразолов.

Кроме того β,γ-ненасыщенные-*N*-тозилгидразоны нашли применение в синтезе пиразолов [243, 244]. В 2014 году Чен с сотр. разработали фотокаталитическую внутримолекулярную циклизацию в *4,5-дигидро-1H-пиразолы* (Схема 71). Реакция протекает в хлороформе при облучении «голубыми» светодиодами в присутствии [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>\*6H<sub>2</sub>O в

качестве фотокатализатора. Только субстраты с незамещенной двойной связью были эффективны в гетероциклизации, в результате чего была получена серия 5-метил-1-тозил-4,5дигидро-*1Н*-пиразолов. Изучение механизма гетероциклизации с использованием перехватчика радикалов ТЕМРО показало, что реакция протекает через образование *N*-радикала гидразона. Авторы полагают, что хлороформ, используемый в качестве растворителя, отвечает за перенос атома водорода на промежуточный С-радикал с образованием продукта.



Схема 71. Синтез дигидропиразолов из *β*,*β*-дизамещенных-*α*,*β*-ненасыщенных-*N*-тозилгидразонов.

*δ,ε*-Непредельные-*N*-тозилгидразоны были использованы в синтезе циклических *диазенов*, эффективных предшественников цилопропанов [245]. Нагревание тозилгидразона с σ-алкенилкетонами или альдегидами в толуоле в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> позволило диастереоселективно получить бис- и трициклические диазены с выходами вплоть до количественных (Схема 72).



Схема 72. Синтез диазенов из  $\delta, \varepsilon$ -непредельных-*N*-тозилгидразонов.

Валде с коллегами использовали эту же стратегию в синтезе диастереомерно чистых *тетрагидрогирроло[3,4-с]пиразолов* из оптически чистых *N*-Вос-защищенных α-аминокислот (Схема 73) [240].



Схема 73. Синтез тетрагидропирроло[3,4-с]пиразолов из β,β-дизамещенных-α,βненасыщенных-*N*-тозилгидразонов.

Гетероциклизация 1,1-дихлор-*N*-тозилгидразонов с первичными аминами, приводящая к 1,2,3-триазолам (Схема 74) является одним из первых примеров использования *N*-тозилгидразонов в синтезе азотистых гетероциклов [246]. Реакция была впервые описана в 1969 году в работе Сакаи с коллегами. Ключевой стадией синтеза является [3+2]циклоприсоединение диазафрагмента, генерируемого из *N*-тозилгидразона, к вторичному амину, полученному в результате замещения одного из атомов хлора. Движущей силой реакции является ароматизация с элиминированием HCl.



Схема 74. Синтез 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов из 1,1-дихлор-*N*-тозилгидразонов и первичных аминов.

Границы применимости этого метода и особенности протекания реакции были изучены лишь в 2012 году в группе Вестерманна [247]. Показано, что метод носит общий характер для первичных алкил/ариламинов и является прекрасной «безкаталитической» альтернативой синтезу триазолов по реакции азид-алкинного циклоприсоединения. Развитие реакция получила преимущественно в группе Ванга, [248-251] который показал, что в качестве исходных субстратов могут быть использованы не только 1,1-дихлорзамещенные-*N*-тозилгидразоны, но и 1-хлор- и метилфункционализированные *N*-тозилгидразоны (Схема 75). Следует отметить, что хиральные амины вступают в гетероциклзацию с образованием 1,2,3-триазолов без рацемизации, что уже нашло применение в синтезе производных природного соединения -

психозина, гликосфинголипида участвующего в патологии лейкодистрофии глобоидных клеток[252].





В 2015 году Сан с сотр. опубликовал синтез *4,5,6,7-тетрагидро-1,2-диазепинов*, их гетеро- и макроциклических аналогов, полученных из бис-*N*-тозилгидразонов [253]. Реакция предполагает внедрение карбена, генерируемого из одной из *N*-тозилгидразонных групп через диазосоединение, по *NH*-фрагменту другой (Схема 76).



Схема 76. Синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1,2-диазепинов из бис-*N*-тозилгидразонов.

В 2010 году Финстербанк и его сотрудники разработали внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию β-алленил-*N*-тозилгидразонов, катализируемую Au(I) [254]. Циклоизомеризация β-алленил-*N*-тозилгидразонов в 2,3,5-тризамещенные *N*-амино*пирролы*, протекающая в присутствии катализатора Эчаваррена, позволила получить продукты с выходами от умеренных до количественных (Схема 77). Метод носит общий характер для алкил- и арилзамещенных субстратов. Авторы предполагают, что реакция протекает через [1,2]- сдвиг алкила или арила в промежуточном цвиттерионе.



Схема 77. Синтез 2,3,5-тризамещенных *N*-аминопирролов из β-алленил-*N*-тозилгидразонов.

По аналогии из *N*-(2-алкиниларил)тозилгидразинов был реализован синтез функционализированных *азометиниминов* (Схема 78) [255]. Реакция протекала в присутствии внешних электрофилов (I<sub>2</sub> или Br<sub>2</sub>) или каталитических количеств солей Au(II)/Ag(I) [256, 257].



Схема 78. Синтез азометиниминов из N-(2-алкиниларил)тозилгидразинов.

Кроме того, *изохинолины* могут быть получены из арилзамещенных *N*-тозилгидразонов конденсацией с ацетиленами в условиях катализа солями Ru(II) в присутвии Cu(OAc)<sub>2</sub> [258]. Реакция протекает как окислительное аннелирование через функционализацию *C-H* связи и разрыв связи *N-N* (Схема 79).





Схема 79. Синтез изохинолинов из арилзамещенных *N*-тозилгидразонов.

В 2004 году Сакамото с соавт. предложили метод синтез 3-замещенных *индазолов* основанный на реакции палладий катализируемого аминирования [259]. Из 2-бромарил-*N*-тозилгидразонов была синтезирована широкая серия индазолов, содержащих сложноэфирные, амидные, арильные и алкильные фрагменты в 3-положении (Схема 80). Существенным недостатком метода является необходимость индивидуального подбора палладиевого катализатора под субстрат [260-262]. Однако, несмотря на это, реакция нашла применение в полном синтезе природного алкалоида – нигеллицина [263].



Схема 80. Синтез 3-замещенных индазолов из 2-бромарил-*N*-тозилгидразонов.

В 2012 году Викарио с сотр. разработали новый метод синтеза **2,3-***дигидропиридазинов* из *N*-тозилгидразоном и *α*,*β*-ненасыщенных альдегидов [264]. Реакция катализируется хиральными вторичными аминами и позволяет получать энантиочистые продукты (Схема 81). Механизм реакции включает присоединения по аза-Михаэлю, за которым следует внутримолекулярная альдольная реакция и последующая дегидратация.



Схема 81. Синтез хиральных 2,3-дигидропиридазинов из 3 *N*-тозилгидразонов и α,β-ненасыщенных альдегидов.

Таким образом, анализ литературных данных по реакционной способности функционализированных гидразонов показал, что они обладают безграничным потенциалом в синтезе в синтезе N,S,O-гетероциклов. Однако многие аспекты химии N-тиоацилгидразонов, отвечающих составу R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>C=NNH(C=S)R<sup>3</sup> где R<sup>3</sup>  $\neq$  NHX, еще не изучены, а имеющиеся данные часто носят единичный характер. В особенности это относится к гидразонам тиогидразидов оксаминовых кислот и их галогенсодержащим производным, ранее не описанным в литературе. Проведение комплексного исследования этих новых субстратов может стать перспективным для формирования нового направления синтеза азот- и серосодержащих гетероциклических соединений с различным размером цикла и различными комбинациями гетероатомов, а также для получения новых сложных гетероциклических систем и ансамблей.

## **Ш. Обсуждение результатов**

В настоящее время химия азот- и серосодержащих гетероциклических соединений является одним из наиболее динамично развивающихся направлений органической химии, поскольку именно с наличием *N*,*S*-гетероциклического фрагмента связывается физиологическая активность многих веществ, как природных, так и синтетических. Внимание химиков привлекает получение карбонилзамещенных гетероциклических систем, содержащих как один, так и несколько одинаковых или различных гетероатомов. Важным фактором для конструирования таких сложных гетероциклических систем является выбор мультиреакционноспособных субстратов, обладающих большими препаративными возможностями. С этой точки зрения перспективными являются гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот, содержащие амидную, тиоамидную и иминовую функции (Рисунок 1).

Гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот (ГТОК) представляют значительный интерес как пример полифункциональных реагентов нового поколения. В отличие от классических гидразонов, для ГТОК могут быть предложены три резонансные структуры, стабилизируемые карбоксамидным заместителем (Схема 1). Группа C=S обеспечивает тион/тиольную таутомерию, в результате



Рисунок 1. Гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот.

которой становится возможным существование тионой формы **A**, тиольной **B** и циклической тиадиазолиновой **C**. Первые две характеризуются конкурентными *NH*- и *SH*-нуклеофильными центрами, в то время как форма **C** легко вступает в реакции окисления. Кроме того, форма **B** может рассматриваться как источник 2,3-диазадиеновой системы. Подобный факт значительно расширяет возможности химических трансформаций ГТОК в рамках классического взаимодействия электрофил-нуклеофил, перециклических и окислительных реакций, а также делает их перспективными синтетическими «*N*,*S*,*C*-строительными блоками», для получения гетероциклических систем с карбоксамидным заместителем.



Схема 1. Изомеризация гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот.

К настоящему моменту ГТОК уже нашли применение в синтезе 1,3,4-тиадиазолов и пиразолинов (Глава II.1.2.2). Однако реакционная способность галогенсодержащих ГТОК III, продуктов кислотнокатализируемой конденсации галогенкарбонильных соединений I с соответствующими тиогидразидами **II**, ранее в литературе не была описана (Схема 2). Наличие в их структуре высокореакционных алкил- и винилгалогенидного центров открывает новые возможности внутримолекулярных циклизаций нуклеофильному для по или электроциклическому механизмам. В связи с этим настоящая работа была направлена на реализацию синтетического потенциала галогенсодержащих ГТОК как мультиинтермедиатов реакционноспособных карбоксамидзамещенных В синтезе азот-И серосодержащих гетероциклических соединений.



Схема 2. Цель работы.

Первая часть работы была посвящена изучению реакции между α-бромацетофенонами и тиогидразидами оксаминовых кислот в качестве общего подхода к α-бромзамещенным ГТОК. На основании установленных закономерностей был предложен метод синтеза 2-карбоксамид-1,3,4-тиадизинов.

Вторая часть работы была сфокусирована на разработке метода синтеза пиразолов на основе внутримолекулярной нуклеофильной циклизации α-галогензамещенных ГТОК. Отработана трёхкомпонентная гетероциклизация тиогидразидов оксаминовых кислот с 1,3-дикарбонильными соединениями в присутствии галогенирующих агентов, приводящая к синтетически труднодоступным 3,4-дикарбонилпиразолам.

Третья часть работы раскрывает потенциал  $\beta$ -хлор- $\alpha$ , $\beta$ -непредельных ГТОК как синтетических эквивалентов 2,3-диазагексатриенового синтона. Эта часть состоит из двух подразделов: 1) разработка общегого метода синтеза 3-карбоксамидпиридазинов из  $\beta$ -хлорвинилальдегидов и тиогидразидов оксаминовых кислот; 2) изучение поведения в растворах  $\beta$ -хлор- $\alpha$ , $\beta$ -непредельных ГТОК и механизма их гетероциклизации в пиридазины с использованием комплекса современных физико-химических методов.

Четвертая часть работы демонстрирует прикладной аспект найденных гетероциклизаций, связанный с их использованием для направленной модификации природных соединений. Она включает синтез стероидных 1,3,4-тиадиазинов и пиридазинов, а также оценку их антипролиферативной активности. На первом этапе работы была получена представительная серия исходных тиогидразидов оксаминовых кислот **3a-t**. Их синтез был реализован из хлорацетамидов **1a-t** по литературной методике [265], включающей обработку последних морфолином в условиях реакции Вильгеродта-Киндлера и последующее замещение морфолинового остатка в соединениях **2a-t** гидразином (Таблица 1).

Таблица 1. Синтез тиогидразидов оксаминовых кислот 3a-t.<sup>а,б,в</sup>



<sup>а</sup> Условия реакции: 1) хлорацетамид **1** (10.0 ммоль), сера (2 г, 62.5 ммоль), морфолин (7 мл) в 7 мл ДМФА; 2) морфолиновое производное **2** (9.5 ммоль), NH<sub>2</sub>NH<sub>2\*</sub>H<sub>2</sub>O (1.6 мл) в 10 мл ДМФА. <sup>6</sup> Выходы указаны на две стадии. <sup>в</sup> Выходы определены после перекристаллизации.

Было показано, что метод носит общий характер для арил-, гетарил- и алкилзамещенных тиогидразидов оксаминовых кислот. Выход 2-гидразинил-*N*-фенил-2тиоксоацетамида **3a** составил 83% на две стадии. Его аналоги **3b-о** с электронодонорными и электроноакцепторнымим заместителями, такими как *OMe*, *Me*, *Et*, *F*, *Cl*, *Br*, *CF*<sub>3</sub> и *NO*<sub>2</sub>, в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях арильного остатка были выделены с сопоставимыми выходами 60-85%. Тиогидрадиды **30,p** с гетероциклическими заместителями: пиридиновым и бензотиазольным, были получены с выходами 86% и 78%. Незначительное снижение выходов наблюдалось для нафтил-, бензил- и фенилэтильного-производных **3q-s**, выходы которых составили 60%, 67% и 47%, соответственно. Однако тиогидразид оксаминовой кислоты на основе лейцина **3t** был выделен с выходом 36%.

### III.2. Синтез 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов

На втором этапе работы в качестве галогенкарбонильных соединений, вводимых в конденсацию с тиогидразидами оксаминовых кислот, были использованы коммерчески доступные  $\alpha$ -бромацетофеноны Ia. Выбор объектов исследования был обусловлен тем, что их конденсация с тиогидразидами оксаминовых кислот II могла стать эффективным подходом к получению 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов IVa, продуктов внутримолекулярной циклизации  $\alpha$ -бромзамещенных ГТОК IIIa (Схема 3).



Схема 3. Ретросинтетический анализ 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов.

Функционализированные 1,3,4-тиадиазины представляют интерес как вещества с широким спектром биологической активности (Рисунок 2). Среди них можно выделить ингибиторы гликозилирования белка и антиоксиданты, которые являются важнейшим классом препаратов для лечения сахарного диабета [266], и кардиотонические средства. [267, 268] Некоторые представители этого класса гетероциклов могут быть использованы для лечения СПИДа [175, 269, 270], а также как ингибиторы ферментов при лечении опухолевых заболеваний [271, 272]. Однако 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазины и их свойства в литературе ранее описаны не были.



Рисунок 2. Лекарственные средства 1,3,4-тиадиазинового ряда

В ходе проведения первичного эксперимента из тиогидразида **3b** и *α*-бромацетофенона **4a** длительным выдерживанием реакционной смеси в этаноле был получен 1,3,4-тиадиазин **5a** (Схема 4). Выход продукта **5a** за 72 часа составил 90%. Реакция протекала через *α*-галогентиогидразон **6a**, образование которого было однозначно зафиксировано в спектрах <sup>1</sup>H ЯМР (характеристичный синглет CH<sub>2</sub>Br-группы наблюдался при δ 3.92 м.д.)



Схема 4. Первичный эксперимент. Синтез 1,3,4-тиадиазина 5а.

Важно отметить, что возможно образование 1,3,4-тиадиазина по альтернативному пути, через замещение атома брома *S*-нуклеофилом. Однако экспериментальные факты указывают на то, что *C*=*S* группа в кислых условиях является более слабым нуклеофилом, чем *NH*-группа гидразида.

Для сокращения времени реакции была проведена оптимизация условий гетероциклизации, включавшая варьирование температурного режима, растворителя и внешних добавок (Таблица 2). Было найдено, что повышение температуры реакции до 78 °С приводит к резкому снижению выхода продукта с 90% до следовых количеств (Таблица 2, строка 2). Использование 10 мол. % TsOH в качестве добавки, катализирующей образование тиогидразона, позволило сократить время реакции в этаноле при 25 °C до 48 часов при сохранении хорошего выхода продукта 5а (Таблица 2, строка 3). Однако увеличение температуры реакции приводило к снижению выхода продукта 5а (Таблица 2, строки 4, 5). Использование оснований для нейтрализации кислоты, выделяющейся в ходе реакции, оказалось более эффективным. Проведение гетероциклизации в метаноле при комнатной температуре в присутствии 1 экв. К<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> позволило получить 1,3,4-тиадиазин **5a** с выходом 92% за 6 часов (Таблица 2, строка 6). Увеличение температуры реакции до 65 °С привело к ее ускорению на фоне умеренного выхода продукта (Таблица 2, строка 7). Полная конверсия

реагентов **3b** и **4a** была достигнута за 30 минут, однако выход целевого продукта не превысил 39% (Таблица 2, строка 7).

H2N <sup>×N</sup>	O S B B B C O Me +	Br 4a	ловия	Sr N N	O OMe
Nº	Растворитель	Добавки	T, ⁰C	Время, ч	Выход <b>5а</b> , %
1	EtOH	-	25	72	90
2	EtOH	-	78	7	<5
3	EtOH	TsOH, 10 мол.%	25	48	78
4	EtOH	TsOH, 10 мол.%	35	24	18
5	EGME	TsOH, 10 мол.%	120	2	-
6	MeOH	К <sub>2</sub> СО <sub>3</sub> , 1 экв.	25	6	92
7	MeOH	К₂СО₃, 1 экв.	65	0,5	39⁵
8	MeOH	КОН, 1 экв.	25	48	59
9	MeOH	Et₃N, 1 экв.	25	48	63
10	MeOH	DBU, 1 экв.	25	48	5
11	MeOH	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 1 экв.	25	48	_r

Таблица 2. Оптимизация условий реакции. <sup>а,б</sup>

<sup>а</sup> Условия реакции: *α*-бромацетофенон **4a** (100 мг, 0.36 ммоль), тиогидразид **3b** (90 мг, 0.39 ммоль) в 2 мл указанного растворителя. <sup>6</sup> Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии. <sup>в</sup> Выход определен методом <sup>1</sup>Н ЯМР с использованием CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> в качестве внутреннего стандарта. <sup>г</sup> EGME – монометиловый эфир этиленгликоля.

Использование других неорганических и органических оснований оказалось менее эффективным по сравнению K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Так, при проведении реакций в метаноле в присутствии KOH и Et<sub>3</sub>N выходы **5a** за 48 часов составили 59% и 63%, соответственно (Таблица 2, строки 8, 9). В случае реакции в метаноле с сильным органическим основанием – 1,8диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU), продукт **5a** был выделен в следовых количествах, а с сильным неорганическим основанием – Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,3,4-тиадиазин **5a** получить не удалось (Таблица 2, строки 10, 11). В обоих случаях наблюдалось образование смеси побочных продуктов, связанных с замещением атома брома. Таким образом, оптимальным для получения 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов было найдено проведение реакции в метаноле при комнатной температуре в присутствии 1 экв. К<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Оптимальные условия синтеза 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов были распространены на серию функционализированных тиогидразидов **3** и α-бромацетофеноны **4a**, **b** (Таблица 3). Из 2-бром-4'-бромацетофенона **4a** конденсацией с тиогидразидами **3b**, **e**, **g**, содержащими *MeO*-, *Me- и Et*-заместители в 4-положении арильного кольца, были получены 1,3,4-тиадиазины **5a-c**. Выходы продуктов составили 65-92%. Проведение аналогичной реакции с 2-гидразинил-*N*фенил-2-тиоксоацетамидом **3a** привело к 1,3,4-тиадиазину **5d** с выходом 88%.

**Таблица 3.** Получение 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов.<sup>а,б</sup>



<sup>а</sup> Условия реакции: *α*-бромацетофенон **4** (100 мг, 0.36 ммоль), тиогидразид **3** (90 мг, 0.39 ммоль) в 2 мл растворителя. <sup>6</sup> Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

Использование бензил-, толил-, 2-фторфенил- и 2-нитрофенилзамещенных тиогидразидов **3г,е,і,п** в реакциях с *а*-бромацетофенонами **4а, b** оказалось безрезультатным. Попытки выделить аналитически чистые образцы 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов **5е-h**, содержащих одновременно только электроноакцепторные или только электронодонорные группы в ароматическом остатке карбоксамидного заместителя и арильном заместителе, оказались безуспешными. Продукты **5е-h** были неустойчивыми и разлагались в условиях реакции, при очистке колоночной хроматографией и при хранении в растворе.

Анализ полученных результатов и сопоставление их с литературными данными по стабильности 1,3,4-тиадиазинов [273-276], позволяет предположить, что одновременное введение карбоксамидного остатка во 2-положение и ароматического остатка в 5-положение гетероциклической системы приводит к ее дестабилизации. Процессы раскрытия и

перегруппировки 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов могут промотироваться кислотами, например, HBr, выделяющейся в ходе гетероциклизации [277]. В частности, было найдено, что реакция тиогидразида **3b** и α-бромацетофона **4a** в уксусной кислоте не останавливается на стадии образования 1,3,4-тиадиазина **5a**, а приводит к продукту его перегруппировки - пиразолу **8** (Схема 5). Обнаруженная рециклизация 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазина в 3-карбоксамидпиразолы была развита в следующей части работы.



Схема 5. Синтез пиразола 8.

Таким образом, нами впервые систематически было изучено взаимодействие  $\alpha$ -бромацетофенонов с тиогидразидами оксаминовых кислот. Найдено, что в зависимости от присутствующих в реакционной среде кислот и оснований, реакция может приводить к 1,3,4тиадиазинам и пиразолам. Отработаны условия направленного синтеза 5-арил-2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов, продуктов циклизации  $\alpha$ -бромзамещенных ГТОК.

## III.3. Синтез функционализированных 3,4-дикарбонилпиразолов

Пиразол и его производные составляют один из важнейших классов пятичленных *N*-гетероциклов, обладающий широким спектром биологической активности. В частности, 3-карбонилзамещенные пиразолы применяются в клинической практике как средства для эректильной дисфункции (Рисунок 3). похудения И для лечения Кроме того, 3,4-дикарбонилпиразолы продемонстрировали перспективность свою в качестве противораковых [278], антибактериальных [279, 280], противогрибковых агентов [281], а также лигандов для различных рецепторов [282, 283].



Рисунок 3. Лекарственные средства на основе карбонилзамещенынх пиразолов.

Несмотря на то, что 3,4-дикарбонилпиразолы обладают большим потенциалом применения, методы их синтеза ограничены. Анализ литературы показал, что они могут быть сведены к трем базовым подходам, а именно: 1,3-диполярному циклоприсоединению функционализированных диазасоединений к карбонилзамещенным ацетиленам [284], перезамыкание диоксодигидрофуранового цикла под действием функционализированных иминов [285, 286] и конденсация ненасыщенных трикарбонильных соединений с замещенными гидразинами [287]. Существенными ограничениями этих подходов является узкий круг активных субстратов, а также использование взрывоопасных и токсичных реагентов. В связи с этим разработка новых методов синтеза 3,4-дикарбонилпиразолов представляет значительный интерес.

Отталкиваясь от обнаруженной способности 3-карбоксамидзамещенных 1,3,4тиадиазинов перегруппировываться в пиразолы под действием кислот (Глава III.2), мы предположили, что их 3,5-дикарбонилзамещенные аналоги **IVb** в кислых условиях также будут перегруппировываться, приводя к 3,4-дикарбонилзамещенным пиразолам **V** (Схема 6). Тиадиазины **IVb** в свою очередь являются продуктами циклизации  $\alpha$ -галоген-ГТОК **IIIb**, доступных из тиогидразидов оксаминовых кислот **II** и  $\alpha$ -галоген-1,3-дикарбонильных соединений **Ib**.

61



Схема 6. Ретросинтетический анализ 3,4-дикарбонил-пиразолов.

Первичные эксперименты – реакции, проведенные между тиогидразидом **3b** и  $\alpha$ -галогензамещенными 3-оксобутаноатами, подтвердили это предположение (Схема 7). Было найдено, что хлор-, бром- и йодпроизводные ацетоуксусного эфира (АУЭ) **9a-с** легко вступают в реакцию с **3b** при нагревании до 40 °C в этаноле в присутствии 10 мол.% TsOH с образованием 3-карбоксамид-4-карбонилпиразола **10a**. Выходы составили 78%, 65% и 83%, соответственно. Полная конверсия **10a** достигалась за 3 часа. Реакция сопровождалась экструзией молекулярной серы, образование которой было зафиксировано с использованием масс-спектрометрии (в масс-спектрах реакционных смесей фиксировался молекулярный ион 256 m/z с фрагментацией, отвечающей S<sub>8</sub>).



Схема 7. Синтез пиразола 10а из тиогидразида 3b и α-галогензамещенных производных ацетоуксусного эфира 9а-с.

Очевидным недостатком данной реакции была труднодоступность α-галогенпроизводных 1,3-дикарбонильных соединений 9, полученных галогенированием АУЭ (11а) *N*-галогенсукцинимидами (см. Экспериментальную часть). Синтез 9а-с был сложно контролируемым и сопровождался образованием трудноразделимых продуктов полигалогенирования. В связи с чем нами был предложен альтернативный *one-pot* вариант данной гетероциклизации, включающий *in situ* галогенирование ГТОК, генерируемых из 1,3-дикарбонильных соединений.

При проведении реакции между АУЭ (11а) и тиогидразидом 3b в присутствии галогенирующих агентов пиразол 10а был выделен в качестве основного продукта (Таблица 4). Оптимальная методика включала выдерживание тиогидразида 3b с АУЭ (11a) в этаноле при комнатной температуре в течение 1 часа до полного образования промежуточного тиогидразона, и последующее добавление к нему галогенирующего агента с изменением температурного режима реакции. Первоначально было показано, что проведение реакции с I<sub>2</sub> в этаноле при комнатной температуре приводит к продукту 10а с выходом 93% за 76 часов (Таблица 4, строка 1). Использование каталитических количеств TsOH позволило сократить время реакции до 48 часов, а увеличение температуры реакции до 40 °C до 3 часов при сохранении высокого выхода продукта 10а (Таблица 4, строки 2, 7). Смена растворителя (CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeCN, 1,4-диоксан) и дополнительное увеличение температуры реакции приводили к резкому снижению выхода продукта 10а вплоть до полного нивелирования процесса (Таблица 4, строки 3, 4, 5, 6, 8, 9). Бромирующие агенты оказались менее эффективными по сравнению с I<sub>2</sub>; максимальный выход 10а в серии экспериментов составил 67% при использовании NBS (*N*-бромсукценимид). На основании полученных результатов оптимальным было выбрано проведение реакции в этаноле при 40 °C с добавлением каталитических количеств TsOH, обеспечивавшее лучшее соотношение времени реакции и выхода продукта.

MeC			+ 0 0 OEt 11a	Галогенирующи Добавк Растворитель, Т	ий агент :а <sup>о</sup> С, 2-76 ч	Eto NH N H 10a OMe
Nº	[Hal], 1 экв.	Добавка, 10 мол.%	Растворитель	T, ⁰C	t, ч	Выход <b>10а</b> , %
1	<b>I</b> 2	-	EtOH	25	76	93
2	<b>I</b> <sub>2</sub>	TsOH	EtOH	25	48	92
3	<b>I</b> 2	TsOH	CHCl₃	25	48	13⁵
4	<b>I</b> 2	TsOH	$CH_2Cl_2$	25	48	12 <sup>в</sup>
5	<b>I</b> 2	TsOH	MeCN	25	48	<b>18</b> <sup>в</sup>
6	<b>I</b> <sub>2</sub>	TsOH	диоксан	25	48	<b>16</b> <sup>в</sup>
7	l <sub>2</sub>	TsOH	EtOH	40	3	83
8	<b>I</b> 2	TsOH	EtOH	78	2	-
9	<b>I</b> <sub>2</sub>	TsOH	EGME	120	2	-
10	Br <sub>2</sub>	TsOH	EtOH	25	48	54
11	Br <sub>2</sub>	TsOH	EtOH	40	6	39
12	NBS	TsOH	EtOH	25	48	67 <sup>в</sup>

Таблица 4. Оптимизация условий реакции.<sup>а,б</sup>

<sup>а</sup> Условия реакции: тиогидразид **3b** (100 мг, 0.44 ммоль), АУЭ (**11a**) (75 мг, 0.58 ммоль) в 3 мл соответствующего растворителя. <sup>6</sup> Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии. <sup>в</sup> Выход определен методом <sup>1</sup>Н ЯМР с использованием CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> в качестве внутреннего стандарта.

Отработанная была распространена на широкие серии методика 1,3-дикарбонильных соединений и тиогидразидов оксаминовых кислот (Таблицы 5, 6). Изучение в реакции с АУЭ (11а) функционализированных тиогидразидов 3 показало, что гетероциклизация носит общий характер для тиогидразидов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в ароматическом фрагменте амидного остатка (Таблица 5). Пиразолы 10а-і, содержащие MeO-, Me-, Et-, Cl-, Br-, CF<sub>3</sub>-, NO<sub>2</sub>-функциональные группы были получены приемущественно с выходами 76-96%. Незначительное снижение выхода, связанное с осмолением реакционной смеси, наблюдалось лишь для пиразола 10f, полученного 2-гидразинил-*N*-(2-фторофенил)-2-тиоксоацетамида **3i**. Кроме ИЗ того. фенил-И нафтиламинкарбоксамидзамещенные пиразолы 10j, k были синтезированы с выходами 89% и 95%. соответственно. Из тиогидразидов 3r, S. содержащих *N*-бензил-И *N*-фенилэтилкарбоксамидные заместители, с выходами 70% и 71% были получены пиразолы 101, т. Гетероциклические производные 30, р оказались эффективными реагентам; пиридин и бензотиазол замещенные пиразолы 10n, о были выделены с выходами 58% и 45%,

соответственно. Также было показано, что не только арил-, но и алкил-замещенные тиогидразиды могут быть вовлечены в гетероциклизацию. Из тиогидразида **3t** с выходом 25% был получен пиразол **10p**, содержащий остаток природной аминоксилоты - лейцина.

**Таблица 5.** Синтез 3,4-дикарбонилпиразолов. Варьирование тиогидразидов оксаминовых кислот.<sup>а,б</sup>



<sup>а</sup> Условия реакции: тиогидразид **3** (1 ммоль), АУЭ (**11а**) (170 мг, 1.3 ммоль) в 5 мл этанола при 40 °С в течение 3 часов. <sup>6</sup> Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

Варьирование 1,3-дикарбонильных соединений показало, что реакция носит общий характер для эфиров ацетоуксусной кислоты и функционализированных 1,3-дикетонов (Таблица 6). Из этилового и децилового эфиров ацетоуксусной кислоты **11а,b** с выходами 93% и 46% были получены пиразолы **10а,q**. Вовлечение в реакцию ацетилацетона **11с** позволило получить пиразол **10г**, содержащий одновременно кето- и карбоксамидную-группы, с выходом

34%. Кроме того, было найдено, что разработанная гетероциклизация позволяет получать 5алкил-, 5-бензил-И 5-арилзамещенные пиразолы. Использование реакции В функционализированных этиловых эфиров 3-оксо-бутановой кислоты 11d-f, содержащих, фенильный, 4-метоксифенильный и нафталиновый заместители, привело к пиразолам 10s-u. Выходы составили 45-87%. Из метилового эфира 3-(4-метоксифенил)-3-оксо-пропановой кислоты 11g был получен 5-(4'-метоксифенил)замещенный пиразол 10v, выход которого составил 50%. Примечательно, что метод может быть использован для получения пиразола - продукт трикарбонильных производных **10**w был получен эфира ИЗ ацетондикарбоновой кислоты 11h с выходом 82%.

Таблица 6. Синтез 3,4-дикарбонилпиразолов. Варьирование 1,3-дикарбонильных соединений.<sup>а,б</sup>



<sup>а</sup> Условия реакции: тиогидразид **3b** (225 мг, 1 ммоль), 1,3-дикарбонильное соединение **11** (1.3 ммоль) в 5 мл этанола. <sup>6</sup> Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии. <sup>в</sup> Получен по модифицированной методике из 3-бромопентан-2,4-диона.

Все вышеописанные реакции проводили с использованием 1 ммоль тиогидразидов оксаминовых кислот, однако они легко могут быть масштабированы на граммовые количества. Так, пиразолы **10a** и **10w** были получены с выходами 83% (1.1 г) и 80% (668 мг) из 5.7 ммоль (1 г) и 2.2 ммоль (500 мг) тиогидразида **3a**, соответственно.

Практическая значимость метода была продемонстрирована его использованием для модификации мужского полового гормона - тестостерона 12. Переэтерификацией по 17-ОН группе 12 было получено производное 13, которое гладко вступало в гетероциклизацию с тиогидразидом 3g в отработанных условиях с образованием стероидного пиразола 14. Продукт был выделен с выходом 80% (Схема 8). Для достижения полной конверсии время реакции увеличили до 8 часов относительно общей методики. Соединение 14 было охарактеризовано совокупностью физико-химических методов анализа (<sup>1</sup>Н ЯМР, <sup>13</sup>С ЯМР, двумерная спектроскопия COSY, HMBS, HSQC, ИК и масс-спектроскопия высокого разрешения, см. Приложение).



Схема 8. Синтез стероидного пиразола 14.

Анализ спектров <sup>1</sup>Н ЯМР серии 3,4-дикарбонилпиразолов **10** показал, что соединения **10** с, **l**, **m**, **q**, **u** существуют в растворе в виде смеси изомеров, обусловленных миграцией протона между атомами азота пиразольного цикла.

Рентгеноструктурный анализ, проведенный для серии полученных пиразолов, позволил выявить некоторые закономерности их кристаллизации. На рисунке 4 приведены наиболее представительные примеры. Было найдено, что заместитель в пятом положении определяет форму упаковки молекул в кристалле. Так, 5-метилзамещенный пиразол **10c** образует цепочки (Рисунок 4А), в то время как пиразол **10u**, содержащий в 5-положении объемную нафтилметиленовую группу, склонен к образованию димеров (Рисунок 4Б). В обоих случаях ключевыми межмолекулярными взаимодействиями являлись водородные связи между *NH*-группой пиразольного цикла и C=O-группой амидного остатка. Кроме того, для соединений

**10с, и** фиксировалось образование внутримолекулярных водородных связей между амидными *NH*-группами и *C*=*O*-группами карбоксиэтильных заместителей.



**Рисунок 4.** Общий вид рентгеновской структуры соединениий **10с, и** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

Синтезированные 3,4-дикарбонилпиразолы представляют интерес не только как потенциальной биологической активностью, вещества с но И как синтетические предшественники сложных аннелированных гетероциклов. В связи с чем была проведена оценка их реакционной способности с использованием 10a и 10w в качестве модельных соединений (Схема 9). Было найдено, что 3-карбоксиэтильная группа пиразола 10а в мягких условиях подвергается омылению - соответствующая кислота 15 была выделена с Активация кислотного остатка в 15 количественным выходом. с помощью CDI (карбонилдиимидазол) и последующим добавлением н-бутиламина позволила получить 3,4дикарбоксамидпиразол 16 с выходом 15%. Проведение аналогичной реакции в отсутствии внешнего *N*-нуклеофила привело к внутримолекулярной циклизации в 3-метилпирроло[3,4с]пиразол-4,6(2H,5H)-дион 17. Однако выход продукта 17 не превысил 15%, в связи с чем его синтез был дополнительно реализован из хлорангидрида 18, полученного из кислоты 15 и без 18 введенного вылеления в следующую сталию. Выдерживание в гексаметилфосфортриамиде (НМРТА) при 180 °С позволило получить 17 с выходом 25% на две стадии.

Кипячение пиразола **10w**, содержащего два CO<sub>2</sub>Et-заместителя, в *n*-ксилоле в присутствии бутиламина, с последующей обработкой промежуточного дикарбоксамидзамещенного пиразола **19** метилатом натрия в метаноле оказалось эффективным в синтезе 4,6-диоксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамида **20** (Схема 9). Выход продукта на последней стадии составил 87%.



Схема 9. Трансформации 3,4-дикарбонилпиразолов.

На основании литературных [288] и экспериментальных данных может быть предложен следующий механизм гетероциклизации тиогидраздов оксаминовых кислот с 1,3-дикарбонильными соединениями в пиразолы, протекающей в присутствии галогенирующих агентов (Схема 10):



Схема 10. Предполагаемый механизм реакции.

На первой стадии тиогидразид **3** вступает в конденсацию с дикарбонильным соединением **11** с образованием гидразона **A**, который затем легко галогенируется по метиленовому фрагменту с образованием интермедиата **B**. α-Галогензамещенный гидразон **B** подвергается внутримолекулярной нуклеофильной циклизации в тиадиазин **C**, который в результате каскада превращений перегруппировывается в аннелированный тииран **E**. Финальная окислительная ароматизация **E** сопровождается экструзией серы и образованием пиразола **10**, который может существовать в виде двух изомерных форм благодаря подвижности протона *NH*-группы.

В литературе известны примеры рециклизации тиадиазинов в пиразолы, однако они, как правило, требуют высоких температур и эквимолярного количества сильных кислот или их ангидридов [269, 276]. Уникальность разработанной реакции связана с тем, что она протекает в мягких условиях и требует лишь каталитического количества TsOH. Мы полагаем, что такая высокая реакционная способность 1,3,4-тиадиазинового цикла связана с его дестабилизацией за счет одновременного введения в 2- и 6-положения системы электроноакцепторных заместителей.

В пользу предполагаемого механизма говорит тот факт, что *а*-хлорзамещенный гидразон **21,** полученный конденсацией **3b** с **9c**, претерпевает циклизацию в пиразол **10a** (Схема 11), а также то, что в реакциях методом масс-спектрометрии была обнаружена молекулярная сера, количественное образование которой было подтверждено ее выделением колоночной хроматографией.



Схема 11. Оценка реакционной способности α-хлорзамещенного гидразона 21.

Таким образом, в рамках второго этапа выполнения диссертационной работы нами был предложен новый метод синтеза 3,4-дикарбонилпиразолов, основанный на внутримолекулярной циклизации α-галогензамещенных ГТОК. Разработанная трёхкомпонентная *one-pot* методика позволяет получать высокофункционализированные пиразолы из 1,3-дикарбонильных соединений, тиогидразидов оксаминовых кислот и

галогенирующих агентов. Среди достоинств метода можно отметить широкий круг активных субстратов, простоту исполнения эксперимента, близкие к количественным выходы целевых продуктов, а также эффективность разработанной методики для модификации природных соединений.

## III.4. Синтез функционализированных 3-карбоксамидпиридазинов

### III.4.1. Разработка методики синтеза

На следующем этапе работы представляло интерес изучение реакционной способности  $\beta$ -галогензамещенных  $\alpha$ , $\beta$ -непредельных ГТОК (Рисунок 5). Большой синтетический потенциал этих соединений определяется уникальным сочетанием в них гидразоновой связи и тионной группы наряду с винилгалогенидным центром. Подобная комбинация функциональных фрагментов в одной молекуле делает возможным не только непосредственное взаимодействие с электрофилами и нуклеофилами, но и перециклические трансформации с участием гетеродиеновой системы, а также окислительные и радикальные циклизации.



Рисунок 5. β-Галогензамещенные *α*, β-непредельные гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот.

Ретросинтетический анализ целевых структур IIIс показал, что 3-*H*- $\beta$ -галогензамещенные  $\alpha$ , $\beta$ -непредельные гидразоны могут рассматриваться как продукты конденсации тиогидразидов оксаминовых II кислот с  $\beta$ -хлорвинилальдегидами Ic, которые в свою очередь доступны из енолизуемых кетонов VI по реакции Вильсмейера-Хаака (Рисунок 6).



**Рисунок 6.** Ретросинтетический анализ *β*-галогензамещенных *α*,*β*-непредельных гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот.

В первичного эксперимента (Схема 12) было найдено, ходе что β-хлорформилэтилен 23a, полученный из кетона 22a обработкой реактивом Вильсмеера-Хаака (реакция 1), в условиях кислого катализа вступает в реакцию с тиогидразидом 3b с образованием гидразона 25. Последний при кипячении в этаноле претерпевает циклизацию в 3-карбоксамид пиридазин 24а (реакция 2). Важно отметить, что, хотя реакции гетероциклизации *N*-тиоацилгидразонов изучаются уже давно и плодотворно, примеры их трансформаций, приводящих к шестичленным азагетероциклам, представлены лишь синтезом тиадиазинов [216]. Синтез пиридазинов из тиогидразонов раннее в литературе описан не был.



Схема 12. Первичный эксперимент.

Оптимизация обнаруженной гетероциклизации была проведена независимо для кетонов ациклического и циклического строения в связи с существенной разностью в их реакционной способности (Таблица 7). С использованием модельных  $\beta$ -хлорформилэтилена **23a** и тиогидразида **3b** было показано, что реакция не чувствительна к природе растворителя. При комнатной температуре гетероциклизация одинаково эффективно протекала как в полярных [CH<sub>3</sub>CN, EtOH, 2-метоксиэтанол (EGME)], так и неполярных растворителях (толуол, CHCl<sub>3</sub>) (Таблица 7, строки 1-5). Выходы продукта **24a** варьировались в диапазоне 49-83%; полная конверсия **3b** достигалась за 18 часов.

Проведение реакции при повышенных температурах (Таблица 7, строки 6,7) позволило существенно сократить время реакции (до 1 часа в кипящем EtOH и 5 минут в кипящем EGME) при сохранении высоких выходов продукта. Однако в случае 2-хлорциклогептен-1-карбальдегида **23b** было показано, что максимальный выход продукта **24b**, составивший 52%, достигается при длительном выдерживании реакционной смеси при комнатной температуре (Таблица 7, строка 8).
	H <sub>2</sub> N <sup>N</sup> S 3b	$\bigcup_{\substack{N \\ H}}^{O} R_3 + \bigcup_{\substack{R^1 \\ R^2}}^{CI}$	СНО То R <sup>2</sup> раство Т <sup>о</sup> С, 5 г За-с	ОН ол. % оритель мин-18 ч	$\begin{array}{c} R^2 \\ \swarrow \\ N-N \\ O \end{array} \begin{array}{c} R^1 \\ HN-R_3 \\ O \\ O \end{array}$	
		-			24а-с	
Nº	β-Хлорформил- этилен	R <sup>3</sup>	Растворитель	T, ⁰C	Время реакции	Выход продукта, <sup>6</sup> %
1			Толуол	25	18 ч	80
2			CHCl₃	25	18 ч	54
3		• OMe	CH₃CN	25	18 ч	74
4	Mế Pr 23a	S	EtOH	25	18 ч	49
5	200	~~ ~~	EGME	25	18 ч	83
6			EtOH	78	1ч	80
7			EGME	124	5 мин	84
8	сі сно		EtOH	25	18 ч	52
9		OMe	EtOH	78	1ч	31
10	23b	<i>//</i>	EGME	124	5 мин	20
11	CI CHO	CI	EtOH	25	18 ч	0в
12	23c		EtOH	78	5 мин	49

Таблица 7. Оптимизация условий реакции<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Условия реакции: β-хлорформилэтилен **22** (0.22 ммоль), тиогидразид оксаминовой кислоты **3b** (0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в 2.5 мл растворителя. <sup>6</sup> Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии. <sup>в</sup> Промежуточный тиогидразон был плохо растворим в этаноле при комнатной температуре.

Увеличение температуры реакции приводило к снижению выхода **24b** вплоть до 20% на фоне значительного осмоления реакционной смеси (Таблица 7, строки 9,10). Кроме того, было найдено, что реакция между 2-хлорциклопентен-1-карбальдегидом **23c** и тиогидразидом **3b** в этаноле при комнатной температуре к целевому пиридазину **24c** не приводит (Таблица 7, строка 11). Реакция останавливалась на стадии образования промежуточного тиогидразона, который выпадал в осадок. Проведение реакции в кипящем этаноле позволило получить пиридазин **24c** с выходом **49%** за 5 минут. По совокупности результатов были предложены три методики, которые могут быть использованы в зависимости от стабильности или растворимости исходных и промежуточных соединений. А именно, кратковременное кипячение в 2-метоксиэтаноле (методика А) или этаноле (методика Б) эффективное для стабильных и плохо растворимых соединений, либо продолжительное выдерживание в этаноле при комнатной температуре (методика В), подходящее для лабильных субстратов.

Изучение границ применимости методологии синтеза 3-карбоксамидпиридазинов из енолизируемых карбонильных соединений показало, что она носит общий характер для

различных алкилкетонов и арилзамещенных тиогидразидов оксаминовых кислот (Таблица 8). Симметрично и несимметрично замещенные диалкилкетоны 22 были введены в реакцию с реагентом Вильсмеера-Хаака, а затем с тиогидразидом 3b, в результате чего пиридазины 24a, е, f были получены с высокими выходами (84-89%). Исключение составил пиридазин 24d, выход которого не превысил 61%, в связи с низкой температурой кипения промежуточного β-хлорвинилальдегида **23d**. В случае циклических кетонов наблюдалось незначительное снижение выходов пиридазинов 24b, c, g, h, i (49-81%), связанное с лабильностью соответствующих β-хлорвинилальдегидов. Отдельно следует отметить, что помимо алифатических кетонов в реакцию были введены производные тетрагидропиранона 23 и тетрагидропиридина 23k, в результате чего продукты 24j и 24k были получены с выходами 57% и 66%, соответственно. Кроме того, из пропиофенона 231 в две стадии с выходом 26% был получен 4-фенил-3-карбоксамидпиридазин 241.



Таблица 8. Границы применимости метода. Варьирование кетонов.

<sup>а</sup> Условия реакций: (**A**) *β*-хлорвинилальдегид **23** (0.22 ммоль), тиогидразид **3b** (50 мг, 0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в EGME (2.5 мл) при 120 °С в течение 5-10 мин; (**b**): *β*-хлорвинил альдегид **23** (0.22 ммоль), тиогидразид **3b** (50 мг, 0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в этаноле (2.5 мл) при кипячении в течение 5 мин - 2 ч; (**B**) *β*-хлорвинил альдегид **23b** (0.22 ммоль), тиогидразид **3b** (50 мг, 0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в этаноле (2.5 мл) при кипячении в течение 5 мин - 2 ч; (**B**) *β*-хлорвинил альдегид **23b** (0.22 ммоль), тиогидразид **3b** (50 мг, 0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в этаноле (2.5 мл) при комнатной температуре в течение ночи. <sup>6</sup> Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии. <sup>в</sup> Выходы указаны для второй стадии гетероциклизации.

Изучение возможности использования ароматических кетонов показало, что в оптимизированных условиях  $\beta$ -хлорвинилальдегиды, полученные из ацетофенонов, к целевым арилзамещенным пиридазинам не приводят [Схема 14, показано на примере 1-(4фторфенил)этанона **23m**]. На фоне полной конверсии **23m** наблюдалось образование лишь сложной смеси олигомеров. Варьирование функционализированных винилальдегидов позволило преодолеть это ограничение метода. Замещение хлора в  $\beta$ -хлорвинилальдегиде **23m**  на метокси-группу с последующей конденсаций с тиогидразидом **3b** привело к 3-карбоксамид-4-(4'-фторфенил)-пиридазину **24m** с выходом 32%.



Схема 13. Синтез 3-карбоксамид-4-арилпиридазина 24т.

Варьирование тиогидразидной компоненты реакции показало, что тиогидразиды оксаминовых кислот **3j, c, m, r** как с электронодонорными (*OMe, Me*), так и с электроноакцепторными (*CF<sub>3</sub>, Cl*) заместителями в *орто-, мета-* и *пара-*положениях арильного остатка амидного фрагмента вступают в гетероциклизацию с  $\beta$ -хлорформилэтиленами с образованием пиридазинов **24n-s** (Таблица 9). При этом выходы целевых продуктов от природы заместителей в тиогидразидах существенно не зависели. Кроме того, продукт **24s** с бензиламидным заместителем был получен с выходом 84%.





<sup>а</sup> Условия реакции: *β*-хлорвинилальдегид **23** (0.22 ммоль), тиогидразид **3** (0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в EGME (2.5 мл) при 125 °C в течение 5-10 мин. <sup>6</sup> Выход определен после выделения методом колоночной хроматографии.<sup>8</sup> Выходы указаны для второй стадии гетероциклизации.

Образование 3-карбоксамидпиридазинов в обнаруженной гетероциклизации было однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа на примере соединения **24d** (Рисунок 7).



Рисунок 7. Общий вид рентгеновской структуры соединения 24d с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

Структуры пиридазинов 24k, i, n, o, p дополнительно были подтверждены методом ЯМР <sup>1</sup>Н-спектроскопии с привлечением двумерных методик <sup>1</sup>Н/<sup>13</sup>С-спектров HSQC и HMBC (см. Приложение).

#### III.4.2. Изучение механизма гетероциклизации

Изучение закономерностей протекания гетероциклизации было проведено на модельных субстратах - циклогексен  $\beta$ -хлорвинилальдегиде **23g** и тиогидразиде **3b**. Было показано, что пиридазин **24g** является основным продуктом их конденсации независимо от природы растворителя (Таблица 10). В неполярных и полярных, апротонных и протонных растворителях, таких как октан, CHCl<sub>3</sub>, EtOH и ДМСО выходы **24g** составили 35-76% (Таблица 10, строки 1-4). Результат реакции также не зависел от облучения светом, присутствия в реакционной среде кислорода воздуха и радикального перехватчика ТЕМРО (Таблица 10, строки 5-8), что позволило исключить окислительный и радикальный механизмы гетероциклизации.

Кроме того, было найдено, что образование пиридазина **24g** сопровождается экструзией молекулярной серы. В масс-спектрах реакционных смесей наряду с пиком молекулярного иона продукта **24g** (285 m/z) фиксировался пик 256 m/z и фрагментация, отвечающие S<sub>8</sub>. Количественное образование молекулярной серы в реакции было доказано ее выделением методом колоночной хроматографии.

Материальный баланс реакции с учетом экструзии 1/8 S<sub>8</sub> предполагает образование HCl в качестве еще одного из продуктов реакции. Мониторинг изменения pH водных экстрактов модельной реакции подтвердил это предположение. Было найдено, что pH снижается до сильнокислого (вплоть до 2.1) по мере протекания гетероциклизации.

	$HO + H_2N + H_2N + H_3N + H_$	OMe	ТsOH 10 мол % растворитель Т °C, t ч	O N O Me O Me
Nº	Растворитель	T, °C	Время реакции, ч	24g Выход <b>24g</b> , %
1	октан	125	1.0	35*
2	CHCI <sub>3</sub>	61	3.0	70
3	EtOH	78	0.5	76
4	ДМСО	60	4.0	57
5⁵	EtOH	78	0.5	68
6 <sup>r</sup>	EtOH	78	0.5	51
<b>7</b> <sup>д</sup>	EtOH	25	48	57
8 <sup>e</sup>	CHCI <sub>3</sub>	61	3.0	64

Таблица 10. Общие закономерности циклизации в 3-карбоксамидпиридазины.<sup>а,б</sup>

<sup>а</sup> Условия реакции: β-хлорциклогексенкарбальдегид **23g** (50 мг, 0.34 ммоль), тиогидразид оксаминовой килоты **3b** (60 мг, 0.27 ммоль) и TsOH (5 мг, 10 мол.%) в соответствующем растворителе (1.0 мл). <sup>6</sup> Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии. <sup>в</sup> Реакция проводилась в атмосфере аргона. <sup>г</sup> Реакция проводилась в присутствии 1 экв. ТЕМРО. <sup>д</sup> Реакция проводилась в темноте. <sup>е</sup> Реакция проводилась при облучении ртутной лампой (200–600 нм). <sup>ж</sup> Снижение выхода продукта **24g** в октане связано с низкой растворимостью промежуточного гидразона.

Анализ литературных данных показал, что образование гетероциклов в результате экструзии молекулярной серы - редко встречающийся процесс [277, 289]. Несмотря на это, одновременное элиминирование молекулярной серы и HHal, в том числе и из галогензамещенных тиогидразонов, приводящее к образованию *N*-гетероциклов уже было описано в работах Фодора, Харпа, Трайнелиса, Брандта и Гринлиса. [290-294]. Они предполагают два принципиально разных пути образования HHal и S в качестве продуктов реакции: 1) через последовательное элимирование или 2) в результате одностадийного элиминирования HSHal, который разлагается в условиях реакции [295-297].

Последующее изучение закономерностей модельной реакции показало, что она может быть остановлена на стадии образования  $\beta$ -галогензамещенного  $\alpha$ , $\beta$ -непредельного гидразона **27**. Кратковременное выдерживание (15 мин) смеси альдегида **23g** с тиогидразидом **3b** при комнатной температуре в этаноле в присутствии 10 мол.% TsOH позволило получить **27** с количественным выходом (Схема 15).



Схема 14. Синтез модельного тиогидразона 27.

Тиогидразон 27 оказался стабильным при хранении в твердом виде при +4 °C в течение нескольких недель и использовался в последующих экспериментах без дополнительной очистки. Важно отметить, что продукты нуклеофильного присоединения тиогидразида 3b к двойной связи β-хлорвинилальдегида 23g не были зафиксированы, что согласуется с низкой реакционной способностью хлорвинильного центра В реакциях нуклеофильного присоединения.

Изучение структуры тиогидразона 27 в растворах показало, что он может претерпевать сложные изомеризационные превращения. Наличие в его структуре C=S группы делает возможным существование для него трех резонансных структур: тиона, тиола и тиадиазолина [298], генерируемого в результате нуклеофильной внутримолекулярной циклизации тиола (Рисунок 8, строка а). Связь C=C-Cl в тиогидразоне 27 имеет фиксированную Z-конфигурацию, однако тион-тиольная таутомерия и инверсия атома азота имина делают возможным Z/E изомеризацию связей N=C-H и N=C-SH (Рисунок 8, строка б).





**Рисунок 8.** Изомеризация  $\beta$ -хлорвинил тиогидразона 27.

Анализ спектров ЯМР гидразона 27 показал, что в ДМСО-d<sub>6</sub> через 30 минут после растворения для него могут быть зафиксированы три изомера: E-27-тион и Z-27-тион и 27тиадиазолин (Рисунок 9). В спектрах <sup>1</sup>Н ЯМР им соответствуют два сигнала тиоамидных *NH*-групп при δ 13.69 и 13.48 м.д., а также три сигнала амидных *NH*-групп при δ 10.29, 10.25, и 9.95 м.д. С помощью двумерных спектров ЯМР было показано, что синглет при 6.58 м.д., отвечающий СН-группе 27-тиадиазолина, коррелирует с сигналом NH-группы при 8 8.76 м.д. (см. Приложение). Е-27-Тион и 27-тиадиазолин преобладали в смеси, в то время как Z-27-тион был минорным изомером.



**Рисунок 9.** Информативная часть <sup>1</sup>Н ЯМР спектра тиогидразона **27** в ДМСО-d<sub>6</sub> при 298К через 30 минут после растворения.

Изучение спектров тиогидразона 27 в CDCl<sub>3</sub> показало, что только *E*-27-тион может быть однозначно зафиксирован (Рисунок 10). В спектре <sup>1</sup>Н ЯМР наблюдались характеристичные сигналы при δ 12.21, 10.07 и 8.68 м.д., соответствующие тиоамидной *NH*-группе, амидной *NH*-группе и *CH*-группе имина *E*-27-тиона.



**Рисунок 10.** Информативная часть <sup>1</sup>Н ЯМР спектра тиогидразона **27** в CDCl<sub>3</sub> при 298К через 30 минут после растворения.

Наиболее вероятно, что наблюдаемый эффект растворителя на изомерный состав гидразона 27 связан с тем, что в полярных растворителях, таких как ДМСО, облегчается внутримолекулярная циклизация *E*-27-тиона в 27-тиадиазолин [265]. Последний может легко раскрываться с образованием *Z*-27-тиона, доступного также из *E*-27-тиона в результате инверсии атома азота или вращения вокруг иминиевой связи [299]. Другие возможные изомеры тиогидразона 27, в первую очередь *Z/E*- 27-тиолы (Рисунок 11), зафиксировать методом ЯМР спектроскопии не удалось, что позволяет говорить о них как о короткоживущих интермедиатах. DFT расчеты, проведенные для всех возможных изомеров тиогидразона 27, согласуются с этим предположением и экспериментальными результатами (см. Приложение).

На основании литературных данных, ЯМР исследований и DFT расчетов была предложена следующая обобщенная схема изомеризационного равновесия гидаразона 27 (Рисунок 11):



Рисунок 11. Схема изомеризационного равновсия гидаразона 27.

На первом этапе *E*-27-тион изомеризуется в циклическую 27-тиадиазолиновую форму в результате внутримолекулярной атаки *S*-нуклеофила по *C*=*N* связи. [300] Этот процесс обратим и ускоряется в полярных растворителях, например, в ДМСО. В присутствии кислот (HCl, TsOH) и воды, *E*-27-тион также может переходить в *Z*-27-тион в результате кислотно-катализируемой *Z*/*E*-изомеризации иминов. Таутомерия в *E*- и *Z*-27-тионах может приводить к *E*,*E*-, *E*,*Z*-, *Z*,*E*-27-тиолам. Ключевым элементом равновесия является 27-тиадиазолин, который может раскрываться, давая все изомерные 27-тионы и 27-тиолы.

Установив особенности изомерии β-хлорзамещенных α,β-непредельных гидразонов, далее мы сфокусировали наши усилия на изучении стадии гетероциклизации в пиридазины.

Нами были реализованы <sup>1</sup>Н ЯМР, рН, ИК и УФ-мониторинги растворов тиогидразона **27** в ДМСО и CHCl<sub>3</sub>. ИК- и УФ-методики оказались малоинформативными (см. Приложение), однако ЯМР спектроскопия позволила установить ряд важных закономерностей реакции.

<sup>1</sup>Н ЯМР-мониторинги проводились в разбавленных растворах (0.2 М) в ЯМР ампулах. Изучение образца раствора тиогидразона **27** в ДМСО- $d_6$  при комнатной температуре показало, что он самопроизвольно претерпевает циклизацию в пиридазин **24g** (Рисунок 12). Полная конверсия всех изомеров **27** была достигнута за 48 часов. <sup>1</sup>Н ЯМР спектры образца записывались с временными интервалами в 5 мин – 1 ч по мере протекания реакции. Через 5 минут после растворения тиогидразона **27** в ДМСО- $d_6$  в спектре фиксировались сигналы отвечающие **27**-тиадиазолину и *E*-**27**-тиону в соотношении 2.1 : 1. Через 30 минут в образце детектировались **27**-тиадиазолин, *E*-**27**-тион и *Z*-**27**-тион в соотношении 12.6 : 6 : 1. Начало образования пиридазина **24g** однозначно было зафиксировано лишь через 3 часа после начала реакции, когда соотношение **27**-тиадиазолин/*E*-**27**-тион/*Z*-**27**-тион составило 4.8 : 2.3 : 1. По мере протекания реакции избыток **27**-тиадиазолина относительно *E*-**27**-тиона увеличивался с 2.1 до 4.1. В то время как количество *Z*-**27**-тиона сначала увеличилось почти в 4.5 раза за 5 часов с момента начала ЯМР-мониторинга, а затем начало падать вплоть до полного исчезновения через 43 часа.



Рисунок 12. <sup>1</sup>Н ЯМР-мониторинг образца раствора тиогидразида 27 в ДМСО-d<sub>6</sub> при 298 К.

В отличие от эксперимента в ДМСО- $d_6$ , <sup>1</sup>Н ЯМР-мониторинг раствора тиогидразона **27** в CDCl<sub>3</sub> показал, что в течение трёх часов в спектре не наблюдается никаких существенных изменений (Рисунок 13). Фиксировался только *E*-**27**-тион в постоянной концентрации. В последующие два часа наблюдалось уширение сигналов, сопровождавшееся уменьшением количества *E*-**27**-тиона в растворе, что, наиболее вероятно, связанно с установлением изомеризацинного равновесия. Начало образования пиридазина **24g** однозначно было зафиксировано лишь через пять часов после начала эксперимента, и скорость его накопления увеличивалась в первые часы протекания гетероциклизации. Полная конверсия гидразона **27** в пиридазин **24g** была достигнута за 33 часа.



Рисунок 13. <sup>1</sup>Н ЯМР-мониторинг образца раствора тиогидразида 27 в CDCl<sub>3</sub> при 298 К.

Обнаруженный экспериментально индукционный период наряду с увеличением скорости реакции по мере её протекания однозначно указывают на автокаталитический характер реакции. Предположительно, соляная кислота, выделяющаяся в гетероциклизации, играет роль катализатора, влияющего на установление изомеризационного равновесия и стадию циклизации. Это согласуется с тем фактом, что добавление к раствору тиогидразона 27 каталитических количеств кислот, TsOH или HCl, приводило к нивелированию инкубационного периода и немедленному началу образования пиридазина 24g (в Приложении приведен <sup>1</sup>H ЯМР-мониторинг образца тигидразона 27 в присутствии кислоты). Кроме того, в ходе рН-мониторингов водных экстрактов растворов 27 в ДМСО и CHCl<sub>3</sub> было показано, что образование продукта 24g однозначно фиксируется лишь при снижении рH до значения 2.4, которое достигается в оптимизированных условиях при комнатной температуре в хлороформе за пять часов, а в ДМСО менее чем через час (Рисунок 14).



Рисунок 14. рН-Мониторинг водных экстрактов модельной реакции в CHCl<sub>3</sub> (A) и ДМСО (Б).

Добавление эквимолярных количеств оснований, таких как Et<sub>3</sub>N (Таблица 11), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и DBU, приводило к подавлению образования пиридазина **24g** (см. Приложение). Было показано, что на воздухе в присутствии 1 экв. Et<sub>3</sub>N в хлороформе при комнатной температуре реакция не протекает (Таблица 11, строка 1).



Таблица 11. Влияние основных добавок на протекание реакции<sup>а,6</sup>

При кипячении в аналогичных условиях пиридазин 24g был получен с выходом менее 5% (Таблица 11, строка 2), в то время как 1,3,4-тиадиазол 28 – продукт окислительной ароматизации 27-тиадиазолина, был выделен в качестве основного продукта. Выход продукта 28 составил 40%. Роль окислителя при этом играл кислород воздуха. Так в реакции, проведенной в инертной атмосфере, продукт 28 получить не удалось (Таблица 11, строка 3).

Для сравнения, в аналогичных условиях (в кипящем хлороформе в атмосфере воздуха), но в отсутствии Et<sub>3</sub>N пиридазин **24g** был выделен с выходом 36%, при этом были зафиксированы лишь следовые количества 1,3,4-тиадиазола (Таблица 11, строка 4).

На следующем этапе исследования важным было также установить влияние стереохимии  $\beta$ -хлорвинильного остатка в гидразоне на скорость гетероциклизации. Для этого из тиогидразида **3b** и  $\beta$ -хлорвинилальдегида **23d**, представляющего собой смесь *E/Z* изомеров в соотношении 67:33, был получен гидразон **29** (Схема 16).



Схема 15. Синтез тиогидразона 29.

Анализ <sup>1</sup>Н ЯМР спектров тиогидразона **29** в ДМСО-d<sub>6</sub>, полученных через 30 минут после растворения образца, позволил однозначно охарактеризовать 5 изомеров: *E*,*E*-**29**-тион, *Z*,*E*-**29**-тион, **27**-тиадиазолин, *E*,*Z*-**29**-тион и *Z*,*Z*-**29**-тион (Рисунок 15).



Рисунок 15. Изомеры гидразона 29.

<sup>1</sup>Н ЯМР-мониторинг раствора тиогидразона **29** в ДМСО-d<sub>6</sub> проведенный при комнатной температуре показал, что **29** превращается преимущественно в пиридазин **24d** (Схема 17). Выход продукта **24d**, определенный методом <sup>1</sup>Н ЯМР спектроскопии с использованием внутреннего стандарта, составил 26% (против 61% при кипячении в EGME); полная конверсия всех изомеров **29** была достигнута за 7.5 часов.



Схема 16. Гетероциклизация тиогидразона 29.

Анализ скоростей расходования *E*/Z-изомеров тиогидразона **29** показал, что существенной разницы между ними нет (Рисунки 16-17). Так, скорости реакций *E*,*E*-**29**-тиона и *Z*,*E*-**29**-тиона были равнозначны (Рисунок 16). Скорости расходования *E*,*Z*-**29**-тиона и *Z*,*Z*-**29**-тиона незначительно отличались во временном интервале 1.5-7.5 часов (Рисунок 17), однако разница укладывалась в погрешность измерения метода.



Рисунок 16. Скорости расходования Е, Е-29-тиона (голубые точки) и Z, Е-29-тиона (красные



Рисунок 17. Скорости расходования Е, Z-29-тиона (голубые точки) и Z, Z-29-тиона (красные

точки).

Поскольку стереохимия  $\beta$ -хлорвинильного остатка на скорость гетероциклизации существенным образом не влияла, последующее изучение механизма гетероциклизации проводилось на тиогидразоне 27 для уменьшения числа учитываемых изомеров.

Анализ литературных данных показал, что наиболее очевидным является протекание циклизации **27** в пиридазин **24g** по механизму внутримолекулярного присоединения *S*-нуклеофила по электрофильному хлорвинильному центру (Схема 18) [301-304]. Ключевыми стадиями процесса в этом случае являются: циклизация **27** в дигидротиадиазепин **F**, элиминирование из которого HCl с образованием тииадиазепина **G**, внутримолекулярная электроциклизация в аннелированный тииран **H**, экструзия серы из которого должна приводить к пиридазину **24g**.



Схема 17. Гетероциклизация гидразона 27 в пиридазин 24g по Ad<sub>N</sub> механизму.

Однако на основании экспериментальных данных этот механизм был исключен из рассмотрения. Во-первых, хлорвинильный центр тиогидразона 27 не обладает высокой реакционной способностью в отношении нуклеофилов; добавление к 27 *N*-нуклеофилов (тиогидразидов и аминов) при комнатной температуре в ДМСО и CHCl<sub>3</sub> к образованию какихлибо продуктов присоединения не привело. Во-вторых, в <sup>1</sup>Н ЯМР-мониторингах и экспериментах с основаниями было показано, что гладко протекает  $Ad_N$ -циклизация в пятичленный 27-тиадиазолиновый интермедиат. В связи с чем, образование напряженного семичленного 6,7-дигидро-1,3,4-тиадиазепина **F** как альтернативного  $Ad_N$  интермедиата является маловероятным. Кроме того, 1,3,4-тиадиазепины **F** описаны в литературе как стабильные соединения, способные перегруппировываться с элиминированием серы лишь при высоких температурах [305-309]. Компьютерные расчеты свободных энергий превращения 1,3,4-тиадиазепина **G** в аннелированный тииран **H** согласуются с этим фактом. Барьеры

активации для этой стадии составили 34.0 ккал/моль, что однозначно указывает на невозможность ее протекания при комнатной температуре.

Обратившись к особенностям изомерии тиогидразона 27 мы предположили, что короткоживущие Z-27-тиолы могут рассматриваться как аналоги 2,3-диазагексатриенового синтона, хорошо известного в реакциях  $6\pi$ -электроциклизации [310-315].  $6\pi$ -Электронные системы Z,E- и Z,Z-27-тиолов образованы хлорвинильным фрагментом и парой C=N связей. Дисротаторные электроциклизации таких систем должны приводить к дигидропиридазинам I и I', соответственно (Схема 19). Конротаторный механизм является маловероятным, поскольку реакция не чувствительна к облучению и гладко протекает в темноте. Элиминирование HCl из интермедиата I по S<sub>N</sub>2 механизму может давать тииран J, экструзия серы из которого приведет к пиридазину 24g [305, 306]. Образование интермедиата J также возможно из дигидропиридазина I' в результате элиминирования HCl по S<sub>N</sub>1 механизму. Одностадийное элиминирование HSCl в интермедиатах I и I' по E<sub>1</sub> и E<sub>2</sub> механизмам может сразу приводить к пиридазину 24g.



Схема 18. Предполагаемые пути 6*π*-электроциклизации тиогидразона 27 в пиридазин 24g.

DFT расчеты, проведенные совместно с лабораторией №6 ИОХ РАН под руководством к.х.н. Менчикова Л.Г для электроциклического варианта гетероциклизации, приведены в Приложении. Профиль свободных энергий первой стадии показан на рисунке 18. Было найдено, что 6*π*-электроциклизации *Z*,*E*-27-тиола и *Z*,*Z*-27-тиола в дигидропиридазины I и I' через переходные состояния TS1 и TS2 экзотермические (1-13 ккал/моль) имеют низкие барьеры активации, составляющие 20.4–26.4 ккал/моль (18.6-26.4 ккал/моль в ДМСО). Компьютерные

расчеты для последующих стадий превращения дегидропиридазинов I и I' в пиридазин 24g через интермедиат J предполагают элиминирование HCl и S также как экзотермические процессы.



**Рисунок 18.** Профиль свободных энергий (ккал/моль) первой стадии гетероциклизации **27**-тиолов в газовой фазе (в ДМСО) и структуры переходных состояний.

Примечательно, что одностадийное элиминирование HSCl из интермедиатов I и I' должно быть сильно экзотермическим процессом (46–50 ккал/моль для последовательного элиминирования HCl и 1/8 S<sub>8</sub> против 33–37 ккал/моль для одностадийного элиминирования HSCl), имеющим низкий барьер активации в 8.1–14.6 ккал/моль.

Приведенные компьютерные расчеты носят предварительный характер, так как не учитывают влияние HCl, которая образуется в ходе реакции. Однако из литературных данных известно, что каталитические количества кислот Брёнстеда могут ускорять  $6\pi$ -электроциклизации за счет протонирования реагентов и интермедиатов [316-319]. Это согласуется с продемонстрированным автокаталитическим характером гетероциклизации.

Таким образом, нами была разработана общая методология синтеза пиридазинов из енолизируемых кетонов 3-карбоксамидзамещенных тиогидразидов И себя оксаминовых кислот. Показано, что последовательность, включающая В хлорформилирование Вильсмайеру-Хааку по И иминирование образовавшегося  $\beta$ -хлорвинилальдегида тиогидразидами оксаминовых кислот, эффективна для получения

широкого круга пиридазинов из алифатических и ароматических кетонов. Разработанный метод отличается простотой исполнения, высокими выходами и широким кругом активных субстратов. Проведено комплексное исследование обнаруженной гетероциклизации методами ЯМР-спектроскопии, УФ-спектрофотометрии, ИК-спектрофотометрии, рН-мониторинга и компьютерными расчетами. Показано, что промежуточные  $\beta$ -галогензамещенные  $\alpha,\beta$ -непредельные ГТОК в растворе характеризуются сложной изомеризацией, при этом состав изомерной смеси зависит от природы растворителя. С помощью <sup>1</sup>Н ЯМР-мониторингов продемонстрирован автокаталитический характер гетероциклизации. Изучение влияния внешних добавок на протекание реакции показало, что кислоты ускоряют образование пиридазинов, в то время как основания приводят к изменению направления гетероциклизации в сторону 1,2,3-тиадиазолов. На основании обобщенных экспериментальных данных сделано предположение об 6π-электроциклическом характере реакции.

#### III.5. Модификация природных соединений

В заключительной части работы интерес представляло изучить прикладной аспект найденных реакций гетероциклизации, связанный с возможностью их применения для направленной функционализации природных соединений. Рациональное введение *N*-гетероциклов в физиологически-активные вещества является эффективным приемом увеличения их активности и улучшения их фармакокинетических свойств. В качестве объектов исследования были выбраны стероиды, представляющие один из самых обширных классов природных медиаторов.

В течение десятилетий гетеростероидам, модифицированным по кольцам А и D, уделялось огромное внимание со стороны медицинских химиков, что связано с уникальными биологическими свойствами этих соединений. Аналоги стероидных гормонов, содержащие гетероциклические фрагменты, конденсированные или просто связанные со стероидным каркасом, являются биологически активными веществами, проявляющими не только избирательное биологическое действие, но и обладающие сочетанием эффектов, невозможных для нативных гормонов. В том числе одной из современных стратегий поиска новых противораковых препаратов является модификация стероидного каркаса гетероциклическими фрагментами по 17-му положению, так как подобные производные могут играть роль ингибиротов 17-α-гидроксилаз - одной из мишеней при лечении рака предстательной железы (Рисунок 19) [320-328]. Противораковые агенты (рак предстательной железы)



Рисунок 19. Примеры гетеростероидных антипролиферативных агентов.

В связи с этим мы обратились к применению разработанных методов синтеза *N*,*S*-гетероциклов в синтезе новых гетеростероидов. С использованием тиогидразидов оксаминовых кислот были получены карбоксамидзамещенные 1,3,4-тиадиазиновые и пиридазиновые производные стероидов эстранового и андростановых рядов. На базе ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России была проведена оценка их антипролиферативной активности в отношении гормонально зависимых линий клеток рака предстательной и молочной желез.

## Ш.5.1. Синтез и оценка антипролиферативной активности стероидных 1,3,4-тиадиазинов

Распространение на стероидные объекты разработанной нами методики получения 1,3,4-тиадиазинов из *а*-бромкетонов и тиогидразидов оксаминовых кислот (Глава Ш.2) было реализовано с использованием в качестве галогенкарбонильной компоненты гетероциклизации 21-бром-3*a*-ацетат-5,16-дегидропрегненалона **30** (Таблица 12). Выбор стероида был обусловлен несколькими факторами: во-первых, наличие в его структуре C<sub>16</sub>-C<sub>17</sub> двойной связи могло способствовать стабилизации 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазольного цикла за счет дополнительного сопряжения, а во-вторых, гетероциклические производные стероидов андростанового ряда, содержащие 1,3,4-тиадиазольный заместитель в 17-положении в литературе описаны не были, хотя являются перспективными антипролиферативными агентами в отношении клеток рака предстательной железы.

Используя ранее отработанные условия (Глава Ш.2), в реакцию с *N*-арилтиогидразидами оксаминовых кислот **3**, содержащими заместители различной природы (*Me, Et, MeO, F, Cl, Br, NO*<sub>2</sub>, *CF*<sub>3</sub>), ввели 21-бром-3α-ацетат-5,16-дегидропрегненалона **30** (Таблица 12).

**Таблица 12.** Получение стероидных 1,3,4-тиадиазинов<sup>а,6</sup>



<sup>а</sup> Условия реакции: 21-бром-3*α*-ацетат-5,16-дегидропрегненалон **30** (122 мг, 0.28 ммоль), тиогидразид оксаминовой кислоты **3** (0.30 ммоль), К<sub>3</sub>CO<sub>3</sub> (39 мг, 0.28 ммоль) в 1.5 мл метанола. <sup>б</sup> Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

В результате проведения реакции в метаноле с 1 экв. К<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при комнатной температуре в течение 6 часов была получена широкая серия 1,3,4-тиадиазиновых производных дегидропрегненалона **31а-ј**. Выходы продуктов варьировались в диапазоне 65-90% и не зависели существенным образом от природы заместителей в арильном остатке карбоксамидной группы. При введении в реакцию *N*-фенилтиогидразида **3a** 1,3,4-тиадиазин **31a** удалось получить с высоким выходом. Кроме того, *N*-бензилпроизводное **31j** было выделено с выходом 79%. Все соединения оказались стабильными при длительном хранении, вплоть до нескольких месяцев, при +25 °C.

Оценка антипролиферативной активности соединений **31а-h,j** была проведена в отношении опухолевых клеток андрогензависимого рака предстательной железы 22 Rv1. Полученные в рамках стандартного МТТ-теста значения IC<sub>50</sub> (IC<sub>50</sub> – половина максимальной ингибирующей концентрации) приведены в таблице 13.

O H N R

**Таблица 13.** Значение IC<sub>50</sub> для соединений **31а-h,j**.

Aco							
N⁰	Соединение	R	IC50, µM	Nº	Соединение	R	IC50, μM
1	31a	srr <sup>i</sup>	3.0	6	31f	SSR CI	3.7
2	31b	Me	6.1	7	31g	Br	HA
3	31c	Et	6.6	8	31h	CF3	6.2
4	31d	OMe	3.1	9	31j	solution of the second se	2.1
5	31e	r <sup>ri</sup> F	6.6	10	Бикал	утамид	HA
<sup>*</sup> НА – не активен при концентрациях ниже 25 µМ.							

Практически все тестируемые соединения проявили токсичность с IC<sub>50</sub> ниже 10 µM и превзошли препарат сравнения Бикалутамид, назначаемый для лечения рака предстательной железы. Исключение составило 4-бромфенильное производное **31g**, оказавшееся слабоактивным с IC<sub>50</sub> выше 25 µM. Самым активным соединением в серии

стероидных 1,3,4-тиадиазинов было бензильное производное **31j**, которое показало IC<sub>50</sub> = 2.1  $\mu$ M (Таблица 13, строка 9). Высокая ингибирующая активность была также обнаружена для фенил- и 4-метоксифенил замещенных соединений **31а,d** (Таблица 13, строки 1,4), для которых IC<sub>50</sub> составила 3.1  $\mu$ M. Для соединений с *Me, Et, F, Cl и CF*<sub>3</sub>-группами IC<sub>50</sub> варьировались в диапазоне 3.7-6.6  $\mu$ M.

Таким образом, была получена серия новых 1,3,4-тиадиазиновых производных стероидов 21-бром-3α-ацетат-5,16андростанового ряда с использованием конденсации дегидропрегненалона с тиогидразидами оксаминовых кислот. Оценка их цитотоксической активности по отношению к линии андрогензависимого рака предстательной железы 22Rv1 стероидных 1,3,4-тиадиазинов обладают ингибирующую показала. что большинство активность на микромолярном уровне и превосходят препарат сравнения Бикалутамид. Продукты 31a, 31d и 31j, оказавшиеся наиболее активными в серии изученных соединений, представляют интерес для более глубоких биологических исследований.

#### III.5.2. Синтез и оценка антипролиферативной активности стероидных пиридазинов

Разработанная методология получения 3-карбоксамидзамещенных пиридазинов была распространена на широкую серию стероидов андростанового и эстранового рядов, в результате чего были получены стероидные пиридазины, аннелированные по кольцам А и D.

Развивая ранее полученные результаты [345], на первом этапе работы из 3-кето-17αметил-17β-гидроксиандростана по реакции Вильсмейера-Хаака был синтезирован 3-хлор-2формиландростан **33** (Схема 20). Хлорвинилирование сопровождалось миграцией 18-CH<sub>3</sub> группы и элиминированием 17-ОН группы в результате перегруппировки Вагнера-Меервейна. Последующая гетероциклизация с тиогидразидами оксаминовых кислот протекала гладко, в результате чего были получены аннелированные по кольцу А 18-нор-5α-андроста-2,13диен[3,2-d]пиридазины **34а-с**. Реакции проводили в кипящем этаноле в присутствии 10 мол.% TsOH, полная конверсия достигалась за два часа. Выходы продуктов составили 51–82%.



**Схема 19.** Синтез 18-нор-5*а*-андроста-2,13-диен[3,2-d]пиридазинов **34а-с**.

Чтобы избежать побочных процессов на стадии хлорформилирования, в качестве исходного реагента был использован 3-кето- $17\beta$ -гидроксиандростан **35**. Обработкой **35** POCl<sub>3</sub> в ДМФА в течение 22 часов с выходом 61% был получен 3-хлор-2-формиландростан **36** (Схема 20). Реакция сопровождалась формилированием 17-ОН группы. Однако, на следующей стадии гетероциклизация с тиогидразидом **3j** проходила с одновременным высвобождением последней. Выход  $17\beta$ -гидрокси- $5\alpha$ -андроста-2-ен[3,2-d]пиридазина **37** составил 67%.



Схема 20. Синтез  $17\beta$ -гидрокси- $5\alpha$ -андроста-2-ен[3,2-d]пиридазина 37.

Кроме того, был реализован синтез стероидных пиридазинов, аннелированных по D-кольцу. Из  $3\beta$ -ацетоксиандростена **38** с выходом 65% был получен 17-хлор-16формилстероид **39**, который затем был вовлечен в реакцию с тиогидразидами **3а,с,h,l** (Схема 22). Пиридазины **40а-d** были получены с выходами 75-92%. Интересно отметить, что защитная ацетатная группа 3-OH может быть сохранена или снята в зависимости от pH реакционной смеси на стадии гетероциклизации. В случае очистки промежуточнообразовавшегося гидразона от TsOH в качестве единственных продуктов были выделены 3-ацетокси-андрост-5-ен[16,17d]пиридазины **40а,b**. В тоже время реакция сопровождалась снятием защиты с 3-OH-группы и образованием пиридазинов **40с,d** при кипячении реакционной смеси в присутствии TsOH.



Схема 21. Синтез андрост-5-ен [16,17-d] пиридазинов 40a-d.

Вовлечение в реакцию 17-хлор-16-формил-Δ<sup>1,3,5(10)</sup>,16-эстратриенола **42**, продукта хлорформилирования эстрона **41**, позволило получить Δ<sup>1,3,5(10)</sup>-эстратриен[16,17-d]пиридазины

**43а,b** с выходами 83 и 91%, соответственно (Схема 23). Полная конверсия **42** была достигнута за 2 часа при кипячении в присутствии 10 мол.% TsOH.



Схема 22. Получение пиридазиновых производных эстрона 43а, b.

Структуры пиридазинов **34а**, **37**, **40b** были подтверждены методом ЯМР <sup>1</sup>Нспектроскопии с привлечением двумерных методик <sup>1</sup>Н-<sup>13</sup>С НМВС и HSQC (см. Приложение).

Для всех синтезированных соединений с использованием МТТ-теста была проведена оценка антипролиферативной активности. Оценка проводилась в отношении линии клеток рака молочной железы MCF-7, чувствительной к эстрогенам, а также эстроген-независимой линии рака молочной железы MDA-MB-231. В качестве препарата сравнения был использован химиотерапевтический препарат Цисплатин. Полученные концентрации IC<sub>50</sub> приведены в таблице 14.

No		<u> </u>	<b>D</b> 1	D2	IC50, μΜ		
IN≌		Соединение		R	MCF-7	MDA-MB231	
1	34a		p-OMe	-	12.4± 1.1	NA	
2	34b	N H H H	p-Cl	-	15.8± 1.2	20.3± 1,3	
3	34c		p-CF₃	-	9.5± 0.7	20.6± 1.0	
4	37		p-Cl	-	7.6± 0.9	12.8± 0.7	
5	40a		Н	Ac	6.5± 0.9	7.9± 0.7	
6	40b		m-OMe	Н	NA	NA	
7	40c	R <sup>2</sup> O	p-F	Н	NA	NA	
8	40d		p-CF₃	Ac	4.9± 0.8	NA	
9	43a		m-OMe	-	16.5± 0.9	NA	
10		Цисплатин			6.2 ± 0.9	13.1 ± 1.1	
	<sup>*</sup> НА – не активен при концентрациях ниже 25 µМ.						

Таблица 14. Антипролиферативная активность стероидных пиридазинов.

Линия клеток МСF-7 рака молочной железы была наиболее чувствительной к ряду соединений **34** и соединению **37**. При этом в ряду пиридазинов, аннелированных по кольцу A, 19-норандростен **34b** с R<sup>1</sup> = Cl оказался самым малоактивным (Таблица 14, строка 2) с IC<sub>50</sub> = 15.8  $\pm$  1.2  $\mu$ M. Его аналог с метоксильным заместителем в ароматическом остатке **34a** продемонстрировал IC<sub>50</sub> = 12.4  $\pm$  1.1  $\mu$ M, а пиридазин **34c** с CF<sub>3</sub> группой проявлял самую высокую антипролиферативную активность с IC<sub>50</sub> = 4.9  $\pm$  0.8  $\mu$ M (Таблицу 14, строка 8), превосходящую препарат сравнения - Цисплатин. Среди стероидных пиридазинов, аннелированных по Д-кольцу, можно отметить соединение **40a** с фенильным заместителем в амидном остатке, оно обладало IC<sub>50</sub> = 6.5  $\pm$  0.9  $\mu$ M, что сопоставимо с Цисплатином (Таблица 14, строка 5). Примечательно, что структурно близкие аналоги соединения **40b**, имеющие свободную 3-OH группу (Таблица 14, строки 6,7), были неактивны. Пиридазин эстранового ряда **43a** оказался слабоактивным с IC<sub>50</sub> = 16.5  $\pm$  0.9  $\mu$ M (Таблица 14, строка 9).

Эстроген-независимая линия раковых клеток MDA-MB231 была менее чувствительна к стероидным пиридазинам по сравнению с эстроген-зависимой линией MCF-7. Среди изученных соединений только пять обладали токсичностью с IC<sub>50</sub> менее 25µM. Аннелированный по A-кольцу хлорзамещенный андрост[3,2-d]пиридазин **37** показал высокую антипролиферативную активность (IC<sub>50</sub> = 12.8 ± 0.7 µM), сравнимую с Цисплатином (Таблица 14, строка 4). Самой высокой активностью обладал пиридазин эстранового ряда, аннелированный по D-кольцу, **40a** (IC<sub>50</sub> = 7.9 ± 0.7 µM, таблица 13, строка 5).

Таким образом, была получена серия новых стероидных пиридазинов эстранового и рядов. андростанового Нативные гормоны 32, 35, 38, 41 были превращены в А- и D-аннелированные пиридазины с хорошими или высокими выходами (51-92%) в рамках двухстадийной синтетической последовательности, включающей в себя реакцию Вильсмеера-Хаака и обработку тиогидразидами оксаминовых кислот. Также была проведена оценка цитотоксической активности полученных соединений в отношении клеток линий рака молочной железы MCF-7 и MDA-MB-23. Показано, что соединения 37, 40a и 40d обладают ингибирующей превосходящей таковую препарата активностью, для Цисплатин, И представляют интерес для более глубоких биологических исследований.

Подводя общий итог выполнения работы, можно отметить следующие наиболее важные моменты: (1) нами впервые изучена реакционная способность галогенсодержащих ГТОК, а также некоторые закономерности их изомеризации и получения из галогенкарбонильных соединений и тиогидразидов оксаминовых кислот; (2) показана их высокая перспективность как мульти-реакционноспособных интермедиатов в синтезе карбоксамидзамещенных азот- и серосодержащих гетероциклических соединений; (3) отработана методика синтеза 5-арил-2-карбоксамид-1,3,4-тиадизинов из α-бромкетонов; разработаны новые методы синтеза функционализированных 3,4-дикарбонилпиразолов и 3-карбоксамидпиридазинов из 1,3дикарбонильных соединений и β-хлорвинилальдегидов, соответственно; (4) для всех изученных реакций показана возможность их применения в направленной модификации стероидных соединений, получены новые гетеростероиды высокой в результате чего с антипролиферативной активностью.

## **IV. Выводы**

1. Впервые показана эффективность использования галогенсодержащих гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот в синтезе *N*,*S*-гетероциклов.

2. Найдено, что в зависимости от природы заместителей и условий проведения реакции α-галогензамещенные гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот являются эффективными предшественниками в синтезе 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов и 3-карбоксамидпиразолов.

3. Впервые направленным синтезом из *α*-бромкетонов и тиогидразидов оксаминовых кислот были получены 5-арил-2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазины.

4. Разработана *one-pot* методика хемоселективного синтеза 3,4-дикарбонилпиразолов из 1,3-дикарбонильных соединений, тиогидразидов оксаминовых кислот и галогенирующих агентов. Продемонстрировано, что реакция носит общий характер для эфиров ацетоуксусной кислоты и 1,3-дикетонов, а также может быть использована для модификации природных соединений.

5. Впервые показано, что β-галогензамещенных *α*,β-непредельные гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот в кислых условиях претерпевают внутримолекулярную гетероциклизацию в 3-карбоксамидпиридазины, а в основных в присутствии окислителя приводят к 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазолам.

6. Предложена стратегия синтеза 3-карбоксамидпиридазинов из енолизируемых кетонов и тиогидразидов оксаминовых кислот, основанная последовательности на реакций хлорформилирования Вильсмайеру-Хааку И иминировании, образовавшегося по *β*-хлорвинилальдегида, тиогидразидами оксаминовых кислот. Показана ее эффективность в получении широкого круга пиридазинов из алифатических кетонов.

7. С помощью комплекса физико-химических методов исследования впервые показано, что β-галогензамещенные α,β-непредельные гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот могут рассматриваться, как аналоги 2,3-диазагекстриеновго синтона.

8. Впервые осуществлён синтез стероидных 1,3,4-тиадизинов андростанового ряда. Продемонстрирована их высокая антипролиферативная активность в отношении гормональнозависимой линии раковых клеток предстательной железы.

9. Получена широкая серия стероидных пиридазинов, аннелированных по А- и D-кольцам стероидного каркаса. Показана их высокая антипролиферативная активность в отношении гормонально-зависимой линии раковых клеток молочной железы.

#### **V.** Экспериментальная часть

Структуры всех соединений были установлены с использованием 1D и 2D ЯМР (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) спектроскопии. Спектры 1D и 2D ЯМР регистрировали на приборах Bruker DRX-500 (<sup>1</sup>H: 500.13 МГц), и Bruker AM-300 (<sup>1</sup>H: 300.13 МГц, <sup>13</sup>C: 75.47 МГц), для растворов в CDCl<sub>3</sub> и DMSO-d<sub>6</sub>. Химические сдвиги приведены в м.д. в шкале  $\delta$  относительно растворителя (<sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  = 7.27 м.д., <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  = 77.00 м.д.). Константы спин-спинового взаимодействия (*J*) приведены в герцах (Гц). Мультиплетность сигналов обозначена как: с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет; дд, двойной дублет; ддд, дублет дублетов, AB-система и уш. с, уширенный синглет.

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на приборе Bruker MicroTOF, с использованием электрораспылительной ионизации (ESI) с Q-TOF детектированием и Электронной ионизации (ЭИ). ИК-спектры регистрировали на приборе Bruker Vector 22 в виде прессовок с бромидом калия или в тонком слое. Температуры плавления (Т<sub>пл</sub>) определяли на столике Кофлера и не корректировали.

Анализ методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) проводили на пластинах с силикагелем (силикагель 60 А, пластины из алюминиевого сплава F254) фирмы "Merck". Хроматограммы проявляли при помощи ультрафиолетовой лампы (365 нм) и/или с использованием химического окрашивания [Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>]. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (230-400 меш). Следующие растворители и реагенты были перегнаны над осушающими реагентами: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), CHCl<sub>3</sub> (CaH<sub>2</sub>), TГФ (Na), ДМФА (CaH<sub>2</sub>), метанол и этанол (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Следующие реагенты получены из коммерческих источников (Acros, Sigma-Aldrich) и использовались без дополнительной очистки: CuBr<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, BuNH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O, морфолин, S<sub>8</sub>, POCl<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>Cl, TsOH\*H<sub>2</sub>O, CDI, HMPTA, NBS, NCS, NIS, бромацетофеноны, 4-фтор-ацетофенон, 4-метокси-ацетофенон, ацетоуксусный эфир. ацетилацетон, деканол, диметилкарбонат, диэтил 1,3-оксопентандиоат, метилэтилкетон, диметилкетон, 2-гексанон, 6-ундеканон, пропиофенон, циклопентанон, циклогексанон, циклогептанон, 4-фенилгексанон, 4-*трет*-бутилгексанон, *N*-этоксикарбонил-4-пиперидон, 4-тетрагидрапиранон, тестостерон, ацетат дегидропрегненалона, 17β-гидроски-17α-метил-5αандростан-3-он, андростан и эстран. Образцы следующих соединений были любезно предоставлены лабораторией №3 ИОХ РАН: этил-3-оксо-4-фенилбутаноат, этил-4-(4'метоксифенил)-3-оксобутаноат, этил-4-(2-нафтил)-3-оксобутаноат. Все реакции проводили с использованием свежеперегнанных и сухих растворителей.

#### I. Обшая методика получения тиогидразидов оксаминовых кислот.

Тиогидразиды оксаминовых кислот были получены из хлорацетамидов по литературной методике [265].



К раствору серы (62.5 ммоль) в морфолине (7 мл) и ДМФА (7 мл) добавили хлорацетамид (10.0 ммоль). Реакционную смесь оставили на ночь при комнатной температуре и затем вылили в воду (70 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, высушили на воздухе и промыли ацетоном. Фильтрат упарили при пониженном давлении, полученный тведрый остаток перекристаллизовали из этанола для получения чистого морфолинового производного.

К раствору морфолинового производного (9.5 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавили гидразин гидрат (50 ммоль) и выдержали реакционную смесь при перемешивании при комнатной температуре в течение 10-12 часов. После завершения реакции (ТСХ мониторинг), реакционную смесь вылили в воду (40 мл) и подкислили 2% HCl до pH 6. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовали из этанола, что позволило получить аналитически чистый образец тиогидразида оксаминовой кислоты.

**2-Гидразинил-***N***-фенил-2-тиоксоацетамид (3а).** Получен по общей методике из 2-хлор-*N*-фенилацетамида (1.7 г, 10.0 ммоль), серы (2.0 г, 62.5 ммоль), морфолина (7 мл) в ДМФА (7 мл). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР и Т<sub>пл</sub> соответствуют данным, описанным в работе Краюшкина и соавт. [214] Белый порошок (1.53 г, 83%), Т<sub>пл</sub> = 144-147 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 7.15-7.16 (м, 1Н, Ph), 7.40-7.43 (м, 2Н, Ph), 7.64 (д, 2H, J = 7.92 Гц, Ph), 10.20 (с, 1H, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 75 МГц): δ 120.0 (2×CH, Ar), 124.5 (CH, Ar), 128.8 (2×CH, Ar), 137.4 (C, Ar), 157.9 (C=O), 167.4 (C=S).

2-Гидразинил-*N*-(4'-метоксифенил)-2-тиоксоацетамид (3b). <sup>⊥</sup><sub>NHNH2</sub> Получен по общей методике из 2-хлор-*N*-(4'-метоксифенил)ацетамида (2.0 г, 10.0 ммоль), серы (2.0 г, 62.5 ммоль), морфолина (7 мл) в ДМФА

(7 мл). Желтый порошок (2.7 г, 95%),  $T_{nn} = 159-160$  °C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР и Тпл соответствуют данным, описанным в работе Краюшкина с соавт.[214] <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 3.75 (с, 3H,

ОСН<sub>3</sub>), 6.91 (д, 2H, *J* = 8.83 Гц, Ar); 7.70 (д, 2H, *J* = 8.83 Гц, Ar); 10.12 (уш.с, 1H, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР).

 В 2-Гидразинил-№-(3'-метоксифенил)-2-тиоксоацетамид (3с).
 Получен по общей методике из 2-хлор-№-(3'-метоксифенил)ацетамида (2.0 г, 10.0 ммоль), серы (2.0 г, 62.5 ммоль), морфолина (7 мл) в ДМФА (7 мл). Желтый порошок (1.62 г, 71%),  $T_{nn} = 165-168$  °C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Краюшкина с соавт.[214] <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-  $d_{6}$ , 600 МГц):  $\delta$  6.75 (д, 1H, J =8.20 Hz, Ar), 7.18-7.45 (м, 3H, Ar), 10.19 (с, 1H, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР).

# (2',5'-Диметоксифенил)-2-гидразинил-2-тиоксоацетамид (3d).

NHNH<sub>2</sub> Получен по общей методике из 2-хлор-*N*-(2',5'-диметоксифенил)ацетамида (1.0 г, 3.9 ммоль), серы (1.0 г, 31.3 ммоль), морфолина (1.3 мл) в ДМФА (10 мл). Желтый порошок (0.85 г, 77%), T<sub>пл</sub> = 120-121 °C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР и T<sub>пл</sub> соответствуют данным, описанным в работе Краюшкина с соавт. [214]

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 3.71 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>),6.70 (дд, 1H, *J* = 2.93, 8.80 Гц, Ar), 7.03 (д, 1H, J = 8.80 Гц, Ar), 7.86 (д, 1H, J = 2.93 Гц, Ar), 10.44 (с, 1H, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР).

**2-Гидразинил-***N***-(4'-метилфенил)-2-тиоксоацетамид (3е).** Получен по общей методике из 2-хлор-*N*-(4'-метилфенил)ацетамида (1.0 г, 5.4 ммоль), серы (1.0 г, 31.3 ммоль), морфолина (1.3 мл) в ДМФА (10 мл). Светло-желтый порошок (0.83 г, 73%), T<sub>пл</sub> = 155-157 °C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР и Т<sub>пл</sub> соответствуют данным, описанным в работе Красавина с соавт.[215] <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 2.27 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.16 (д, 2H, J = 8.03 Гц, Ar), 7.62 (д, 1H, J = 8.03 Гц, Ar), 10.11 (с, 1H, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре  ${}^{1}$ H ЯМР).

2-Гидразинил-*N*-(3'-метилфенил)-2-тиоксоамид (3f). Получен по общей методике из 2-хлор-*N*-(3'-метилфенил)ацетамида (1.8 г, 10.0 ммоль), серы (2.0 г, 62.5 ммоль), морфолина (7 мл) в ДМФА (7 мл).

Светло-желтый порошок (1.41 г, 71%), Т<sub>пл</sub> = 156-158 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Краюшкина с соавт.[214] <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 2.23 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.95 (д, 1H, J = 7.48 Гц, Ar), 7.25 (дд, 1H, J = 7.48, 8.14 Гц, Ar), 7.35 (д, 1H, J = 8.14 Гц, Ar), 7.50 (с, 1H, Ar), 10.10 (с, 1H, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>H ЯМР).

2-Гидразинил-*N*-(4'-этилфенил)-2-тиоксоацетамид (3g). Получен по общей методике из 2-хлор-*N*-(4'-этилфенил)ацетамида (1.0 г, 5.1 ммоль), серы (1.0 г, 31.3 ммоль), морфолина (1.3 мл) в ДМФА (10 мл). Светло-розовый порошок (0.79 г, 70%), Т<sub>пл</sub> = 145-147 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 1.16 (т, 3Н, *J* = 7.32 Гц, CH<sub>3</sub>), 3.56 (кв, 2H, J = 7.32 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.20 (д, 2H, J = 8.41 Гц, Ar), 7.64 (д, 2H, J = 8.41 Гц, Ar), 10.13 (уш.с, 1H, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 125 МГц): δ 16.8 (CH<sub>3</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 121.3 (2×CH, Ar), 129.6 (2×CH, Ar), 136.3 (C, Ar), 141.3 (C, Ar), 158.8 (C=O), 168.4 (C=S). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3294 (NH), 2873 (CH), 1673 (CO), 1595, 1561, 1545, 1417, 1132, 1066, 915, 827, 662. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 224.0852 [M+H]+  $C_{10}H_{14}N_3OS$ . Вычислено:  $[M+H]^+ = 224.0847$ .

## 2-Гидразинил-*N*-(4'-фторофенил)-2-тиоксамид (3h).



 S
 S
 V
 NHNH₂
 Получен по общей методике из 2-хлор-*N*-(4'-фторофенил)ацетамида (1.9 г, 10.0 ммоль), серы (2.0 г, 62.5 ммоль), морфолина (7 мл) в ДМФА (7 мл).

Светло-желтый порошок (1.8 г, 85%), T<sub>пл</sub> = 170-172 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР и Т<sub>пл</sub> соответствуют данным, описанным в работе Краюшкина с соавт. [214] <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  7.22 (дд, 2H, J = 4.40, 8.79 Гц, Ar), 7.80 (дд, 2H, J = 4.40, 8.79 Гц, Ar), 10.29 (с, 1H, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР).

# 2-Гидразинил-*N*-(2'-фторофенил)-2-тиоксоацетамид (3i).

<sup>н</sup> \_\_\_\_\_<sub>NHNH₂</sub> Получен по общей методике из 2-хлор-*N*-(2'-фторофенил)ацетамида (1.0 г, 5.3 ммоль), серы (1.0 г, 31.3 ммоль), морфолина (1.3 мл) в ДМФА (10 мл).

Светло-желтый порошок (0.8 г, 70%), T<sub>пл</sub> = 172-176 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР и Т<sub>пл</sub> соответствуют данным, описанным в работе Красавина с соавт.[215] <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 7.21-7.30 (м, 2H, Ar), 7.31-7.41 (м, 1H, Ar), 8.03-8.15 (м, 1H, Ar), 10.28 (с, 1H, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 75 МГц):  $\delta$  115.5 (д, CH, J =19.00 Гц, Аг), 122.2 (СН, Аг), 124.7 (д, СН, J = 3.55 Гц, Аг), 125.1 (д, С, J = 10.92 Гц, Аг), 125.9 (д, CH, *J* = 7.76 Гц, Ar), 153.4 (д, C, *J* = 244.84 Гц), 157.1 (C=O), 165.5 (C=S).

 в 2-Гидразинил-*N*-(4'-хлорофенил)-2-тиоксоацетамид (3j).
 Получен по общей методике из 2-хлор-*N*-(4'-хлорофенил)ацетамида (2.0 г, 10.0 ммоль), серы (2.0 г, 62.5 ммоль), морфолина (7 мл) в ДМФА (7 мл). Светло-желтый порошок (1.8 г, 85%),  $T_{nn}$  = 172-174 °C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР и  $T_{nn}$  соответствуют данным, описанным в работе Краюшкина с соавт.[214] <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц):  $\delta$  7.42 (д, 2H, J =8.73 Гц, Ar), 7.86 (д, 2H, J = 8.72 Гц, Ar), 10.28 (с, 1H, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР).

#### 2-Гидразинил-*N*-(4'-бромофенил)-2-тиоксоацетамид (3k).

2-1 идразвини и как и к г, 2.0 ммоль), серы (0.5 г, 15.6 ммоль), морфолина (0.7 мл) в ДМФА (5

мл). Светло-желтый порошок (1.8 г, 68%),  $T_{nn} = 164-166$  °C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР и  $T_{nn}$  соответствуют данным, описанным в работе Краюшкина с соавт. [214] <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 7.55 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 7.77 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 10.34 (с, 1H, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С (ДМСО-d<sub>6</sub>, 75 МГц): δ 116.4 (С, Ar), 122.2 (2×CH, Ar), 131.6 (2×CH, Ar), 136.9 (C, Ar), 158.3 (C=O), 167.5 (C=S).

#### 2-Гидразинил-*N*-(4'-(трифторометил)фенил)-2-тиоксоацетамид (31).



н по общей методике из 2-хлор-*N*-(4'-фторофенил)ацетамида (2.4 г, 10.0 ммоль), серы (2.0 г, 62.5 ммоль), морфолина (7 мл) в ДМФА (7

мл). Светло-желтый порошок (1.6 г, 60%), T<sub>пл</sub> = 169-170 °C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Краюшкина с соавт.[214] <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 7.72 (д, 2H, J = 8.07 Гц, Ar), 7.97 (д, 2H, J = 8.07 Гц, Ar), 10.52 (уш.с, 1H, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре  ${}^{1}$ H ЯМР).

# 2-Гидразинил-N-(2'-(трифторометил)фенил)-2-тиоксамид (3m). Получен по общей методике из 2-хлор-N-(2'-фторофенил)ацетамида (2.4 г, 10.0 ммоль), серы (2.0 г, 62.5 ммоль), морфолина (7 мл) в ДМФА (7 мл). Светло-желтый порошок (1.8 г, 73%), T<sub>пл</sub> = 151-153 °C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Краюшкина с соавт.[214] <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 7.46 (т, 1Н, *J* = 7.33 Гц, Ar), 7.81 (дд, 2H, J = 7.33, 8.06 Гц, Ar), 8.17 (д, 1H, J = 8.06 Гц, Ar), 10.10 (уш.с, 1H,NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР).

#### 2-Гидразинил-N-(2'-нитрофенил)-2-тиоксоацетамид (3n).

Получен по общей методике из 2-хлор-*N*-(2'-нитрофенил)ацетамида (1.0 г, 4.7ммоль), серы (1.0 г, 31.3 ммоль), морфолина (1.3 мл) в ДМФА (10 мл).

Желтый порошок (0.9 г, 76%),  $T_{n\pi} = 190-192$  °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц):  $\delta$  7.41 (дд, 1Н, J = 8.06 Гц, Ar), 7.84 (дд, 1Н, J = 8.06 Гц, Ar), 8.23 (д, 1Н, J = 8.06 Гц, Ar), 8.52 (д, 1Н, J = 8.06 Гц, Ar), 11.92 (с, 1Н, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 75 МГц):  $\delta$  119.1 (С, Ar), 122.2 (СН, Ar), 124.6 (СН, Ar), 125.8 (СН, Ar), 132.3 (С, Ar), 135.5 (СН, Ar), 158.3 (С=О), 167.5 (С=S). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3339, 3245 (NH), 3167 (СН), 1672 (С=О), 1605, 1549, 1509, 1453, 1340, 1282, 1136, 1064, 912, 816, 783, 742. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 241.0390 [М+Н]<sup>+</sup> С<sub>8</sub>Н<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено: [М+Н]<sup>+</sup> = 241.0390.

N-(2'-Хлоропиридин-3'-ил)-2-гидразинил-2-тиоксоацетамид (3о).получен по общей методике из 2-хлор-*N*-(2'-хлоропиридин-3-ил)ацетамида(1.0 г, 4.9 ммоль), серы (1.0 г, 31.3 ммоль), морфолина (1.3 мл) в ДМФА (10 мл). Желтый $порошок (0.9 г, 86%), <math>T_{пл}$  = 160-162 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц):  $\delta$  7.52 (дд, 1Н, *J* = 5.03, 8.06 Гц, Аг), 8.23 (д, 1Н, *J* = 5.03 Гц, Аг), 8.59 (д, 1Н, *J* = 8.06 Гц, Аг), 10.56 (с, 1Н, NН), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 75 МГц):  $\delta$  123.9 (СН, Ar), 129.3 (СН, Аг), 130.9 (С, Аг), 141.1 (С, Аг), 145.0 (СН, Аг), 157.3 (С=О), 164.7 (С=S). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3424 (NH), 3227, 3138, 2909 (СН), 1698 (С=О), 1588, 1534, 1396, 1206, 1180, 1059, 992, 809, 733, 663. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 231.0102 [М+Н]<sup>+</sup> С<sub>7</sub>Н<sub>8</sub>СIN<sub>4</sub>OS. Вычислено: [М+Н]<sup>+</sup> = 231.0106.

# з 2-Гидразинил-*N*-(6'-метоксибензо[д]тиазол-2'-ил)-2-тиоксо-

Получен по общей методике из 2-хлор-*N*-(6'-метоксибензо[*d*]тиазол-2'-ил)ацетамида (1.0 г, 3.9 ммоль), серы (1.0 г, 31.3 ммоль), морфолина (1.3 мл) в ДМФА (10 мл). Желтый порошок (1.1 г, 78%), Т<sub>пл</sub> = 170-172 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 3.82 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.08 (дд, 1H, *J* = 2.44, 8.85 Гц, Ar), 7.63 (д, 1H, *J* = 2.44 Гц, Ar), 7.71 (д, 1H, *J* = 8.85 Гц, Ar), (сигналы NHNH<sub>2</sub> и NHCO групп не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 75 МГц): δ 55.7 (ОСН<sub>3</sub>), 104.9 (CH, Ar), 109.6 (C, Ar), 115.3 (CH, Ar), 121.7 (CH, Ar), 142.6 (C, Ar), 154.7 (C, Ar), 156.5 (C=O), 159.2 (C), 166.4 (C=S). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3333, 3251, 3219 (NH), 2963, 2931, 2827 (CH), 1667 (C=O), 1610, 1552, 1485, 1263, 1225, 1135, 1052, 1025, 832, 718. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 305.0137 [M+Na]<sup>+</sup> С<sub>10</sub>Н<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 305.0135.

**2-Гидразинил-***N***-(нафтален-2'-ил)-2-тиоксоацетамид (3q).** Получен по общей методике из 2-хлор-*N*-(нафтален-2'-ил)ацетамида (1.0 г, 4.6 ммоль), серы (1.0 г, 31.3 ммоль), морфолина (1.3 мл) в ДМФА (10 мл). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР и Т<sub>пл</sub> соответствуют данным, описанным в работе Майера с соавт.[329] Белый порошок (0.7 г, 60%), Т<sub>пл</sub> = 187-189 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 7.50-7.72 (м, 3H, Ar), 7.80-8.05 (м, 4H, Ar), 10.73 (с, 1H, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР).

**2-Гидразинил-***N***-бензил-2-тиоксоацетамид (3r).** <sup>Н</sup> М NHNH<sub>2</sub> Получен по общей методике из *N*-бензил-2-хлорацетамида (1.7 г, 10.0 ммоль), серы (2.0 г, 62.5 ммоль), морфолина (7 мл) в ДМФА (7 мл). Светло-желтый порошок (1.3 г, 67%),  $T_{\mu\mu} = 168-170$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 4.39 (д, 2H, J = 6.60 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.31 (уш.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.17-7.44 (м, 5H, Ph), 8.96 (т, 1H, *J* = 6.60 Гц, NH), 12.82 (уш.с, 1H, NH), (сигнал NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>H ЯМР).

С о конструкций и странии стр (1.0 г, 5.1 ммоль), серы (1.0 г, 31.3 ммоль), морфолина (1.3 мл) в ДМФА (10 мл). Желтый порошок (0.5 г, 47%), Т<sub>пл</sub> = 66-68 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 2.75-2.86 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40-3.49 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.18-7.45 (м, 5H, Ph), 8.44-8.54 (м, 1H, NH), 12.83 (уш.с, 1H, NH), (сигнал NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 75 МГц):  $\delta$  34.7 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 126.2 (CH, Ar), 128.4 (2×CH, Ar), 128.6 (2×CH, Ar), 139.1 (C, Ar), 157.6 (C=O), 168.4 (C=S). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3325 (NH), 3028, 2936, 2866 (CH), 1662 (C=O), 1541, 1536, 1364, 1300, 1196, 1153, 1030, 907, 746, 697. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 246.0672 [M+Na]+  $C_{10}H_{13}N_3OSNa$ . Вычислено:  $[M+Na]^+ = 246.0675$ .

о в Метил-(2-гидразинил-2-тиоксоацетил)леуцинат (3t). Метил-(2-гидразинил-2-тиоксоацетил)леуцинат (3t). Получен по общей методике из этил 2-(2'-хлорацетамидо)-4метилпентаноата (1.0 г, 4.5 ммоль), серы (1.0 г, 31.3 ммоль), морфолина

(1.3 мл) в ДМФА (10 мл). Светло-желтый порошок (0.4 г, 36%), T<sub>пл</sub> = 95-97 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 0.92 (д, 6Н, *J* = 7.33 Гц, 2×СН<sub>3</sub>), 1.26 (т, 3Н, *J* = 7.33 Гц, СН<sub>3</sub>), 1.36-1.51 (м, 1Н, CH), 4.04 (кв, 2Н, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.54 (кв, 2Н, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 5.10-5.28 (м,

1H, CH), 8.45 (уш.с, 1H, NH), (сигналы NHNH<sub>2</sub> группы не наблюдались в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР).  $^{13}$ C

ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 75 МГц): δ 16.9 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>), 29.6 (CH), 48.3 (CH<sub>2</sub>), 50.5 (CH), 54.9 (CH<sub>2</sub>), 167.8 (C=O), 173.3 (C=O), 199.3 (C=S). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3261 (NH), 2958, 2871 (CH), 1663 (C=O), 1655 (C=O), 1523, 1437, 1368, 1203, 1166, 1055, 910, 821. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 262.1212 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 262.1219.

#### II. Общая методика получения 6H-1,3,4-тиадиазин-2-карбоксамидов (5a-d).

К раствору α-бромацетофенона (0.28 ммоль) в метаноле (1.5 мл) последовательно добавили тиогидразид оксаминовой кислоты (0.30 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39 мг, 0.28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (элюент петр.эфир / EtOAc, 5:1).



## 5-(4'-Бромфенил)-*N*-(4''-метоксифенил)-6*H*-1,3,4-тиадиазин-2карбоксамид (5а).

Желтый порошок (130 мг, 89%),  $R_f = 0.70$  (петр.эфир / EtOAc, 1:1).  $T_{nn} = 292$  °C (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц):  $\delta$  3.74

(с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.94 (д, 2H, *J* = 9.14 Гц, Ar), 7.76 (д, 2H, *J* = 9.14 Гц, Ar), 7.80 (д, 2H, *J* = 8.78 Гц, Ar), 8.05 (д, 2H, *J* = 8.78 Гц, Ar), 10.66 (уш.с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 75 МГц): δ 19.6 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 113.9 (2×CH, Ar), 122.15 (2×CH, Ar), 125.3 (C, Ar), 130.2 (2×CH, Ar), 130.8 (C, Ar), 132.1 (2×CH, Ar), 132.9 (C, Ar), 148.9 (C), 152.9 (C), 156.0 (C, Ar), 158.7 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3335 (NH), 2954, 2925 (CH), 1672 (C=O), 1528, 1512, 1467, 1072, 831. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 404.0063 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 404.0062.



# 5-(4'-Бромфенил)-*N*-(4''-метилфенил)-6*H*-1,3,4-тиадиазин-2карбокс-амид (5b).

Желтый порошок (46 мг, 65%),  $R_f = 0.72$  (петр.эфир / EtOAc, 1:1).  $T_{nn} = 282$  °C (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц):  $\delta$  2.30

(c, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.80 (c, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.19 ( $\mu$ , 2H, J = 8.80  $\Gamma\mu$ , Ar), 7.75 ( $\mu$ , 2H, J = 8.06  $\Gamma\mu$ , Ar), 7.80 ( $\mu$ , 2H, J = 8.06  $\Gamma\mu$ , Ar), 8.07 ( $\mu$ , 2H, J = 8.80  $\Gamma\mu$ , Ar), 10.67 ( $\mu$ .c, 1H, NH). <sup>13</sup>C  $\mu$  MP ( $\mu$ CO-d<sub>6</sub>, 75 MF $\mu$ ):  $\delta$  19.6 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>2</sub>), 120.6 (2×CH, Ar), 125.3 (C, Ar), 129.1 (2×CH, Ar), 130.2 (2×CH, Ar), 132.1 (2×CH, Ar), 132.9 (C, Ar), 133.5 (C, Ar), 135.3 (C, Ar), 148.9 (C), 152.8 (C), 158.9 (C=O).
ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3336 (NH), 1675 (С=О), 1524, 1467, 1240, 1071, 818. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 388.0103 [М+Н]<sup>+</sup> С<sub>17</sub>Н<sub>15</sub>BrN<sub>3</sub>OS. Вычислено: [М+Н]<sup>+</sup> = 388.0114.



### 5-(4'-Бромфенил)-*N*-(4''-этилфенил)-6*H*-1,3,4-тиадиазин-2карбоксамид (5с).

Желтый порошок (51 мг, 70%),  $R_f = 0.80$  (петр.эфир / EtOAc, 1:1).  $T_{III} = 218 \text{ °C}$  (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  1.26 (т,

3H, J = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub><u>CH<sub>3</sub></u>), 2.67 (кв, 2H, J = 7.33 Гц, <u>CH</u><sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.48 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.23 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 7.62 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 7.68 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 7.90 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 9.25 (уш.с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц):  $\delta$  15.7 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 119.9 (2×CH, Ar), 126.7 (C, Ar), 128.7 (2×CH, Ar), 129.7 (2×CH, Ar), 132.5 (2×CH, Ar), 132.7 (C, Ar), 134.5 (C, Ar), 141.3 (C, Ar), 147.9 (C), 153.3 (C), 157.8 (C=O). ИК (KBr), v/cm<sup>-1</sup>: 3336 (NH), 2966, 2922 (CH), 1674 (C=O), 1587, 1524, 1413, 1217, 1071, 833. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 424.0090 [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>OSNa. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 424.0090.



# 5-(4'-Бромфенил)-*N*-фенил-6*H*-1,3,4-тиадиазин-2-карбокс-амид (5d).

Желтый порошок (56 мг, 88%), R<sub>f</sub> = 0.45 (петр.эфир / EtOAc, 3:1). T<sub>пл</sub> = 230 °C (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 3.49 (с, 2H, CH<sub>2</sub>),

7.19 (дд, 1H, *J* = 7.33 Гц, Ar), 7.40 (дд, 2H, *J* = 7.33, 8.07 Гц, Ar), 7.67 (д, 2H, *J* = 8.07, Ar), 7.70 (д, 2H, *J* = 8.80, Ar), 7.88 (д, 2H, *J* = 8.80, Ar), 9.31 (уш.с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц): δ 20.6 (CH<sub>2</sub>), 119.9 (2×CH, Ar), 125.1 (CH, Ar), 126.7 (C, Ar), 129.3 (2×CH, Ar), 129.7 (2×CH, Ar), 132.5 (2×CH, Ar), 132.6 (C, Ar), 136.9 (C, Ar), 148.0 (C), 153.3 (C), 157.9 (C=O). ИК (KBr), v/cm<sup>-1</sup>: 3338 (NH), 2925 (CH), 1669 (C=O), 1598, 1532, 1445, 1315, 1073, 1009, 826, 752. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 373.9947 [M+H] C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>OS. Вычислено: [M+H] = 373.9957.

5-(4'-Бромфенил)-*N*-(4''-метоксифенил)-4*H*-пиразол-3карбоксамид (8).



К смеси 2-бром-1-(4'-бромофенил)этанона (70 мг, 0.25 ммоль) и 2-гидразинил-*N*-(4'-метоксифенил)-2-тиоксоацетамид

(63 мг, 0.28 ммоль) добавили уксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов, затем охладили до комнатной температуры, добавили воду (10 мл) и насыщенный раствор гидрокарбоната натрия до нейтральной рН. Полученную смесь экстрагировали

хлористым метиленом (3 × 10 мл). Органические слои объединил и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упарили при пониженном давлении, в результате чего был получен белый порошок (46 мг, 50%), R<sub>f</sub> = 0.50 (петр.эфир / EtOAc, 1:1). T<sub>пл</sub> = 173-175 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 3.74 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.95 (д, 2H, J = 9.14 Гц, Ar), 7.71-7.80 (м, 5H, Ar), 7.89 (д, 2H, J = 8.43, Ar), 11.01 (уш.с, 1H, NH), (сигнал NH группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 75 МГц): δ 54.8 (ОСН<sub>3</sub>), 100.6 (СН <sub>пиразод</sub>), 113.4 (4×СН, Ar), 117.9 (С, Ar), 121.3 (С, Ar), 121.7 (2×CH, Ar), 121.8 (2×CH, Ar), 130.2 (С, Ar), 139.9 (С пиразол), 155.7 (С, Ar), 163.4 (С=О), 169.5 (С пиразол). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>:3383, 3257 (NH); 2988 (СН), 1673 (С=О), 1534, 1511, 1438, 1413, 1248, 1096, 1032,881, 838, 825. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 372.0342 [M+H]+  $C_{17}H_{14}BrN_3O_2$ . Вычислено:  $[M+H]^+ = 372.0348$ .

### III. Синтез 3, 4-дикарбонилпиразолов

#### III а. Синтез исходных соединений

Из ацетилацетона (либо ацетоуксусного эфира) α-галогенпроизводные (Cl, Br или I) были получены по литературной методике [330].

$$\begin{array}{c} O \\ R \end{array} + NXS \xrightarrow{\text{TsOH, 20 MOR.\%}} \\ CH_2Cl_2, 25^{\circ}C, 10-20 \text{ MuH} \end{array} \xrightarrow{O \\ X \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ X \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ X \end{array}$$

$$\begin{array}{c} X \\ R \\ R \end{array}$$

$$\begin{array}{c} X \\ R \\ R \end{array}$$

К раствору 1,3-дикарбонильного соединения (1 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) добавили Nгалогенсукцинимид (1.2 ммоль) и TsOH (34 мг, 0.2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (I – 20 минут, Br – 10 минут, Cl – 20 минут). После завершения реакции (контролировали с помощью TCX) реакционную смесь отфильтровали, промыли водой  $(2 \times 10 \text{ мл})$  и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 мл). Органические слои объединили, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упарили растворитель при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (петр. эфир / EtOAc, 10:1).

Этил 2-йодо-3-оксобутаноат (9а). Светло-желтое масло (230 мг, 90%), R<sub>f</sub> = 0.45 (петр. эф.-ЕtOAc, 5:1). Спектр <sup>1</sup>Н O O OEt ЯМР соответствуют данным, описанным в работе Жданкина и соавт. [331] <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub> для кето- и енольной формы): 1.29 (т, 3H, *J* = 7.34 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.52 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.76 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.25 (кв, 2H, *J* = 7.34 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.26 (кв, 2H, *J* = 7.34 Гц, CH<sub>2</sub>), 5.00 (с, 1H, CH).

# Этил 2-бромо-3-оксобутаноат (9b). Светло-желтое масло (156 мг, 75%), R<sub>f</sub> = 0.42 (петр. эфир / EtOAc, 5:1). Спектр <sup>1</sup>Н

ЯМР соответствует данным, описанным в работе Ли и соавт. [332] <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.33 (т, 3H, *J* = 7.34 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.46 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.30 (кв, 2H, *J* = 7.34 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.77 (с, 1H, CH).

 
 О сі
 Этил 2-хлоро-3-оксобутаноат (9с).

 Сі
 Светло-желтое масло (105 мг, 64%), R<sub>f</sub> = 0.55 (петр. эфир / EtOAc, 5:1). Спектр <sup>1</sup>Н
 ЯМР соответствуют данным, описанным в работе Дакане и соавт. [333] <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.35 (т, 3H, J = 7.34 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.39 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). 4.38 (кв, 2H, J = 7.34 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.76 (с, 1H, CH).

**3-бромопентан-2,4-дион (9d).** Бесцветное масло (154 мг, 87%), R<sub>f</sub> = 0.67 (петр. эфир / EtOAc, 5:1). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Даа и соавт. [334] <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 2.42 (c, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 4.69 (c, 1H, CH).

### Децил 3-оксобутаноат (11b).

Смесь ацетоуксусного эфира (300 мг, 2.3 ммоль) с деканолом (65 мкл, 0.3 ммоль) выдержали при 100 °C в течение 10 часов. Затем избыток ацетоуксусного эфира отогнали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петр.эфир / EtOAc, 50:1). Получено желтое масло (40 мг, 62%), спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Резгуи и соавт. [335] <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  0.86 (т, 3H, J = 6.60 Гц, CH<sub>3</sub>, кето- и енольная форма), 1.18-1.40 (м, 12H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, Kето- и енольная форма), 1.54-1.72 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, кето- и енольная форма), 1.93 (с, 3H, CH<sub>3</sub>, енольная форма), 2.20 (с, 3H, CH<sub>3</sub>, кето-форма), 4.06-4.17 (т, 2H, J = 6.60 Гц, CH<sub>2</sub>, кето- и енольная форма), 4.99 (с, 1Н, СН, енольная форма), 12.09 (с, 1Н, СН, енольная форма).

Метил-3-(4'-метоксифенил)-3-оксопропаноат (11g). К раствору 1-(4-метоксифенил)этанона (200 мг, 1.3 ммоль) в сухом ТГФ MeO (1.7 мл) добавили NaH (48 мг, 2 ммоль, 60% эмульсия в масле). Полученную смесь охладили до 10 °С и перемешивали в течение 20 минут, далее по каплям добавляли диметил карбонат (351 мг, 3.9 ммоль) при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем вылили на воду со льдом (30 мл), подкислили водной HCl (2%) до pH = 6 и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл х 3). Органические слои объединили и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем растворитель отогнали при пониженном давлении. Полученный 1,3дикетон вводили в реакцию без дополнительной очистки (чистота по <sup>1</sup>Н ЯМР 90%). Желтое масло (260 мг, 94%), спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе 3хао с соавт. [336] <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  3.75 (c, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (c, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (c, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.95 (д, 2H, J = 8.77 Гц, Ar), 7.93 (д, 2H, J = 8.77 Гц, Ar).



### Ацетоуксусной кислоты-(3-оксо-андрост-4-ен-17β-ил эфир) (13).

К ацетоуксусному эфиру (2.7 мл, 21 ммоль) добавили тестостерон (1.0 г, 0.35 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 10 часов. Избыток ацетоуксусного эфира упарили при пониженном

давлении, продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петр.эфир / EtOAc, 5:1). Белый порошок (747 мг, 75%), T<sub>пл</sub> = 100-101 °C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Шапиро и соавт.[337] <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 0.77 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.82-1.06 (м, 4H), 1.13 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.25-2.14 (м, 13H), 2.20 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.26-2.40 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.39 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.46-4.54 (м, 1H, 17-CH), 5.65 (с, 1H, 4-CH).

### III.б. Общая методика получения 3,4-дикарбонилпиразолов (10a-w).

К раствору 1,3-дикарбонильного соединения (1.3 ммоль) в этаноле (5 мл) добавили тиогидразид оксаминовой кислоты (1 ммоль) и TsOH (22 мг, 0.1 ммоль, 10 мол.%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30-60 минут до полной конверсии тиогидразида оксаминовой кислоты (контроль за ходом реакции методом TCX). Далее добавили йод (254 мг, 1 ммоль), полученную смесь выдерживали при 40 °C в течение 3 часов до полной конверсии гидразона тиогидразида оксаминовой кислоты (контроль за ходом реакции методом TCX). Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, растворитель упарили при пониженном давлении, продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH.

### Этил 3-((4'-метоксифенил)карбамоил)-5-метил-1*Н*-пиразол-4карбоксилат (10а).

<sup>н</sup> <sub>ОМе</sub> Светло-желтый порошок (282 мг, 83%) был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 25:1),  $R_f = 0.15$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1),  $T_{\pi\pi} = 216-218$ 

<sup>o</sup>C. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.24 (т, 3H, *J* = 7.32 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.47 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.25 (кв, 2H, *J* = 7.32 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.94 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 7.64 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 10.52 (уш. с, 1H, NH), (сигнал NH группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11.9 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 108.7 (С<sub>пиразол</sub>), 114.2 (2×CH, Ar), 121.3 (2×CH, Ar), 132.1 (C, Ar), 143.0 (С<sub>пиразол</sub>), 145.9 (С<sub>пиразол</sub>), 155.8 (C, Ar), 159.9 (C=O), 163.9 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3141 (NH), 2854, 2836 (CH), 1676 (C=O), 1627 (C=O), 1569, 1511, 1300, 1246, 1140, 1040, 831. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 304.1292 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 304.1287.



### Этил 3-((2',5'-диметоксифенил)карбамоил)-5-метил-1*H*-пиразол-4карбоксилат (10b).

Желтый (43 порошок МΓ, 13%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 25:1),  $R_f = 0.14$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / МеОН,25:1), Т<sub>пл</sub> = 207-209 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.31 (т, 3H, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.45 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.73 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.31 (кв, 2H, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.68 (дд, 1Н, J = 2.93, 8.80 Гц, Аг), 7.03 (д, 1Н, J = 8.80 Гц, Аг), 8.00 (д, 1Н, J = 2.93 Гц, Аг), 10.61 (уш. с, 1H, NH), 13.50 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12.6 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 107.4 (CH, Ar), 108.3 (CH, Ar), 108.9 (Спиразол), 112.0 (CH, Ar), 127.9 (С, Аг), 143.3 (Спиразол), 145.7 (Спиразол), 153.0 (С, Аг), 154.9 (С, Аг), 160.6 (С=О), 164.2 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3231 (NH), 2853, 2836 (CH), 1696 (C=O), 1652 (C=O), 1626, 1598, 1570, 1542, 1467, 1309, 1233, 1107, 1045, 869, 829. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 356.1217 [М+Н]+  $C_{16}H_{20}N_3O_5$ . Вычислено:  $[M+H]^+ = 356.1217$ .

### Этил 5-метил-3-(4'-метилфенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (10с).

Бесцветный порошок (236 мг, 82%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 25:1),  $R_f = 0.17$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH),  $T_{\pi\pi} = 280-281$  °C. <sup>1</sup>H

ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> для смеси двух изомеров A/Б, 80/20): изомер A δ 1.17 (т, 3H, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.44 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.18 (кв, 2H, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.16 (д, 2H, *J* = 8.03 Гц, Ar,), 7.60 (д, 2H, *J* = 8.03 Гц, Ar), 10.38 (уш. с, 1H, NH), 13.40 (уш. с, 1H, NH); изомер Б δ 1.26 (т, 3H, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.27 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.46 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.20 (кв, 2H, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.16 (д, 2H, *J* = 8.03 Гц, Ar), 7.60 (д, 2H, *J* = 8.03 Гц, Ar), 11.51 (уш. с, 1H, NH), 13.95 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10.8 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 20.5(CH<sub>3</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 108.5 (Спиразол), 119.5 (2×CH, Ar), 129.1 (2×CH, Ar), 132.3 (С, Ar), 136.6 (С, Ar) 143.9 (Спиразол), 148.9

(С<sub>пиразол</sub>), 161.3 (С=О), 163.1 (С=О). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3139 (NH), 2870 (СН), 1673 (С=О), 1629 (С=О), 1562, 1515, 1486, 1340, 1141, 1039, 819, 767. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 310.1162 [М+Nа]<sup>+</sup> С<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na. Вычислено: [М+Nа]<sup>+</sup> = 310.1162.

## Этил 3-((4'-этилфенил)карбамоил)-5-метил-1*Н*-пиразол-4-карбоксилат (10d).

<sup>H</sup> Бесцветный порошок (289 мг, 96%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 25:1),  $R_f = 0.21$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1),  $T_{\Pi\Pi} = 232-233$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.04-1.36 (м, 6H, CH<sub>3</sub> + CH<sub>3</sub>), 2.45 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.54-2.68 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.13-4.31 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.18 (д, 2H, J = 7.30 Гц, Ar), 7.62 (д, 2H, J = 7.30 Гц, Ar), 10.67 (уш. с, 1H, NH), (сигнал NH группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>H ЯМР). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.6 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 60.0 (CH<sub>2</sub>), 108.5 (С<sub>пиразол</sub>), 119.6 (2×CH, Ar), 127.9 (2×CH, Ar), 136.5 (С, Ar), 139.1 (С, Ar), 144.2 (С<sub>пиразол</sub>), 148.0 (С<sub>пиразол</sub>), 160.5 (C=O), 163.7 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3152 (NH), 2966, 2873 (CH), 1678 (C=O), 1628 (C=O), 1561, 1514, 1487, 1339, 1140, 1038, 835. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 324.1319 [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 324.1319.

### Этил-5-метил-3-((4'-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1*Н*-пиразол-4карбоксилат (10е).

Желтый порошок (259 мг, 76%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1),  $R_f = 0.13$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1),  $T_{III} = 255-257$ 

<sup>o</sup>C. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.15 (т, 3H, *J* = 7.34 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.46 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.18 (кв, 2H, *J* = 7.34 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.72 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 7.93 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 10.96 (уш. с, 1H, NH), (сигнал NH группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11.3 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 59.9 (CH<sub>2</sub>), 108.7 (С<sub>пиразол</sub>), 119.4 (2×CH, Ar), 123.6 (кв, CF<sub>3</sub>, *J* <sub>*C,F*</sub> = 272.93 Гц), 125.7 (C, Ar), 126.6 (2×CH, Ar), 128.5 (C, Ar), 142.5 (С<sub>пиразол</sub>), 145.1 (С<sub>пиразол</sub>), 161.2 (C=O), 163.2 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3150 (NH), 3052, 2988, 2956 (CH), 1682 (C=O), 1654 (C=O), 1633, 1611, 1566, 1330 (CF<sub>3</sub>-Ar), 1218, 1159, 1112, 1068, 1038, 842. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 364.0871 [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 364.0879.

## Этил 3-((2'-фторофенил)карбамоил)-5-метил-1*Н*-пиразол-4-карбоксилат (10f).

Светло-желтый порошок (166 мг, 57%), был выделен колоночной



хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1),  $R_f = 0.15$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 25:1),  $T_{пл} = 255-256$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.31 (т, 3H, J = 7.34 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.48 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.31 (кв, 2H, J = 7.34 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.18-7.27 (м, 2H, Ar), 7.27-7.34 (м, 1H, Ar), 8.06-8.17 (м, 1H, Ar), (сигналы NH групп не наблюдались в спектре <sup>1</sup>H ЯМР). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.0 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 108.6 (С<sub>пиразол</sub>), 115.4 (д,  $J_{C,F} = 18.80$  Гц, CH, Ar), 122.7 (CH, Ar), 124.3 (CH, Ar), 125.5 (д,  $J_{C,F} = 7.74$  Гц, CH, Ar), 125.8 (C, Ar), 144.3 (С<sub>пиразол</sub>), 147.5 (С<sub>пиразол</sub>), 153.8 (д,  $J_{C,F} = 242.17$  Гц, C-F, Ar), 160.5 (C=O), 163.6 (С=O). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3145 (NH), 2958, 2870 (CH), 1683 (C=O), 1654 (C=O), 1622, 1561, 1491, 1457, 1341, 1226, 1140, 1038, 844, 751. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 314.0914 [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 314.0911.

# Этил 3-((4'-бромофенил)карбамоил)-5-метил-1*Н*-пиразол-4-карбоксилат (10g).

Бесцветный порошок (292 мг, 83%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 75:1), R<sub>f</sub> = 0.11 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH,

50:1),  $T_{\Pi\Pi} = 276-278$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.11-1.24 (м, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.47 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.10-4.28 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.54 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 7.71 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 10.58 (уш. с, 1H, NH), 13.44 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.4 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 59.9 (CH<sub>2</sub>), 108.7 (С<sub>пиразол</sub>), 115.3 (C, Ar), 121.4 (2×CH, Ar), 131.6 (2×CH, Ar), 138.3 (C, Ar), 144.4 (С<sub>пиразол</sub>), 147.9 (С<sub>пиразол</sub>), 160.9 (C=O), 163.3 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3147 (NH), 3035, 2940, 2956 (CH), 1678 (CO), 1627 (CO), 1559, 1490, 1339, 1140, 1038, 1009, 828. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 352.0291 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 352.0291.



# Этил 3-((4'-хлорофенил)карбамоил)-5-метил-1*Н*-пиразол-4-карбоксилат (10h).

Светло-розовый порошок (283 мг, 92%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 75:1), R<sub>f</sub> = 0.10 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH,

50:1), T<sub>пл</sub> = 280-283 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.10-1.33 (м, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.47 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.12-4.33 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.40 (д, 2H, *J* = 7.32 Гц, Ar), 7.75 (д, 2H, *J* = 7.32 Гц, Ar), 10.70 (уш. с, 1H, NH), (сигнал NH группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11.4 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 59.9 (CH<sub>2</sub>), 109.5 (С<sub>пиразол</sub>), 120.9 (2×CH, Ar), 127.2 (C, Ar), 128.7 (2×CH, Ar), 137.8 (C, Ar), 141.7 (С<sub>пиразол</sub>), 147.1 (С<sub>пиразол</sub>), 160.6 (C=O), 163.8 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3144 (NH), 3038, 2984, 2952 (CH), 1677 (C=O), 1626 (C=O), 1561, 1494, 1340, 1141, 1039, 1013, 831. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 308.0794 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 308.0796.

## Этил 5-метил-3-((2'-нитрофенил)карбамоил)-1*H*-пиразол-4-<sup>№</sup> NO<sub>2</sub> карбоксилат (10i).

Н Светло-желтый порошок (258 мг, 81%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 75:1), R<sub>f</sub> = 0.13 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1), T<sub>пл</sub> = 188-190 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.33 (т, 3Н, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.45 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 4.24 (кв, 2Н, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.40 (дд, 1Н, *J* = 7.33, 8.06 Гц, Ar), 7.79 (дд, 1Н, *J* = 7.33, 8.06 Гц, Ar), 8.11 (д, 1Н, *J* = 8.06 Гц, Ar), 11.21 (уш. с, 1Н, NH), (сигнал NH группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11.1 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 110.1 (С<sub>пиразол</sub>), 123.9 (CH, Ar), 124.8 (CH, Ar), 125.3 (CH, Ar), 132.1 (C, Ar), 134.7 (CH, Ar), 140.3 (C, Ar), 145.1 (С<sub>пиразол</sub>), 148.8 (С<sub>пиразол</sub>), 159.7 (C=O), 163.2 (C=O). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3312 (NH), 2980, 2939 (CH), 1728 (C=O), 1690 (C=O), 1506, 1341 (NO<sub>2</sub>), 1290, 1103, 1035, 896, 745. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 319.1038 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 319.1037.

### Этил 5-метил-3-(фенилкарбамоил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (10j).

<sup>Eto</sup> NH Светло-желтый порошок (243 мг, 89%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 100:1), R<sub>f</sub> = 0.18 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1), T<sub>пл</sub> = 252-253 °C. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.22 (т, 3H, *J* = 7.32 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.47 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.24 (кв, 2H, *J* = 7.32 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.11 (дд, 1H, *J* = 7.33 Гц, Ar), 7.36 (дд, 2H, *J* = 7.33 Гц, Ar), 7.72 (д, 2H, *J* = 7.33 Гц, Ar), 10.64 (уш. с, 1H, NH), (сигнал NH группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>H ЯМР). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11.6 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 59.9 (CH<sub>2</sub>), 108.5 (С<sub>пиразол</sub>), 119.4 (2×CH, Ar), 121.0 (C, Ar), 123.6 (CH, Ar), 128.7 (2×CH, Ar), 138.8 (С<sub>пиразол</sub>), 145.4 (С<sub>пиразол</sub>), 160.1 (C=O), 163.4 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3172 (NH), 3030, 2974 (CH), 1679 (C=O), 1654 (C=O), 1628, 1567, 1490, 1450, 1338, 1141, 1041, 768, 758. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 312.0748 [M+K]<sup>+</sup> С<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>K. Вычислено: [M+K]<sup>+</sup> = 312.0745.

### Этил 5-метил-3-(нафтален-1'-ил-карбамоил)-1*Н*-пиразол-4карбоксилат (10k).

Белый порошок (307 мг, 95%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1),  $R_f = 0.18$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1),  $T_{\pi\pi} = 228-230$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (300

МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> для смеси изомеров A/Б, 70/30): изомер A  $\delta$  1.25 (т, 3H, J = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.48 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.26 (кв, 2H, J = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.49-7.67 (м, 3H, Ar), 7.74-7.91 (м, 2H, Ar), 7.92-8.07 (м, 1H, Ar), 8.11-8.30 (м, 1H, Ar), 10.64 (уш. с, 1H, NH), 13.47 (уш. с, 1H, NH); изомер Б: б 1.36 (т, 3H, J = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.48 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.40 (кв, 2H, J = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), ), 7.49-7.67 (м, 3H, Ar), 7.74-7.91 (M, 2H, Ar), 7.92-8.07 (M, 1H, Ar), 8.11-8.30 (M, 1H, Ar), 11.93 (VIII. c, 1H, NH), 14.11 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10.9 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 59.9 (CH<sub>2</sub>), 108.7 (Спиразол), 120.9 (С, Ar), 122.1 (СН, Ar), 123.0 (СН, Ar), 125.6 (2×СН, Ar), 125.7 (СН, Ar), 125.9 (С, Ar), 126.1 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 133.8 (C, Ar), 144.1 (Спиразол), 148.8 (Спиразол), 161.9 (C=O), 163.5 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3156 (NH), 3041, 2942 (CH), 1680 (C=O), 1634 (C=O), 1561, 1491, 1327, 1257, 1140, 1119, 1035, 787, 764. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 346.1165 [M+Na]+  $C_{18}H_{17}N_3O_3Na$ . Вычислено:  $[M+Na]^+ = 346.1162$ .

### Этил 3-(бензилкарбамоил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат (10).



Белый порошок (201 мг, 70%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1),  $R_f = 0.17$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1),  $T_{nn} = 158$ -160 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> для смеси изомеров А/Б, 70:30): изомер А δ 1.21 (т, 3H, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.43 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.16 (кв, 2H, J = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.44 (д, 2H, J = 5.86 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.22-7.41 (м, 5H, Ar), 8.95 (т, 1H, J = 5.86 Гц, NH), 13.31 (уш. с, 1H, NH); изомер Б б 1.28 (т, 3H,

J = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 2,40 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.26 (кв, 2H, J = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.56 (д, 2H, J = 5.86 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.22-7.41 (м, 5H, Ar), 8.95 (т, 1H, J = 5.86 Гц, NH), 10.05 (т, 1H, J = 5.86 Гц, NH), 13.89 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10.8 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 108.6 (Спиразол), 126.7 (CH, Ar), 127.2 (2×CH, Ar), 128.2 (2×CH, Ar), 139.4 (C, Ar), 143.7 (Спиразол), 148.6 (Спиразол), 159.1 (С=О), 162.6 (С=О). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3188 (NH), 2991, 2983 (СН), 1682 (С=О), 1649 (C=O), 1592, 1449, 1314, 1234, 1134, 1020, 981, 850, 737. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 288.1342 [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 288.1343.

### Этил 5-метил-3-(фенэтилкарбамоил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (10m).

Светло-желтый порошок (214 мг, 71%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 75:1),  $R_f = 0.20$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1), Т<sub>пл</sub> = 150-151 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> для смеси двух изомеров А/Б, 70:30): изомер А δ 1.25 (т, 3H, J = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.42 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.78-2.91 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.43 (дт, 2H, J = 5.13, 7.96 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.18 (кв, 2H, J = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.18-7.36 (м, 5H, Ar), 8.53 (т, 1H, NH, J = 5.13 Гц), 13.27 (уш. с, 1H, NH); изомер Б б 1.31 (т, 3H, J = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.38 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.782.91 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.57 (дт, 2H, *J* = 5.13, 7.96 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.28 (кв, 2H, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.18-7.36 (м, 5H, Ar), 9.73 (т, 1H, NH, *J* = 5.13 Гц), 13.82 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10.8 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (CH<sub>2</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 108.6 (С<sub>пиразол</sub>), 126.1 (CH, Ar), 128.4 (2×CH, Ar), 128.6 (2×CH, Ar), 139.5 (C, Ar), 143.7 (С<sub>пиразол</sub>), 148.6 (С<sub>пиразол</sub>), 157.7 (C=O), 162.4 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3187 (NH), 3089, 2978 (CH), 1681 (C=O), 1646 (C=O), 1581, 1539, 1453, 1318, 1230, 1151, 1131, 1110, 1018, 853, 755, 703. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 324.1318 [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 324.1319.

## Этил 3-((2'-хлоропиридин-3-ил)карбамоил)-5-метил-1*Н*-пиразол-4-NH CI карбоксилат (10n).

Жетлый порошок (179 мг, 58%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 100:1),  $R_f = 0.15$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1),  $T_{n\pi} = 145-146$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.29 (т, 3H, J = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.47 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.30 (кв, 2H, J = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.49 (дд, 1H, J = 6.81, 8.03 Гц, Ar), 8.23 (д, 1H, J = 6.81 Гц, Ar), 8.47 (д, 1H, J = 8.03 Гц, Ar), 10.54 (уш. с, 1H, NH), 13.41 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  14.1 (CH<sub>3</sub> + CH<sub>3</sub>), 60.7 (CH<sub>2</sub>), 109.2 (С<sub>пиразол</sub>), 123.6 (CH, Ar), 131.8 (CH, Ar), 132.9 (C, Ar), 142.4 (С<sub>пиразол</sub>), 145.4 (CH, Ar), 148.2 (С<sub>пиразол</sub>), 152.2 (C, Ar), 159.1 (C=O), 160.0 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3252 (NH), 2983, 2936 (CH), 1690 (C=O), 1654 (C=O), 1592, 1540, 1452, 1324, 1199, 1138, 1074, 1011, 795, 755. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 309.0743 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 309.0749.



### Этил 3-((6'-метоксибензо[d]тиазол-2'-ил)карбамоил)-5-метил-1*H*пиразол-4-карбоксилат (10о).

Н Желтый порошок (162 мг, 45%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1), R<sub>f</sub> = 0.17 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1), T<sub>пл</sub> = 288-290 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.12-1.27 (м, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.47 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.13-4.32 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.05 (дд, 1H, J = 2.45, 8.81, Гц, Ar), 7.61 (д, 1H, J = 2.45 Гц, Ar), 7.68 (д, 1H, J = 8.81 Гц, Ar), 12.86 (уш. с, 1H, NH), 13.67 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11.1 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 104.8 (CH, Ar), 105.6 (C, Ar), 109.3 (С<sub>пиразол</sub>), 112.9 (C, Ar), 115.1 (CH, Ar), 117.9 (C, Ar), 121.4 (CH, Ar), 142.7

(С<sub>пиразол</sub>), 149.1 (С<sub>пиразол</sub>), 155.9 (С=О), 156.4 (С=О), 172.9 (один четвертичный атом С в спектре <sup>13</sup>С не наблюдался). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3386 (NH), 2934, 2934 (СН), 1685 (С=О), 1677 (С=О),

1606, 1546, 1469, 1320, 1264, 1225, 1120, 1028, 825, 807. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 399.0529 [M+K]<sup>+</sup> С<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SK. Вычислено: [M+K]<sup>+</sup> = 399.0524.

## Этил 3-((1'-этокси-4'-метил-1'-оксопентан-2'-ил)карбамоил)-5-метилето NH сообен ин-тиразол-4-карбоксилат (10р).

Желтый порошок (85 мг, 25%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 75:1),  $R_f = 0.11$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1),  $T_{III} = 99-100$  °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 0.90 (д, 3H, *J* = 6.60 Гц, CH<sub>3</sub>), 0.92 (д, 3H, *J* = 6.60 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.22 (т, 3H, *J* = 7.33 Гц, СН<sub>3</sub>), 1.28 (т, 3H, *J* = 7.33 Гц, СН<sub>3</sub>), 1.56-1.76 (м, 3H, CH + CH<sub>2</sub>), 2.42 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.13 (кв, 2H, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.24 (кв, 2H, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.44-4.53 (м, 1H, CH), 9.40 (уш. с, 1H, NH), (сигнал NH группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ 12.4 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 24.3 (CH), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH), 60.4 (CH<sub>2</sub>), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 108.6 (Спиразол), 143.8 (Спиразол), 149.5 (Спиразол), 160.4 (С=О), 164.2 (С=О), 172.0 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3185 (NH), 2960, 2872 (CH), 1741 (C=O), 1685 (C=O), 1642 (C=O), 1578, 1492, 1323, 1247, 1137, 1040, 841, 774. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 340.1865 [M+H]+  $C_{16}H_{26}N_3O_5$ . Вычислено:  $[M+H]^+ = 340.1867$ .

### 3-((4'-метоксифенил)карбамоил)-5-метил-1Н-пиразол-4-Децил DecO NH карбоксилат (10q).

Светло-желтый порошок (198 мг, 46%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 75:1),  $R_f = 0.25$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 25:1), Т<sub>пл</sub> = 147-149 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> для смеси двух изомеров А/Б, 90:10):

изомер А δ 0.87 (т, 3H, J = 6.60 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.15-1.33 (м, 14H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>), 1.45-1.56 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.47 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.10 (т, 2H, *J* = 6.60 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.91 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 7.65 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 10.31 (уш. с, 1H, NH), 13.37 (уш. с, 1H, NH); изомер Б δ 0.87 (т, 3H, J = 6.60 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.15-1.33 (м, 14H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>2 +</sub> CH<sub>2</sub>), 1.59-1.68 (м, 2H, *J* = 6.60 Гц, CH<sub>2</sub>), 2.42 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.25 (т, 2H,  $J = 6.60 \Gamma \mu$ , CH<sub>2</sub>), 6.98 (g, 2H,  $J = 8.80 \Gamma \mu$ , Ar), 7.65 (g, 2H,  $J = 8.80 \Gamma \mu$ , Ar), 11.43 (ym. c, 1H, NH), 13.93 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10.8 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>). 31.4 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 108.3 (Спиразол), 113.8 (2×CH, Ar), 120.8 (2×CH, Ar), 132.5 (С, Ar), 143.9 (Спиразол), 149.2 (Спиразол), 155.3 (С, Ar), 161.1 (С=О), 163.1 (С=О). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3210 (NH), 2925, 2855 (СН),

1674 (C=O), 1629 (C=O), 1573, 1512, 1467, 1317, 1248, 1135, 1038, 830, 758. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 416.2538 [M+H]<sup>+</sup> С<sub>23</sub>Н<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 416.2544.

### 4-Ацетил-N-(4'-метоксифенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-карбоксамид (10r).

Получен по модифицированной методике: к раствору 3-бромопентан-2,4диона (231 мг, 1.3 ммоль) в этаноле (5 мл) добавили тиогидразид оксаминовой

кислоты (225 мг, 1 ммоль) и TsOH (17 мг, 10 мол.%). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 40 °C (ТСХ мониторинг). Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и упарили растворитель при пониженном давлении. Светло-желтый порошок (104 мг, 34%) был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 75:1),  $R_f = 0.20$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1),  $T_{nn} = 207-209$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.44 (с, 6H, CH<sub>3</sub> + CH<sub>3</sub>) 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.93 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 7.68 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 10.43 (уш. с, 1H, NH), 13.44 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.1 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 46.5 (OCH<sub>3</sub>), 105.2 (2×CH, Ar), 107.7 (С<sub>пиразол</sub>), 112.7 (2×CH, Ar), 123.2 (C, Ar), 142.5 (С<sub>пиразол</sub>), 146.9 (С<sub>пиразол</sub>), 158.3 (C, Ar), 161.1 (C=O), 186.2 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3233 (NH), 3010, 2838 (CH), 1661 (C=O), 1624 (C=O), 1510, 1447, 1240, 1154, 1034, 829, 522. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 296.1011 [M+Na]<sup>+</sup> С<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 296.1006.

### Этил 5-бензил-3-((4'-метоксифенил)карбамоил)-1*H*-пиразол-4карбоксилат (10s).

Желтый порошок (262 мг, 69%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 100:1), R<sub>f</sub> = 0.30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1), T<sub>пл</sub> = 172-

174 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.12 (т, 3H, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.18 (кв, 2H, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.25 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.94 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 7.20-7.36 (м, 5H, Ph), 7.64 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 10.30 (уш. с, 1H, NH), 13.58 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  13.9 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 113.8 (С<sub>пиразол</sub>), 113.9 (С<sub>пиразол</sub>), 120.9 (2×CH, Ar), 121.7 (CH, Ar), 126.5 (C, Ar), 128.3 (4×CH, Ar), 128.5 (2×CH, Ar), 132.3 (C, Ar), 145.9 (С<sub>пиразол</sub>), 155.4 (C, Ar), 160.9 (C=O), 162.8 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3240 (NH), 2993, 2836 (CH), 1676 (C=O), 1630 (C=O), 1573, 1511, 1463, 1302, 1247, 1151, 1104, 1036, 1011, 834, 731. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 380.1603 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 380.1605.



### Этил 5-(4'-метоксибензил)-3-((4''-метоксифенил)карбамоил)-1*H*пиразол-4-карбоксилат (10t).

Желтый порошок (266 мг, 65%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 75:1),  $R_f = 0.13$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1),  $T_{\Pi \pi} = 153-155$  °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.14 (т, 3H, J =

7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 3.72 (c, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (c, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.09-4.29 (м, 4H, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>), 6.88 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 6.94 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 7.20 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 7.63 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 10.29 (уш. c, 1H, NH), 13.56 (уш. c, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  13.9 (CH<sub>3</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 55.1 (OCH<sub>3</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 60.0 (CH<sub>2</sub>), 108.2 (С<sub>пиразол</sub>), 113.7 (С<sub>пиразол</sub>), 113.9 (4×CH, Ar), 121.0 (2×CH, Ar), 129.4 (2×CH, Ar), 130.3 (C, Ar), 132.0 (C, Ar), 153.5 (С<sub>пиразол</sub>), 155.5 (C, Ar), 157.9 (C, Ar), 161.6 (C=O), 163.4 (C=O). ИК (KBr), v/cm<sup>-1</sup>: 3219 (NH), 2996, 2835 (CH), 1685 (C=O), 1661 (C=O), 1573, 1511, 1465, 1303, 1243, 1177, 1106, 1034, 830, 755. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 410.1705 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 410.1710.



### Этил 3-((4'-метоксифенил)карбамоил)-5-(нафтален-2''-илметил)-1*Н*-пиразол-4-карбоксилат (10u).

Желтый порошок (193 мг, 45%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 100:1)  $R_f = 0.35$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 25:1),  $T_{\pi\pi} = 182-183$  °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta 0.96$  (т,

3H, J = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 3.75 (c, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.11 (кв, 2H, J = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.71 (c, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.94 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 7.18 (д, 1H, J = 6.87 Гц, Ar), 7.44 (дд, 1H, J = 7.33, 7.82 Гц, Ar), 7.55 (ддд, 1H, J = 1.47, 6.87, 7.33 Гц, Ar), 7.65 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 7.83 (д, 1H, J = 8.32 Гц, CH), 7.96 (дд, 1H, J = 1.47, 6.87, 7.33 Гц, Ar), 7.65 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Ar), 7.83 (д, 1H, J = 8.32 Гц, CH), 7.96 (дд, 1H, J = 1.47, 7.82 Гц, Ar), 8.19 (дд, 1H, J = 1.47, 8.32 Гц, CH), 10.50 (уш. c, 1H, NH), 13.46 (уш. c, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  13.7 (CH<sub>3</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 108.9 (С<sub>пиразол</sub>), 113.6 (С<sub>пиразол</sub>), 113.9 (2×CH, Ar), 121.1 (2×CH, Ar), 122.6 (C, Ar), 123.7 (CH, Ar), 125.6 (CH, Ar), 125.8 (CH, Ar), 125.9 (CH, Ar), 126.4 (CH, Ar), 127.1 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 131.4 (C, Ar), 133.4 (C, Ar), 139.8 (C, Ar), 145.3 (С<sub>пиразол</sub>), 155.6 (C, Ar), 161.4 (C=O), 163.3 (C=O). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3203 (NH), 2996, 2831 (CH), 1676 (C=O), 1630 (C=O), 1573, 1511, 1462, 1307, 1248, 1156, 1106, 1041, 1010, 831, 790. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 430.1758 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 430.1761.



EtO

### Метил 5-(4'-метоксифенил)-3-((4''-метоксифенил)карбамоил)-1*H*пиразол-4-карбоксилат (10v).

Светло-желтый порошок (190 мг, 50%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 75:1),  $R_f = 0.18$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /

МеОН, 25:1), Т<sub>пл</sub> = 195-197 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 3.69 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.94 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 7.08 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 7.59 (д, 2H, *J* = 8.06 Гц, Ar), 7.68 (д, 2H, *J* = 8.06 Гц, Ar), 10.37 (уш. с, 1H, NH), (сигнал NH группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 109.1 (С<sub>пиразол</sub>), 113.9 (2×CH, Ar), 114.1 (2×CH, Ar), 121.2 (С<sub>пиразол</sub>), 121.4 (2×CH, Ar), 122.7 (С, Ar), 129.8 (2×CH, Ar), 131.9 (С, Ar), 155.4 (С<sub>пиразол</sub>), 155.6 (С, Ar), 156.5 (С, Ar), 160.1 (С=О), 164.2 (С=О). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3186 (NH), 3008, 2835 (CH), 1686 (С=О), 1649 (С=О), 1625, 1512, 1466, 1240, 1176, 1082, 1030, 976, 831, 756. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 404.1218 [M+Na]<sup>+</sup> С<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 404.1217.

## Этил 5-(2'-этокси-2'-оксоэтил)-3-((4''-метоксифенил)карбамоил) -1*H*пиразол-4-карбоксилат (10w).

Светло-желтый порошок (304 мг, 81%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1),  $R_f = 0.24$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH,

50:1), Т<sub>пл</sub> = 170-172 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.21 (т, 6Н, *J* = 6.60 Гц, СН<sub>3</sub> + СН<sub>3</sub>), 3.76 (с, 3H, ОСН<sub>3</sub>), 3.94 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.12 (кв, 2H, *J* = 6.60 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.23 (кв, 2H, *J* = 6.60 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.96 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 7.64 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 11.06 (уш. с, 1H, NH), (сигнал NH группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 13.8 (СН<sub>3</sub>), 14.0 (СН<sub>3</sub>), 33.4 (СН<sub>2</sub>), 55.2 (ОСН<sub>3</sub>), 60.6 (СН<sub>2</sub> + СН<sub>2</sub>), 109.2 (С<sub>пиразол</sub>), 114.1 (2×СН, Ar), 121.1 (2×СН, Ar), 131.6 (С, Ar), 147.9 (С<sub>пиразол</sub>), 151.4 (С<sub>пиразол</sub>), 155.7 (С, Ar), 160.0 (С=О), 163.8 (С=О), 169.3 (С=О). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3196 (NH), 2982, 2936 (СН), 1743, 1681 (С=О), 1656 (С=О), 1568, 1510, 1461, 1301, 1246, 1183, 1106, 1030, 830. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 414.1060 [М+К]<sup>+</sup> С<sub>18</sub>Н<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>K. Вычислено: [М+К]<sup>+</sup> = 414.1062.



### 17α-(3'((4''-этилфенил)карбамоил)-5'метил-1'*H*-пиразол-4'карбокси)-3-оксо-андрост-4-ен (14).

Белый порошок (435 мг, 80%), был выделен колоночной хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 25:1),  $R_f = 0.15$ 

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 50:1), Т<sub>пл</sub> = 158-160 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.21 (т, 3H, *J* = 7.31 Гц,

СН<sub>3</sub>), 1.24 (с, 3H, 19-СН<sub>3</sub>), 1.27 (с, 3H, 18-СН<sub>3</sub>), 0.93-2.49 (м, 19H), 2.58 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.64 (кв, 2H, *J* = 7.31 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.83-5.01 (м, 1H, 17-CH), 5.76 (с, 1H, 4-H), 7.20 (д, 2H, *J* = 8.41 Гц, Ar), 7.66 (д, 2H, *J* = 8.41 Гц, Ar), 12.31 (уш. с, 1H, NH), (сигнал NH группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>H ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 13.6 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (18-CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (19-CH<sub>3</sub>), 21.3 (11-CH<sub>2</sub>), 24.2 (15-CH<sub>2</sub>), 28.4 (16-CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (7-CH<sub>2</sub>), 33.4 (6-CH<sub>2</sub>), 34.7 (2-CH<sub>2</sub>), 36.3 (8-CH), 36.5 (1-CH<sub>2</sub>), 37.6 (12-CH<sub>2</sub>), 39.4 (10-C), 43.5 (13-C), 50.9 (14-CH), 54.5 (9-CH), 85.4 (17-CH), 110.1 (С<sub>пиразол</sub>), 121.3 (2×CH, Ar), 124.8 (4-CH), 123.1 (2×CH, Ar), 136.0 (C, Ar), 141.8 (C, Ar), 142.9 (С<sub>пиразол</sub>), 152.3 (С<sub>пиразол</sub>), 156.7 (C=O), 167.2 (C=O), 171.48 (5-C), 200.2 (3-C). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3190 (NH), 2963, 2934 (CH), 1680 (C=O), 1677 (C=O), 1560, 1515, 1449, 1329, 1312, 1231, 1120, 1037, 834. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 566.2986 [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 566.2989.

#### III. в. Опыты масштабирования

### Этил 3-((4'-метоксифенил)карбамоил)-5-метил-1*Н*-пиразол-4-карбоксилат (10а).

К раствору ацетоуксусного эфира (741 мг, 5.7 ммоль) в этаноле (22.2 мл) добавили 2гидразинил-*N*-(4'-метоксифенил)-2-тиоксоацетамид (1.0 г, 4.4 ммоль) и TsOH (76 мг, 10 мол.%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30-60 минут до полной конверсии тиогидразида оксаминовой кислоты. Далее добавили йод (1.1 г, 4.4 ммоль), полученную смесь выдержали при 40 °C в течение 3 часов до полной конверсии гидразона тиогидразида оксаминовой кислоты (ТСХ мониторинг). Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отогнали растворитель при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 50:1, в результате чего был получен светло-желтый порошок (1.1 г, 83%).

### Этил 5-(2'-этокси-2'-оксоэтил)-3-((4''-метоксифенил)карбамоил) -1*Н*-пиразол-4карбоксилат (10w).

К раствору ацетондикарбоновой кислоты (500 мг, 2.9 ммоль) в этаноле (11 мл) добавили 2-гидразинил-*N*-(4'-метоксифенил)-2-тиоксоацетамид (0.5 г, 2.2 ммоль) и TsOH (38 мг, 10 мол.%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30-60 минут до полной конверсии тиогидразида оксаминовой кислоты. Далее добавили йод (0.6 г, 2.2 ммоль). Полученную смесь выдержали при 40 °C в течение 3 часов до полной конверсии гидразона тиогидразида оксаминовой кислоты (ТСХ мониторинг). Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отогнали растворитель при пониженном давлении, продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 50:1, в результате чего был получен светло-желтый порошок (668 мг, 80%).

### III. г. Химические трансформации пиразолов 10а, 10w



К раствору этил-3-((4'-метоксифенил)карбамоил)-5-метил-1*H*-пиразол-4карбоксилата (100 мг, 0.33 ммоль) в метаноле (2 мл) добавили 1М раствор

гидроксида калия (2 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 5-10 минут, затем охладили до комнатной температуры и добавляли 2% водный раствор HCl до pH = 1. Затем разбавили полученную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органические слои объединили, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель отоганли при пониженном давлении врезультате чего был получен аналитически чистый образец продукта, представляющего собой белый порошок (89 мг, 98%),  $R_f = 0.05$  (петр.эфир / EtOAc, 1:5).  $T_{n\pi} = 228-230$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.36 (с, 3H, CH<sub>3</sub>) 3.73 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.85 (д, 2H, J = 8.79 Гц, Ar), 7.69 (д, 2H, J = 8.79 Гц, Ar), 16.56 (уш. с, 1H, OH), (сигнал NH группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>H ЯМР). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  15.0 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (OCH<sub>3</sub>), 113.7 (2×CH, Ar), 116.3 (С<sub>пиразол</sub>), 120.3 (2×CH, Ar), 134.5 (C, Ar), 142.4 (С<sub>пиразол</sub>), 149.5 (С<sub>пиразол</sub>), 154.2 (C, Ar), 161.5 (C=O), 169.7 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3190 (NH), 2993, 2836 (CH), 1735 (CO), 1629 (CO), 1571, 1512, 1448, 1376, 1282, 1245, 1140, 1039, 882, 818. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 314.0538 [M+K]<sup>+</sup> C<sub>1</sub>3H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>K. Вычислено: [M+K]<sup>+</sup> = 314.0538.



## *N*<sup>4</sup>-Бутил-*N*<sup>3</sup>-(4'-метоксифенил)-5-метил-1*H*-пиразол-3,4дикарбоксамид (16).

Смесь 3-((4'-метоксифенил)карбамоил)-5-метил-1*Н*-пиразол-4карбоновой кислоты (100 мг, 0.36 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола

(118 мг, 0.73 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) последовательно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Затем добавили бутиламин (2.43 мл, 23 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток промыли водным раствором КОН (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента смеси петр.эфир / EtOAc, 1:2. Получен белый порошок (18 мг, 15%),  $R_f = 0.38$  (петр.эфир / EtOAc, 1:5),  $T_{nn} = 150-152$  °C. <sup>1</sup>H

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 0.91 (т, 3H, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.29-1.44 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44-1.57 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.46 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.18-3.22 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.95 (д, 2H, *J* = 8.79 Гц, Ar), 7.64 (д, 2H, *J* = 8.79 Гц, Ar), 10.00 (уш. с, 1H, NH), 10.36 (уш. с, 1H, NH), 13.54 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12.7 (CH<sub>3</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 114.9 (2×CH, Ar), 115.3 (С<sub>пиразол</sub>), 123.8 (2×CH, Ar), 132.2 (С, Ar), 143.8 (С<sub>пиразол</sub>), 146.6 (С<sub>пиразол</sub>), 157.2 (С, Ar), 163.4 (С=О), 169.8 (С=О). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3344 (NH), 2957, 2930, 2863, 2837 (CH), 1646 (C=O), 1628 (C=O), 1591, 1538, 1516, 1412, 1300, 1250, 1174, 1110, 1030, 890, 825. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 331.1765 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 331.1762.

**5-(4'-Метоксифенил)-3-метилпирроло[3,4-с]пиразол-4,6**(*2H,5H*)-дион (17). Получен по модифицированной методике Онмачта [338].



3-((4'-метоксифенил)карбамоил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой К суспензии кислоты (0.18 ммоль) в бензоле (1 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (15 мкл, 2 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 5 часов, затем охладили до комнатной температуру и упарили бензол при пониженном давлении. К полученному твердому осадку добавили гексаметилтрифосфорамид (HMTPA) (120 мкл), быстро нагрели смесь до 180 °С и выдержали при это йтмпературе в течение 2 минут. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой и твердый осадок отфильтровывали. Продукт был выделен методом колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 50:1. Белый порошок (21 мг, 25%), R<sub>f</sub> = 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 25:1), T<sub>пл</sub> = 170-172 <sup>o</sup>C. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2.47 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.05 (д, 2H, *J* = 8.06 Гц, Ar), 7.27 ( $\mu$ , 2H,  $J = 8.06 \Gamma \mu$ , Ar), 10.49 ( $\mu$ m. c, 1H, NH). <sup>13</sup>C MP (75 MF $\mu$ , ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.4 (CH<sub>3</sub>), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 115.2 (2×CH, Ar), 116.9 (Спиразол), 126.4 (С, Ar), 130.3 (2×CH, Ar), 148.7 (Спиразол), 153.5 (Спиразол), 159.9 (С, Ar), 162.7 (С=О), 163.0 (С=О). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3432 (NH), 2889, 2839 (CH), 1735 (C=O), 1730 (C=O), 1617, 1509, 1439, 1361, 1302, 1252, 1164, 1045, 809. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 280.0694 [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 280.0693.

Этил 5-(2-(бутиламино)-2-оксоэтил)-3-((4'-метоксифенил)карбамоил)-1*Н*-пиразол-4карбоксилат (19).



Смесь этил-5-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-((4'-метоксифенил)карбамоил)-1Н-пиразол-4карбоксилата (158 мг, 0.42 ммоль) и бутиламина (1 мл, 10.6 ммоль) в 3.4 мл *п*-ксилола кипятили 12 часов. Затем оставили на 12 часов при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровали и промыли петролейным эфиром (15 мл). Продукт выделяли методом колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10:1. Был получен белый порошок (71 мг, 45%), R<sub>f</sub> = 0.24 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 25:1), T<sub>пл</sub> = 210-213 °C. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> для смеси двух изомеров A/Б, 60:40): изомер A:  $\delta$  0.91 (т, 3H, J = 7.33Гц, СН<sub>3</sub>), 1.16 (т, 3H, *J* = 6,60 Гц, СН<sub>3</sub>), 1.21-1.36 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36-1.48 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.00-3.15 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.26 (кв, 2H, *J* = 6.60 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.99 (д, 2H, *J* = 8.06 Гц, Ar), 7.64 (д, 2H, J = 8.06 Гц, Ar), 7.81 (т, 1H, J = 4.40 Гц, NH), 11.52 (уш. с, 1H, NH), 14.08 (уш. с, 1H, NH); изомер Б: δ 0.91 (т, 3H, *J* = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.16 (т, 3H, *J* = 6.60 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.21-1.36 (M, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36-1.48 (M, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.00-3.15 (M, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (c, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (c, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.16 (кв, 2H, *J* = 6.60 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.92 (д, 2H, *J* = 8.06 Гц, Ar), 7.64 (д, 2H, *J* = 8.06 Гц, Ar), 8.04 (τ, 1H, J = 4.40 Γц, NH), 10.35 (уш. с, 1H, NH), 13.45 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 13.7 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 113.5 (2×CH, Ar), 115.2 (Спиразол), 122.7 (2×CH, Ar), 131.5 (С,Аг), 142.6 (Спиразол), 147.1 (С<sub>пиразол</sub>), 155.8 (С,Аг), 160.0 (С=О), 162.2 (С=О), 162.4 (С=О). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3435 (NH), 3297 (NH), 2959, 2931, 2862, 2837 (CH), 1677 (C=O), 1655 (C=O), 1649 (C=O), 1561, 1543, 1511, 1460, 1369, 1301, 1243, 1156, 1108, 1040, 844, 827. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 403.1974 [M+H]+  $C_{20}H_{27}N_4O_5$ . Вычислено:  $[M+H]^+ = 403.1976$ .

5-Бутил-*N*-(4'-метоксифенил)-4,6-диохо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3с]пиридин-3-карбоксамид (20).



Смесь этил 5-(2-(бутиламино)-2-оксоэтил)-3-((4'-метоксифенил)карбамоил)-1*Н*-пиразол-4-карбоксилата (24 мг, 0.06 ммоль) и метилата натрия (7 мг, 0.13 ммоль) в 2 мл метанола кипятили в течение 1 часа. Полученную смесь охладили до комнатной температуры и подкислили 2% водным раствором HCl до pH = 7. Выпавший осадок отфильтровали, промыли метанолом и высушили. В результате чего был получен аналитически чистый обрацез продукта, представляющий собой белый порошок (20 мг, 87%),  $R_f = 0.18$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 25:1),  $T_{пл} = 223-225$  °C. <sup>1</sup>H SMP (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.93 (т, 3H, J = 7.33 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.28-1.42 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.47-1.62 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (кв, 2H, J = 7.33 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.01 (д, 2H, J = 8.79 Гц, Ar), 7.67 (д, 2H, J = 8.79 Гц, Ar), 12.09 (уш. с, 1H, NH), 14.66 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>C SMP (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  13.7 (CH<sub>3</sub>), 19.7 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 114.7 (2×CH, Ar), 118.9 (С<sub>пиразол</sub>), 121.5 (2×CH, Ar), 130.6 (С, Ar), 145.4 (С<sub>пиразол</sub>), 150.9 (С<sub>пиразол</sub>), 156.6 (С, Ar), 159.6 (C=O), 162.2 (C=O), 166.5 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3190 (NH), 2959, 2907, 2873, 2837 (CH), 1714 (CO), 1678 (CO), 1633 (CO), 1564, 1511, 1384, 1333, 1284, 1247, 1173, 1111, 1035, 943, 828. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 357.1555 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 357.1557.

### IV. Синтез 3-карбоксамид-пиридазинов

### IV. а. Общая методика синтеза хлорвинилальдегидов 23a-l. [339]

$$\begin{array}{c} O \\ R^{1} \\ n^{(1)} \\ R^{2} \end{array} \xrightarrow{Peakius} \\ \begin{array}{c} Peakius \\ Bunchemera-Xaaka \\ R^{1} \\ R^{(1)} \\ R^{2} \end{array} \xrightarrow{CI} \\ CHO \\ n^{(1)} \\ R^{2} \end{array}$$

ДМФА охладили на ледяной бане до 0 °С и при перемешивании добавляли по каплям POCl<sub>3</sub>. Полученную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 15 минут. Затем повторно охладили до 0 °С и по каплям добавляли кетон (1 ммоль, 1 экв.). Смесь снова отогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1-2 часов. Реакционную смесь вылили на лед и разбавили насыщенным раствором NaOAc до pH = 7. После нейтрализации смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 20 мл). Объединенные органически слои промыли водой (3 × 20 мл), насыщенным раствором NaCl (20 мл), и высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В-Хлорвинилальдегиды хранили в виде растворов при +4 °С и использовали без дополнительной очистки.

сі **2-(1-Хлороэтилиден)пентаналь (23а).**[340]

<sup>р</sup>г Получен по общей методике из 0.25 г 2-гексанона (2.4 ммоль), 0.52 мл POCl<sub>3</sub> (7.4 ммоль) и 0.55 мл ДМФА (7.4 ммоль). Реакцию проводили в 2.5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при кипячении в течение 4 часов. Бесцветное масло (83%, выход определен методом <sup>1</sup>Н ЯМР с использованием внутреннего стандарта CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>, E/Z = 56:44). R<sub>f</sub> = 0.78, 0.75 (петр.эфир / EtOAc, 10:1). <sup>1</sup>Н ЯМР

(CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц для смеси *E*/*Z*-изомеров): δ 0.85-0.91 (м, 6H, CH<sub>3</sub>+CH<sub>3</sub>, *E*+*Z*-изомеры), 1.33-1.40 (м, 4H, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>, *E*+*Z*-изомеры), 2.29-2.31 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, *Z*-изомер), 2.38-2.40 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, *E*-изомер), 2.40 (с, 3H, CH<sub>3</sub>, *Z*-изомер), 2.60 (с, 3H, CH<sub>3</sub>, *E*-изомер), 10.00 (с, 1H, CHO, *E*-изомер), 10.23 (с, 1H, CHO, *Z*-изомер).

### 2-Хлороциклогепт-1-енкарбальдегид (23b). [341]

Получен по общей методике из 0.25 г циклогептанона (2.2 ммоль), 0.4 мл POCl<sub>3</sub> (4.4 ммоль) и 0.27 мл ДМФА (3.5 ммоль). Бесцветное масло (86%, выход определен методом <sup>1</sup>Н ЯМР с использованием внутреннего стандарта CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>).  $R_f = 0.85$  (петр.эфир / EtOAc, 20:1). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Гарана с соавт. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  1.44-1.51 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.69-1.73 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.78-1.82 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.47-2.51 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.81-2.84 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 10.12 (с, 1H, CHO).

## **2-Хлороциклопент-1-енкарбальдегид (23с).** [342]

Получен по общей методике из 0.65 мл циклопентенона (7.3 ммоль), 1.0 мл POCl<sub>3</sub> (10.8 ммоль) и 1.1 мл ДМФА (14.3 ммоль). Бесцветное масло (0.74 г, 74%),  $R_f = 0.55$  (петр.эфир / EtOAc, 10:1). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Су с соавт. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  1.98-2.01 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.59-2.54 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.80 (т, 2H, J = 8.00 Гц, CH<sub>2</sub>), 9.98 (с, 1H, CHO).

# Сі **3-Хлоро-2-метилбут-2-еналь (23d).** [343]

<sup>Me</sup> Получен по общей методике из 0.25 г метилэтилкетона (3.3 ммоль), 0.92 мл POCl<sub>3</sub> (9.9 ммоль) и 0.76 мл ДМФА (9.9 ммоль). Реакцию проводили в 2.8 мл хлористого метилена при кипячении в течение 3 часов. Бесцветное масло (31%, выход определен методом <sup>1</sup>Н ЯМР с использованием внутреннего стандарта CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>, E/Z = 67:33). R<sub>f</sub> = 0.49, 0.47 (петр.эфир / EtOAc, 10:1). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Рэя с соавт. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц для *Z*-изомера):  $\delta$  1.79 (c, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (c, 3H, CH<sub>3</sub>), 10.18 (c, 1H, CHO). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц для *E*-изомера):  $\delta$  1.88 (c, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.57 (c, 3H, CH<sub>3</sub>), 9.90 (c, 1H, CHO).

### сі <sub>Ет</sub> **3-Хлоро-2-метилпент-2-еналь (23е).** [341]

<sup>Ме</sup> Получен по общей методике из 0.15 г диэтилкетона (1.7 ммоль), 0.47 мл POCl<sub>3</sub> (5.1 ммоль) и 0.39 мл ДМФА (5.1 ммоль). Реакцию проводили в 1.4 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при кипячении в течение 2 часов. Бесцветное масло (35%, выход определен методом <sup>1</sup>Н ЯМР с использованием

внутреннего стандарта CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>, *E*/Z = 66:34). R<sub>f</sub> = 0.80, 0.78 (петр.эфир / EtOAc, 5:1). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Гарана с соавт. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц для *Z*-изомера): δ 1.24 (т, 3H, *J* = 7.34 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.84 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.67 (кв, 2H, *J* = 7.34 Гц, CH<sub>2</sub>), 10.24 (с, 1H, CHO). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц для *E*-изомера): δ 1.31 (т, *J* = 7.34 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.92 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.96 (кв, 2H, *J* = 7.34 Гц, CH<sub>2</sub>), 10.04 (с, 1H, CHO).

### СІ Pent СНО 2-Бутил-3-хлороокт-2-еналь (23f). [344]

<sup>Ви</sup> Получен по общей методике из 0.5 г 6-ундеканона (3.0 ммоль), 0.82 мл POCl<sub>3</sub> (8.8 ммоль) и 0.68 мл ДМФА (8.8 ммоль). Реакцию проводили в 2.8 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при кипячении в течение 1 часа. Бесцветное масло (67%, выход определен методом <sup>1</sup>Н ЯМР с использованием внутреннего стандарта CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>, E/Z = 53:47).  $R_f = 0.51$ , 0.48 (петр.эфир / EtOAc, 10:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц для смеси изомеров E/Z): δ 0.85-0.91 (м, 12H, CH<sub>3</sub>+CH<sub>3</sub>+CH<sub>3</sub>+CH<sub>3</sub>+CH<sub>3</sub>, E+Z-изомеры), 1.33-1.40 (м, 20H, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>, E+Z-изомеры), 1.68-1.73 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, E-изомер), 2.26-2.32 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, Z-изомер), 2.57-2.62 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, Z-изомер), 2.87-2.92 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, E-изомер), 10.00 (с, 1H, CHO, E-изомер), 10.22 (с, 1H, CHO, Z-изомер).

### **2-Хлороциклогекс-1-енкарбальдегид (23g)**. [342]

Получен по общей методике из 1.3 мл циклогексанона (12.6 ммоль), 1.9 мл POCl<sub>3</sub> (20.4 ммоль) и 2.0 мл ДМФА (25.9 ммоль). Бесцветное масло (1.54 г, 85%).  $R_f = 0.73$  (петр.эфир / EtOAc, 10:1). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Су с соавт. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  1.63 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.75 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.26 (тт, 2H, J = 2.50, 6.00 Гц, CH<sub>2</sub>), 2.56 (тт, J = 6.00, 2.50 Гц, 2H), 10.18 (с, 1H, CHO).

### 4-Хлоро-1,2,5,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-3-карбальдегид (23h). [345]

Получен по общей методике из 0.24 г 4-фенилциклогексанона (1.4 ммоль), 0.38 мл POCl<sub>3</sub> (4.1 ммоль) и 0.40 мл ДМФА (5.2 ммоль). Реакцию проводили в 3 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>
при комнатной температуре в течение 2 часов. Бесцветное масло (75%, выход определен методом <sup>1</sup>Н ЯМР с использованием внутреннего стандарта CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.85 (петр.эфир / EtOAc, 20:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 1.30-1.22 (м, 1H, CH<sub>2</sub>). 1.39-1.30 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.80-1.82 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.95-1.88 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.50-2.51 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.65-2.60 (м, 2H), 7.44-7.46 (м, 5H, Ph), 10.17 (с, 1H, CHO).

5-(Трет-бутил)-2-хлороциклогекс-1-енкарбальдегид (23i). [341]

СНО

Получен по общей методике из 0.22 г 4-*трет*-бутилциклогексанона (1.4 ммоль), 0.38 мл POCl<sub>3</sub> (4.1 ммоль) и 0.40 мл ДМФА (5.2 ммоль). Реакцию проводили 3 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в течение 2 часов. Бесцетное масло (85%, выход определен методом <sup>1</sup>Н ЯМР с использованием внутреннего стандарта CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>).  $R_f = 0.84$  (петр.эфир / EtOAc, 10:1). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Гарана с соавт. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 0.90 (c, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 1.30-1.22 (м, 1H), 1.39-1.30 (м, 1H), 1.83-1.84 (м, 1H), 1.95-1.88 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.54 (д, J = 18.5 Гц, 1H), 2.65-2.60 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 10.18 (c, 1H, CHO).

### 4-Хлоро-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-карбальдегид (23j). [341]

<sup>сно</sup> Получен по общей методике из 0.1 г 4-тетрагидрапиранона (0.1 ммоль), 0.35 мл POCl<sub>3</sub> (0.16 ммоль) и 0.15 мл ДМФА (0.2 ммоль). Реакцию проводили в 0.4 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при комнатной температуре в течение 2 часов. Светло-желтое масло (20%, выход определен методом <sup>1</sup>Н ЯМР с использованием внутреннего стандарта CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.84 (EtOAc / гексан, 1:1). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Гарана и соавт. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 2.41–2.44 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.77-3.79 (м, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.88-3.82 (м, 2H, CH<sub>2</sub>O), 10.04 (с, 1H, CHO).

Этил-4-хлоро-3-формил-5,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (23k).[346] Получен по общей методике из 0.1 г *N*-этоксикарбонил-4-пиперидона (0.5 ммоль), 0.05 мл POCl<sub>3</sub> (0.69 ммоль) и 0.16 мл ДМФА (1.2 ммоль). Светло-желтое масло (35%, выход определен методом <sup>1</sup>Н ЯМР с использованием внутреннего стандарта CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>).  $R_f = 0.84$ (EtOAc / гексан, 2:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  1.29 (т, 3H, J = 6.60 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.43–2.45 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (т, 2H, J = 5.8 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.15-4.18 (м, 4H, CH<sub>2</sub>N+CH<sub>2</sub>O), 10.14 (с, 1H, CHO).

сі **3-Хлоро-2-метил-3-фенилакрилальдегид (231).** [341]

Получен по общей методике из 0.2 г пропиофенона (1.5 ммоль), 0.17 мл POCl<sub>3</sub> (1.8 ммоль) и 0.22 мл ДМФА (2.8 ммоль). Реакцию проводили при 65 °C в течение 5 часов. Бесцветное масло (98%, выход определен методом <sup>1</sup>Н ЯМР с использованием внутреннего стандарта CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>, E/Z = 76:24). R<sub>f</sub> = 0.63, 0.60 (петр.эфир / EtOAc, 20:1). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствует данным, описанным в работе Гарана с соавт. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц для *Z*-изомера):  $\delta$  1.87 (c, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.43-7.46 (м, 5H, Ph), 10.43 (c, 1H, CHO). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц для *Z*-изомера):  $\delta$  2.11 (c, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.43-7.46 (м, 5H, Ph), 9.50 (c, 1H, CHO).

СНО **3-Хлоро-3-(4'-фторофенил)акрилальдегид (23m).** [347] К ДМФА (1.5 мл, 19 ммоль), охлажденому до 0 °С, при перемешивании добавили по каплям POCl<sub>3</sub> (1.1 мл, 11.8 ммоль). Смесь нагрели до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 15 минут. Затем повторно охладили до 0 °С и по капелям добавили 4-фторацетофенон (300 мкл, 2.5 ммоль). Реакционную смесь выдержали при 60 °С в течение 3 часов, вылили на лед и разбавили насыщенным раствором NaOAc (15 мл). После нейтрализации смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 × 20 мл), насыщенным раствором NaCl (20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии с ипользованием в качестве элюента смеси Et<sub>2</sub>O / бензол, 2:1. В результате был получен белый порошок (359 мг, 78%), R<sub>f</sub> = 0.50 (петр.эфир / EtOAc, 10:1). Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР соответствуют данным, описанным в работе Шриканта и соавт. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.00 (д, 1H, J = 7.8 Гц, CH=), 7.39 (дд, 2H, J<sub>C,H</sub> = J<sub>C,F</sub> = 9.0 Гц, CH-Ar), 8.00 (дд, 2H, J<sub>C,H</sub> = 9.0 Гц, J<sub>C,F</sub> = 6.0 Гц, CH-Ar), 10.12 (д, 1H, J = 7.8 Гц, CHO).

### 3-(4'-Фторофенил)-3-метоксиакрилальдегид (26).

сно.

 $_{F}$  К раствору 3-хлор-3-(4'-фторфенил) акрилальдегида (100 мг, 0.54 ммоль) в метаноле (13 мл) добавили карбонат калия (225 мг, 1.6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 часов. Растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 мл) и промыли водой (3 × 13 мл). Органическую фракцию сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси петр. эфир / EtOAc, 10:1. В результате было получено желтое масло (96 мг, 98%). R<sub>f</sub> = 0.55 (петр.эф.:EtOAc, 5:1). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.70 (д, 1H, *J* = 7.8 Гц, CH=), 7.33 (дд, 2H, *J<sub>H,H</sub>* = *J<sub>C,F</sub>* = 9.0 Гц, 2×CH), 7.59 (дд, 2H, *J<sub>H,H</sub>* = 9.0 Гц, *J<sub>H,F</sub>* = 6.0 Гц, 2×CH), 9.31 (д, 1H, *J* = 7.8 Гц, CHO). <sup>13</sup>C ЯМР (150 МГц, ДСМО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  57.2 (OCH<sub>3</sub>), 105.5 (CH), 115.6 (д, *J<sub>C,F</sub>* = 23.0 Гц, 2×CH), 129.5 (С), 132.0 (д, *J<sub>C,F</sub>* = 8.7 Гц, 2×CH), 164.2 (д, *J<sub>C,F</sub>* = 257.8 Гц, C), 175.8 (C), 190.9 (C=O). <sup>19</sup>F ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  -110.3. ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3243 (NH), 1658 (C=O), 1601 (C=O), 1510, 1248, 1170, 1060, 892. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 181.0667 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>FQ<sub>2</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 181.0659.

### IV. б. Синтез 3-карбоксамид-пиридазинов 24 a-s.

Методика А: Тиогидразид оксаминовой кислоты (0.22 ммоль) добавили к раствору хлорвинилальдегида (0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в монометиловом эфире этиленгликоля (2.5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5-30 мин до полной конверсии альдегида. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5-10 мин до полной конверсии промежуточного гидразона (контроль TCX). Полученную смесь охладили до комнатной температуры, растворитель упарили при пониженном давлении и продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием петр.эфира / EtOAc или CHCl<sub>3</sub> / MeOH в качестве элюирующих систем.

Методика Б: Тиогидразид оксаминовой кислоты (0.22 ммоль) добавили к раствору хлорвинилальдегида (0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в этаноле (2.5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5-30 мин до полной конверсии альдегида. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 мин-2 ч до полного превращения промежуточного гидразона (контроль TCX). Полученную смесь охладили до комнатной температуры, растворитель упарили при пониженном давлении и продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием петр.эфира / EtOAc или CHCl<sub>3</sub> / MeOH в качестве элюирующих систем.

Методика В: Тиогидразид оксаминовой кислоты (0.22 ммоль) добавили к раствору хлорвинилальдегида (0.22 ммоль) и TsOH (4 мг, 10 мол.%) в этаноле (2.5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи до полной конверсии промежуточных продуктов (контроль TCX). Растворитель упарили при пониженном давлении и продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием петр.эфира / EtOAc в качестве элюирующей системы.

### *N*-(4'-Метоксифенил)-4-метил-5-пропилпиридазин-3-карбоксамид (24а). <sup>Ле</sup> Получен по методике **A**, выделен колоночной хроматографией (элюент

Получен по методике **A**, выделен колоночной хроматографией (элюент <sup>Pr</sup> петр. эфир / EtOAc, 1:1), светло-желтый порошок (53 мг, 84%),  $R_f = 0.42$ 

(петр.эфир / EtOAc, 1:1),  $T_{пл} = 121-122$  °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.01 (т, 3H, J = 7.20 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.60-1.74 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.71 (т, 2H, J = 7.20 Гц, CH<sub>2</sub>), 2.74 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.91 (д, 2H, J = 8.40 Гц, Ar), 7.66 (д, 2H, J = 8.40 Гц, Ar), 8.96 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.10 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  13.9 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 114.2 (2×CH, Ar), 121.6 (2×CH, Ar), 130.9 (C, Ar), 138.6 (С<sub>пиридазин</sub>), 142.8 (С<sub>пиридазин</sub>), 151.0 (С<sub>пиридазин</sub>), 153.0 (СН<sub>пиридазин</sub>), 156.5 (С, Ar), 162.0 (С=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3310 (NH), 2966, 2932

(CH), 1688 (C=O), 1611, 1592, 1527. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 286.1542 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 286.1550.

### *N-*(4'-Метоксифенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклопента[d]пири-дазин-1-карбоксилат (24b).

Получен по методике **B**, выделен методом колоночной хроматографии (элюент петр.эфир / EtOAc, 1:1), светло-желтый порошок (34 мг, 52%),  $R_f = 0.21$  (петр.эфир / EtOAc, 1:1),  $T_{пл} = 118-119$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.68-1.82 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.90-2.00 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.90-2.98 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.45-3.55 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.92 (д, 2H, J = 8.40Гц, Ar), 7.68 (д, 2H, J = 8.40 Гц, Ar), 9.00 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.02 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  24.8 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 54.3 (OCH<sub>3</sub>), 112.9 (2×CH, Ar), 120.8 (2×CH, Ar), 130.5 (C, Ar), 142.9 (C), 144.5 (C), 150.4 (CH<sub>пиридазин</sub>), 155.3 (C, Ar), 162.1 (C=O), (один сигнал атома С пиридазина в спектре <sup>13</sup>C ЯМР не наблюдался). ИК (KBr), v/cm<sup>-1</sup>: 3307 (NH), 2917, 2851 (CH), 1656 (C=O), 1531, 1515. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 298.1541 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 298.1550.

### *N-*(4'-Метоксифенил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[d]пиридазин-1карбоксамид (24с).

Получен по методике **Б** кипячением в течение 5 минут, выделен с помощью колоночной хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 30:1), светло-желтый порошок (30 мг, 49%),  $R_f = 0.48$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 50:1),  $T_{\pi\pi} = 154-155$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.09 (тт, 2H, J = 7.80 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.01 (т, 2H, J = 7.80 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.32 (т, 2H, J = 7.80 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.93 (д, 2H, J = 9.00 Гц, Ar), 7.82 (d, 2H, J = 9.00 Гц, Ar), 9.34 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.80 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  23.3 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 113.7 (2×CH, Ar), 121.8 (2×CH, Ar), 131.4 (C), 145.2 (C), 147.3 (C), 150.0 (CH), 150.1 (C), 155.7 (C), 162.0 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3288 (NH), 1677 (C=O), 1593, 1528, 1511. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 270.1240 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 270.1237.

### N-(4'-Метоксифенил)-4, 5-диметилпиридазин-3-карбоксамид (24d).

<sup>Me</sup> Получен по методике **A**, выделен колоночной хроматографией (элюент петр. <sup>Me</sup> эфир / EtOAc, 1:2), белый порошок (56 мг, 61%),  $R_f = 0.15$  (петр. эфир /

EtOAc, 1:1), T<sub>пл</sub> = 157-158 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.42 (c, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.78 (c, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (c, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.93 (д, 2H, J = 8.40 Гц, Ar), 7.68 (д, 2H, J = 8.40 Γц, Ar), 9.02 (c, 1H,

СН<sub>пирилазин</sub>), 10.11 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.9 (CH<sub>3</sub>), 17.0 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 114.3 (2×СН, Ar), 121.7 (2×СН, Ar), 130.9 (С, Ar), 139.8 (Спиридазин), 140.1 (Спиридазин), 153.0 (Спиридазин), 156.7 (С<sub>Аг</sub>+СН<sub>пиридазин</sub>), 162.1 (С=О). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3332 (NH), 1686 (С=О), 1590, 1512. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 258.1238 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 258.1237.

### 4-Этил-*N*-(4'-метоксифенил)-5-метилпиридазин-3-карбоксамид (24е).



. эфир / EtOAc, 1:2), светло-желтое масло (53 мг, 89%), R<sub>f</sub> = 0.10 (петр. эфир / EtOAc, 5:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.30 (т, 3H, J = 7.20 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.45 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.26 (к, 2H, J = 7.20 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.91 (д, 2H, J = 8.40 Гц, Ar), 7.68 (д, 2H, J =8.40 Гц, Ar), 9.02 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.12 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.6 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 114.3 (2×CH, Ar), 121.8 (2×CH, Ar), 130.9 (C, Ar.), 139.4 (Спиридазин), 145.8 (Спиридазин), 151.1 (Спиридазин), 153.3 (СНпиридазин), 156.7 (С, Ar), 161.7(С=О.). ИК (тонкий слой), v/см<sup>-1</sup>: 3212 (NH), 2961, 2935 (CH), 1675 (C=O), 1604, 1512. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 272.1391 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 272.1394.

## 5-Бутил-N-(4'-метоксифенил)-4-пентилпиридазин-3-карбоксамид (24f). N Pent Получен по методике **A**, выделен колоночной хроматографией (элюент

петр. эфир / EtOAc, 5:1), светло-желтый порошок (66 мг, 85%),  $R_f = 0.18$ (петр.эфир / EtOAc, 5:1),  $T_{\pi\pi} = 56-57$  °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.92 (т, 3H, J = 7.20 Гц, CH<sub>3</sub>), 0.99 (т, 3H, J = 7.20 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.30-1.55 (м, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 1.55-1.71 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.72 (т, 2H, J = 7.20 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.22 (т, 2H, J = 7.20 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.92 (д, 2H, J = 8.40 Гц, Ar), 7.68 (д, 2H, J = 8.40 Гц, Ar), 9.00 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.10 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.8 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (2CH<sub>2</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 114.3 (2×CH, Ar), 121.9 (2×CH, Ar), 131.0 (С, Ar), 143.3 (Спиридазин), 153.1 (Спиридазин), 156.6 (С,Аг, СНпиридазин), 162.0 (С=О). ИК (тонкий слой), v/см<sup>-1</sup>: 3233 (NH), 2955, 2930, 2872, 2859 (CH), 1677 (C=O), 1531, 1511. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 356.2325  $[M+H]^+ C_{21}H_{30}N_3O_2$ . Вычислено:  $[M+H]^+ = 356.2333$ .

### N-(4'-Метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-карбоксамид (24g). Получен по методике Б кипячением в течение 30 минут, выделен методом колоночной хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub> / MeOH, 30:1), светло-желтый

порошок (47 мг, 76%),  $R_f = 0.46$  (CHCl<sub>3</sub>/ MeOH, 50:1),  $T_{nn} = 164-165$  °C.

<sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.77-1.81 (м, 4H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>), 2.79-2.82 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.93 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.96 (д, 2H, *J* = 9.00 Гц, Ar), 7.73 (д, 2H, *J* = 9.00 Гц, Ar), 9.03 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.68 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.9 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 114.3 (2×CH, Ar), 121.6 (2×CH, Ar), 130.9 (C, Ar), 140.2 (C), 140.8 (C), 150.6 (CH<sub>пиридазин</sub>), 153.1 (C), 156.7 (C), 161.9 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3333(NH), 3226 (NH), 2933 (CH), 1679 (C=O), 1515. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 306.1216<sup>+</sup> [M+Na] C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 306.1213.

### *N*-(4'-Метоксифенил)-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1карбоксамид (24h).

Получен по методике Б кипячением в течение 40 минут, выделен с

помощью колоночной хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub> / MeOH, 30:1), светло-желтый порошок (63 мг, 81%),  $R_f = 0.57$  (CHCl<sub>3</sub> / MeOH, 50:1),  $T_{III} = 200-201$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.89 (дкв, 1H, J = 5.40, 12.0 Гц, CH<sub>2</sub>), 2.08-2.13 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.93 (дд, 1H, J = 11.40, 16.80 Гц, CH<sub>2</sub>), 2.98-3.04 (м, 1H, CH), 3.05-3.11 (м, 2H, 2CH<sub>2</sub>), 3.14-3.20 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.94 (д, 2H, J = 9.00 Гц, Ar), 7.24 (т, 1H, J = 6.00 Гц, Ar), 7.32-7.37 (м, 4H, Ar), 7.74 (д, 2H, J = 9.00 Гц, Ar), 9.08 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.68 (с, 1H, NH)<sup>1</sup>. <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  25.1 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 37.7 (CH), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 113.8 (2×CH, Ar), 121.5 (2×CH, Ar), 126.4 (CH, Ar), 126.7 (2×CH, Ar), 128.4 (2×CH, Ar), 131.7 (C, Ar), 135.7 (C), 138.5 (C), 145.1 (C), 153.0 (CH<sub>пиридазин</sub>), 153.9 (C), 155.7 (C), 163.2 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3311 (NH), 2932 (CH), 1685 (C=O), 1594, 1533, 1511. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 360.1706 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 360.1707.



### 6-(*Трет*-бутил)-*N*-(4'-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрофтала-зин-1карбоксамид (24i).

<sup>N</sup>  $t_{t-Bu}$  Получен по методике **Б** кипячением в течение 40 минут, выделен методом колоночной хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub> / MeOH, 100:1, 30:1), светло-желтый порошок (45 мг, 61%),  $R_f = 0.53$  (CHCl<sub>3</sub> / MeOH, 50:1),  $T_{nn} = 127-129$  °C.

<sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 0.93 (с, 9Н, 3×CH<sub>3</sub>), 1.22 (дкв, 1Н, *J* = 4.80, 12.6 Гц, CH<sub>2</sub>), 1.44 (дкв, 1Н, *J* = 2.40, 12.00 Гц, CH), 2.01-2.07 (м, 1Н, CH<sub>2</sub>), 2.53 (дд, 1Н, *J* = 5.40, 17.40 Гц, CH<sub>2</sub>), 2.80-2.90 (м, 2H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>), 3.15 (дд, 1Н, *J* = 3.60 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.93 (д, 2H, *J* =

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup><sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> для изомера Б): δ 3.76 (с, 3H, OCH3), 6.97 (д, 2H, *J* = 9.00 Hz, CH, Ar), 7.77 (д, 2H, *J* = 9.00 Hz, CH, Ar), 11.20 (s, 1H, NH).

9.00 Гц, 2Н, Ar), 7.72 (д, 2Н, *J* = 9.00 Гц, Ar), 9.06 (с, 1Н, СН<sub>пиридазин</sub>), 10.63 (с, 1Н, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 22.8 (СН<sub>2</sub>), 25.9 (СН<sub>2</sub>), 26.8 (3×СН<sub>3</sub>), 27.3 (СН<sub>2</sub>), 32.0 (<u>С</u>СН<sub>3</sub>),42.3 (СН), 55.2 (ОСН<sub>3</sub>), 113.8 (2×СН, Ar), 121.5 (2×СН, Ar), 131.7 (С, Ar), 136.3 (С), 139.4 (С), 153.4 (СН<sub>пиридазин</sub>), 153.7 (С), 155.7 (С, Ar), 163.2 (С=О). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3328, 3294 (NH), 2956 (СН), 1685(С=О), 1594, 1526, 1514. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 340.2008 [M+H]<sup>+</sup> С<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 340.2020.

### *N*-(4'-Метоксифенил)-7,8-дигидро-5*H*-пирано[3,4-d]пиридазин-1карбаксамид (24j).

Получен по методике **Б** кипячением в течение 2 часов, выделен методом колоночной хроматографии (элюент петр. эфир / EtOAc, 1:5), светло-желтый порошок (41 мг, 66%),  $R_f = 0.20$  (петр. эфир / EtOAc, 1:1),  $T_{пл} = 149-150$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.45 (т, 2H, J = 7.20 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (т, 2H, J = 7.20 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.80 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.90 (д, 2H, J = 8.40 Гц, Ar), 7.63 (д, 2H, J = 8.40 Гц, Ar), 8.88 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.12 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  25.5 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 64.5(CH<sub>2</sub>), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 114.3 (2×CH, Ar), 121.8 (2×CH, Ar), 130.6 (C, Ar), 136.6 (C), 137.4 (C), 149.1 (CH), 149.7 (C), 156.7 (C, Ar), 161.4 (C=O). ИК (KBr), v/cm<sup>-1</sup>: 3219 (NH), 3253 (NH), 1678 (C=O), 1591, 1512. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: M/z 286.1187 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 286.1185.

MeO N N N N

### Этил 1-((4'-метоксифенил)карбамоил)-7,8-дигидропиридо [3,4d]пиридазин-6(5*H*)-карбоксилат (24k).

<sup>N</sup> CO<sub>2</sub>Et Получен по методике **Б** кипячением в течение 60 минут, выделен методом колоночной хроматографии (элюент EtOAc / MeOH, 3:1), светло-желтый порошок (44 мг, 57%),  $R_f = 0.24$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 50:1),  $T_{IIII} = 126-127$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.22 (т, 3H, J = 7.20 Гц, CH<sub>3</sub>), 3.05-3.09 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.11 (кв, 2H, J = 7.20 Гц, CH<sub>2</sub>O), 4.68 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.94 (д, 2H, J = 8.40 Гц, Ar), 7.74 (д, 2H, J = 8.40 Гц, Ar), 9.21 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.72 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  14.5 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 61.1 (CH<sub>2</sub>O), 113.8 (2×CH, Ar), 121.5 (2×CH, Ar), 131.5 (C), 134.3 (C), 135.3 (C), 150.7 (CH<sub>пиридазин</sub>), 153.4 (C), 154.7 (C=O), 155.8 (C, Ar), 162.6 (C=O). ИК (KBr), v/cm<sup>-1</sup>: 3330, 3274 (NH), 1703(CO), 1686 (CO), 1592, 1514. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: M/Z 357.1547 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 357.1557.

### N-(4'-Метоксифенил)-5-метил-4-фенилпиридазин-3-карбоксамид (24l).

Получен по методике **A**, выделен колоночной хроматографией (элюент петр.эфир / EtOAc, 1:5), светло-желтый порошок (18 мг, 26%),  $R_f = 0.05$ 

(петр.эфир / EtOAc, 1:1),  $T_{пл} = 150-151 \,^{\circ}C.^{1}H$  ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.22 (c, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.79 (c, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.82 (д, 2H,  $J = 8.40 \,^{\circ}\Gamma$ ц, Ar), 7.22 (т, 2H,  $J = 6.60 \,^{\circ}\Gamma$ ц, Ar), 7.45-7.49 (м, 3H, Ar), 7.53 (д, 2H,  $J = 8.40 \,^{\circ}\Gamma$ ц, Ar), 9.22 (c, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.10 (c, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  17.5 (CH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 114.2 (2×CH, Ar), 121.7 (2×CH, Ar), 127.5 (2×CH, Ph), 128.7 (3×CH, Ph), 130.8 (C, Ar), 134.2 (C, Ph), 140.5 (С<sub>пиридазин</sub>), 143.0 (С<sub>пиридазин</sub>), 151.7 (С<sub>пиридазин</sub>), 153.1 (CH<sub>пиридазин</sub>), 156.7 (C, Ar), 160.3 (C=O). ИК (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3259 (NH), 1678 (C=O), 1604, 1512. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 320.1395 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 320.1394.



# 6-(4'-Фторофенил)-*N*-(4-метоксифенил)пиридазин-3-карбоксамид (24m).

2-Гидразинил-*N*-(4'-метоксифенил)-2-тиоксоацетамид (31 мг, 0.14 ммоль) добавили к раствору 3-(4'-фторофенил)-3-метоксиакрилальдегида (30 мг, 0.16 ммоль) и TsOH (3 мг, 0.014 ммоль, 10 мол.%) в этаноле (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5-30 мин до полной конверсии альдегида. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа до полной конверсии гидразона (контроль TCX). Полученную смесь охладили до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси петр.эфир / EtOAc, 1:2. В результате был получен светло-желтый порошок (14 мг, 32%), R<sub>f</sub> = 0.19 (петр.эфир / EtOAc, 1:1), T<sub>пл</sub> = 134-136 °C. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.93 (д, 2H, J = 9.31 Гц, Ar), 7.36 (дд, 2H, J = 8.79 Гц, Ar), 7.59 (д, 2H, J = 9.31 Гц, Ar), 7.63 (дд, 2H, J = 3.74, 8.79 Гц, Ar), 7.92 (д, 1H, J = 5.13 Гц, СН<sub>пиридазин</sub>), 9.43 (д, 1H, J = 5.13 Гц, СН<sub>пиридазин</sub>), 10.84 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 114.0 (2×CH, Ar), 115.9 (д, *JC*-*F* = 22.12 Гц, 2×CH, Ar), 121.4 (2×CH, Ar), 127.8 (СН<sub>пиридазин</sub>), 130.6 (д, J<sub>C-F</sub> = 7.74 Гц, 2×СН, Ar), 131.4 (С, Ar), 131.5 (С, Ar), 136.9 (Спиридазин), 152.2 (СНпиридазин), 155.9 (Спиридазин), 156.8 (С, Ar), 162.8 (д, , *JC*-*F* = 247.70 Гц, C-F, Ar), 163.4 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3245 (NH), 1665 (C=O), 1601, 1511, 1244, 1227, 1167, 1030, 842, 820. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 324.1143 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 324.1142.



### *N-*(4'-Хлорофинил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[d]пиридазин-1-карбоксамид (24n).

№ Получен по методике **A**, выделен методом колоночной хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 30:1), светло-желтый порошок (27 мг, 45%),  $R_f = 0.48$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 50:1),  $T_{пл} = 185-186$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.10 (тт, 2H, J = 7.80 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.02 (т, 2H, J = 7.80 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.33 (т, 2H, J = 7.80 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.42 (д, 2H, J = 9.00 Гц, Ar), 7.96 (д, 2H, J =9.00 Гц, Ar), 9.36 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.08 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  23.3 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 122.0 (2×CH, Ar), 127.6 (C), 128.5 (2×CH, Ar), 137.3 (C), 145.5 (C), 147.4 (C), 149.8 (C), 150.2 (CH<sub>пиридазин</sub>), 162.6 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3323, 3283 (NH), 1678(C=O), 1591, 1525. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 274.0741 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub>O. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 274.0742.



### N-(4'-Хлорофинил)-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-карбоксамид (24о).

Получен по методике **A**, выделен методом колоночной хроматографии (элюент петр.эфир / EtOAc, 1:1), светло-желтый порошок (20 мг, 32%),  $R_f =$ 

0.48 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 50:1), T<sub>пл</sub> = 163-164 °C. <sup>1</sup>НЯМР (600МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.77-1.80 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.80-2.82 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.93-2.96 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.43 (д, 2H, *J* = 8.40 Гц, Ar), 7.89 (д, 2H, *J* = 8.40 Гц, Ar), 9.06 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.96 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 20.6 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 121.6 (2×CH, Ar), 127.6 (C), 128.6 (2×CH, Ar), 136.4 (C), 137.5 (C), 138.7 (C), 153.2 (CH<sub>пиридазин</sub>), 153.8 (C), 163.7 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3333 (NH), 3259 (NH), 2941 (CH), 1691(C=O), 1588, 1517. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 288.0897 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 288.0898.



### *N*-(4'-Хлорофенил)-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-карбоксамид (24р).

Получен по методике **A**, выделен методом колоночной хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub> / MeOH, 30:1), светло-желтый порошок (35 мг, 44%),  $R_f =$ 

0.59 (CHCl<sub>3</sub> / MeOH, 50:1), T<sub>пл</sub> = 235-236 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.89 (дкв, 1Н, *J* = 5.40, 12.0 Гц, CH<sub>2</sub>), 2.08-2,13 (м, 1Н, CH<sub>2</sub>), 2.94 (дд, 1Н, *J* = 11.40, 16.80 Гц, CH<sub>2</sub>), 2.98-3.03 (м, 1Н, CH), 3.04-3.12 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.15-3.21 (м, 1Н, CH<sub>2</sub>), 7.24 (т, 1Н, *J* = 6.01 Гц, Ar), 7.32-7.37 (м, 4H, Ar), 7.43 (д, 2H, *J* = 8,40 Гц, Ar), 7.88 (д, 2H, *J* = 8.40 Гц, Ar), 9.11 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 11.01

(c, 1H, NH).<sup>2</sup> <sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 25.1 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH), 121.7 (2×CH, Ar), 126.4 (CH, Ar), 126.7 (2×CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 128.4 (2×CH, Ar), 128.6 (2×CH, Ar), 136.0 (С), 137.5 (С), 138.7 (С), 145.1 (С), 153.1 (СН<sub>пиридазин</sub>), 153.4 (С), 163.7 (С=О). <sup>3 13</sup>С ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 122.6 (2×CH, Ar), 128.7 (2×CH, Ar), 136.4 (C, Ar), 155.8 (C), 169.0 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3321 (NH), 1686 (C=O), 1587, 1517. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 364.1200  $[M+H]^+ C_{21}H_{19}CIN_3O$ . Вычислено:  $[M+H]^+ = 364.1211$ .

### 4-Этил-5-метил-*N*-(3'-метилфенил)пиридазин-3-карбоксамид (24q).

N С Карооксамид (244). (элюент петр.эфир / EtOAc, 1:1), светло-желтое масло (48 мг, 87%),  $R_f = 0.32$ (петр.эфир / EtOAc, 10:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.30 (т, 3H, J = 7.20 Гц, CH<sub>3</sub>), 2.39 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.43 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.27 (кв, 2H, *J* = 7.20 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.99 (д, 1H, *J* = 8.40 Гц, Ar), 7.28 (т, 1H, *J* = 8.40 Гц, Ar), 7.50 (д, 1H, J = 8.40 Гц, Ar), 7.63 (с, 1H, Ar), 9.01 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.20 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.6 (CH<sub>3</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 117.2 (CH, Ar), 120.7 (CH, Ar), 125.4 (CH, Ar), 128.9 (CH, Ar), 137.6 (C), 139.0 (C), 138.8 (C), 144.9 (C), 150.6 (C), 154.0 (СН<sub>пиридазин</sub>), 161.7 (С=О). ИК (тонкий слой), v/см<sup>-1</sup>: 3320 (NH), 2977, 2936 (СН), 1683 (C=O), 1612, 1595, 1537. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 256.1448 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 256.1448.

## 5-Бутил-4-пентил-*N*-(2-(трифторометил)'фенил)пиридазин-3-карбон о ксамид (24r). N Pent Получен по методике A, выделен методом колоночной хроматографии



(элюент петр.эфир / EtOAc, 5:1), светло-желтое масло (66 мг, 77%), R<sub>f</sub> = 0.38

(петр.эфир / EtOAc, 10:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.90 (т, 3H, J = 7.20 Гц, CH<sub>3</sub>), 0.98 (т, 3H, *J* = 7.20 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.30-1.52 (м, 6H, 2CH<sub>2</sub>), 1.52-1.54 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.73 (т, 2H, *J* = 7.20 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.22 (т, 2H, J = 7.20 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.30 (т, 1H, J = 8.40 Гц, Ar), 7.62 (д, 1H, J = 8.40 Гц, Ar), 7.69 (д, 1H, J = 8.40 Гц, Ar), 8.37 (д, 1H, J = 8.40 Гц, Ar), 9.05 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.62 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 MГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 15.1 (CH<sub>3</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (2×CH<sub>2</sub>), 121.4 (CF<sub>3</sub>, J <sub>C,F</sub> = 263.40 Γμ), 125.3 (CH, Ar), 125.8 (CH, Ar), 126.1 (C),127.6 (C), 127.7 (C), 134.2 (CH, Ar), 136.6 (C), 144.6 (CH, Ar), 151.7 (C), 154.8 (CH<sub>пиридазин</sub>),

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup><sup>1</sup>H *Я*MP (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7.47 (д, *J* = 9.00 Hz, 2H, Ar), 7.90 (д, *J* = 9.00 Hz, 2H, Ar), 11.44 (c, 1H, NH).

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup><sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 122.6 (2×CH, Ar), 128.7 (2×CH, Ar), 136.4 (C, Ar), 155.8 (C), 169.0 (C=O).

164.1 (C=O). ИК (тонкий слой), v/см<sup>-1</sup>: 3327 (NH), 2959, 2932 (CH), 1703 (C=O), 1591, 1532. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 394.2096 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 394.2101.

### *N*-Бензил-5-бутил-4-пентилпиридазин-3-карбоксамид (24r).

Получен по методике А, выделен методом колоночной хроматографии (элюент петр.эфир / EtOAc, 5:1), светло-желтое масло (62 мг, 84%), R<sub>f</sub> = 0.85 (петр.эфир / EtOAc, 1:1). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.92 (т, 3Н, J = 7.20 Гц, CH<sub>3</sub>), 0.99 (т, 3H, J = 7.20 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.40-1.45 (м, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 1.55-1.59 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.71 (т, 2H, J = 7.20 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.18 (т, 2H, J = 7.20 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.66 (д, 2H, J = 6.00 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.29-7.42 (м, 5H, Ph), 8.44 (c, 1H, NH), 8.94 (c, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.8 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (2×CH<sub>2</sub>), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 127.6 (CH, Ar), 127.9 (2×CH, Ar), 128.8 (2×CH, Ar), 137.9 (C), 142.7 (C), 142.9 (C), 151.7 (C), 152.8 (СН<sub>пиридазин</sub>), 164.5 (С=О). ИК (тонкий слой), v/см<sup>-1</sup>: 3384 (NH), 2957, 2930 (СН), 1673 (С=О), 1516, 1545. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 340.2386 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 340.2383.



### (2-(2-((2-Хлороциклогекс-1-ен-1-ил)метилен)гидразинил)-N-(4'метоксифенил)-2-тиоксоацетамид (27).

2-Гидразинил-*N*-(4'-метоксифенил)-2-тиоксоацетамид (56 мг, 0.25 ммоль) добавили к раствору 2-хлороциклогекс-1-енкарбальдегид (42 мг, 0.29 ммоль) и TsOH (5 мг, 0.025 ммоль, 10 мол.%) в этаноле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин до полной конверсии (контроль TCX). Растворитель удалили при пониженном давлении, и остаток растворили в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл). Органический слой промыли водой (3 × 10 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в течение 30 мин. Затем растворитель был упарен при комнатной температуре при пониженном давлении, что позволило получить продукт в виде красно-коричневой пасты (80 мг, 91%, чистота по спектру <sup>1</sup>Н ЯМР 80-85%).  $R_f = 0.71$  (петр. эфир / EtOAc, 1:1). Вещество использовали в дальнейших эксперимнтах без дополнительной очистки. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>, спектр снят через 1 час после растворения, *E*-тион): δ 1.67-1.76 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.49-2.56 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.86 (д, 2H, J = 9.00 Гц, Ar), 7.56  $(д, 2H, J = 9.00 \ \Gamma \mu, Ar), 8.68 (c, 1H, CH), 10.07 (c, 1H, CONH), 12.21 (c, 1H, CSNH).$ <sup>13</sup>С ЯМР (125) МГц, CDCl<sub>3</sub>, *Е*-тион): δ 21.3 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 114.3 (2×CH, Ar), 121.5 (2×CH, Ar), 129.4 (C=), 129.8 (C, Ar), 143.5 (Cl-C=), 154.1 (CH), 155.5 (C=O), 157.2 (C, Ar), 180.6 (C=S). <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, спектр снят через 1 час после растворения для

смеси трех изомеров): δ 1.50-1.68 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.28-2.48 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.66 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>, тиадиазолин), 3.69 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>, *E*-тион), 6.58 (с, 1H, CH, тиадиазолин), 6.83 (д, 2H, *J* = 9.00 Гц, Ar, тиадиазолин), 6.90 (д, 2H, J = 9.00 Гц, Ar, Е-тион), 7.56 (д, 2H, J = 9.00 Гц, Ar, тиадиазолин), 7.65 (д, 2H, J = 9.00 Гц, Ar, Е-тион), 8.44 (с, 1H, CH, Z-тион), 8.76 (с, 1H, NH, тиадиазолин), 8.97 (с, 1H, CH, Е-тион), 9.95 (с, 1H, CONH, тиадиазолин), 10.25 (с, 1H, CONH, Z-тион), 10.29 (с, 1H, СОNH, *Е*-тион), 13.48 (с, 1H, CSNH, *Z*-тион), 13.69 (с, 1H, CSNH, *E*-тион). <sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, *Е*-тион): δ 21.3 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 114.4 (2×CH, Ar), 122.1 (2×CH, Ar), 130.1 (C=), 131.2 (C, Ar), 142.2 (Cl-C=), 154.5 (CH), 156.0 (C, Ar), 158.6 (C=O), 184.2 (C=S). <sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, Z-тион): δ 21.2 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 114.3 (2×CH, Ar), 121.6 (2×CH, Ar), 129.2 (C=), 132.0 (C, Ar), 141.5 (Cl-С=), 147.7 (CH), 156.6 (C, Ar), 162.9 (C=O), 193.4 (C=S). <sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, тиадиазолин): δ 21.9 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 72.4 (CH), 114.2 (2×CH, Ar), 122.2 (2×CH, Ar), 128.0 (C=), 131.8 (C, Ar), 133.1 (C=N), 139.7 (Cl-C=), 156.0 (C, Ar), 157.9 (C=O). ИК (CHCl<sub>3</sub>), v/см<sup>-1</sup>: 3000 (NH), 2941, 2856 (CH), 1720 (C=O), 1676, 1617, 1594, 1513, 1466, 1417, 1352, 1340. ИК (DMSO), v/см<sup>-1</sup>: 3337, 3274 (NH), 2965, 2930, 2831 (CH), 1643, 1606, 1543, 1516, 1463, 1404, 1365, 1247, 1222, 1102, 1027, 813. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 352.0878 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> =352.0881.



# 2-(2-((1*E*)-3-Хлоро-2-метилбут-2-ен-1-илиден)гидразинил)-*N*-(4'- метоксифенил)-2-тиоксоамид (29).

<sup>OMe</sup> 2-Гидразинил-*N*-(4'-метоксифенил)-2-тиоксоацетамид (35 мг, 0.15 ммоль) добавили к раствору 3-хлоро-2-метилбут-2-еналя (35 мг, 0.3 ммоль) и TsOH (3 мг, 0.015 ммоль, 10 мол.%) в этаноле (0.6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин до полной конверсии (контроль TCX). Растворитель удалили при пониженном давлении, и остаток растворили в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл). Органический слой промыли водой (3 × 10 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в течение 30 мин. Затем растворитель был упарен при комнатной температуре при пониженном давлении, что позволило получить продукт в виде красно-коричневой пасты (57 мг, 89%, чистота по спектру <sup>1</sup>Н ЯМР 75-85%),  $R_f = 0.66$  (петр. эфир / EtOAc, 1:1 Вещество использовали в дальнейших эксперимнтах без дополнительной очистки. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, спектр снят через 1 час после растворения для смеси пяти изомеров 45:24:18:8:5):  $\delta$  1.73 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.79 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.85 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.88 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.12 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.20 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>, *Z*,*E*-тион), 3.73 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>, *E*,*E*-тион), 3.75 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.75 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.66 (с, 1H, CH, тиадиазолин), 6.68 (д, 2H, CH<sub>3</sub>), 0.66 (с, 1H, CH, тиадиазолин), 6.68 (д, 2H,

J = 8.80 Гц, Аг, тиадиазолин), 6.87 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Аг, E,Z-тион, Z,Z-тион), 6.96 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Аг, E,E-тион, Z,E-тион), 7.62 (д, 2H, J = 9.00 Гц, Аг, E,E-тион, Z,E-тион), 7.71 (д, 2H, J = 8.80 Гц, Аг, тиадиазолин), 7.72 (д, 2H, J = 9.00 Гц, Аг, E,Z-тион, Z,Z-тион), 8.78 (с, 1H, NH, тиадиазолин), 8.99 (с, 1H, CH, Z,Z-тион), 9.03 (с, 1H, CH, E,E-тион), 9.08 (с, 1H, NH, Z,E-тион), 9.09 (с, 1H, CH, E,Z-тион), 10.00 (с, 1H, CONH, E,E-тион, E,Z-тион), 10.05 (с, 1H, CONH, Z,E-тион, Z,Z-тион), 10.10 (с, 1H, CONH, тиадиазолин), 13.46 (с, 1H, CSNH, Z,E-тион), 13.55 (с, 1H, CSNH, E,E-тион), 13.60 (с, 1H, CSNH, Z,Z-тион), 13.77 (с, 1H, CSNH, E,Z-тион). HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 326.0652 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 326.0650.

### 5-(2-Хлороциклогекс-1-ен-1-ил)-*N*-(4-метоксифенил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид (28).

Раствор гидразона 27 (158 мг, 0.45 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (62 мкл, 0.45 ммоль) в

СНСІ<sub>3</sub> (1.6 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере воздуха в течение 1.5 часов (контроль TCX). Полученную смесь охладили до комнатной температуры и растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси петр. эфир/ EtOAc, 5:1. В результате был получен светло-желтый порошок (67 мг, 40%),  $R_f = 0.49$  (петр.эфир / EtOAc, 1:1);  $T_{пл} = 167-170$  °C. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.83-1.86 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.67-2.69 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.94-2.97 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.94 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 7.64 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 9.12 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21.9 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 114.4 (2×CH, Ar), 121.6 (2×CH, Ar), 126.3 (С), 130.0 (С, Ar), 138.9 (С), 155.8 (С, Ar), 157.0 (С), 164.6 (С), 169.0 (С=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3232 (NH), 2952, 2937, 2870 (CH), 1740 (C=O), 1670, 1513, 1442, 1384, 1249, 1231, 1102, 1030, 943, 833, 754. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 372.0534 [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SNa. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 372.0544.

### V. Методика получения стероидных 1,3,4-тиадиазинов.

### V.a. Синтез исходных соединений.



### 3β-Ацетокси-21-бром-прегн-5,16-диен-20-он (30).

Суспензию ацетата дегидропрегненалона (0.5 г, 1.4 ммоль) в изоамиловом спирте (10 мл) перемешивали при комнатной температуре до полного растворения. Затем температуру повысили до 46-48 °C и

добавили CuBr<sub>2</sub> (0.6 г, 2.8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при этой же температуре течение 20-30 минут. После окончания реакции смесь вылили на насыщенный раствор хлорида

натрия (10 мл). Органический слой отделили и промыли водой (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>. Затем растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделяли перекристаллизацией из метанола, в результате чего был получен белый порошок (580 мг, 95%), R<sub>f</sub> =0.43 (петр.эфир / EtOAc, 3:1). Т<sub>пл</sub> = 170-171 °C. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР и Т<sub>пл</sub> соответствует данным, описанным в работе Глеазиера. [348]. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 0.59-0.68 (м, 2H, СН<sub>2</sub>), 0.99 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.19 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.51-1.72 (м, 7H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 1.84-1.96 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.01 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.09-2.23 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.28-2.44 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.44-2.50 (м, 1H, СН<sub>2</sub>), 2.61-2.71 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.10-3.22 (м, 1H, CH), 4.57-4.69 (м, 1 H, CH), 5.38-5.47 (м, 1 H, CH), 5.85 (c, 1 H, CH), 7.99 (c, 1H, CH), 8.96 (c, 1H, CH), 9.08 (c, 1H, CH).

### V.б. Общая методика получения стероидных 6H-1,3,4-тиадиазинов 31а-j.

К раствору 3β-ацетокси-21-бром-прегн-5,16-диен-20-она (122 мг, 0.28 ммоль) в метаноле (1.5 мл) последовательно добавили тиогидразид оксаминовой кислоты (0.30 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39 мг, 0.28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси петр.эфир / EtOAc, 5:1 в качестве элютрующей системы.



### 17-(2'-(Карбамоил)-6*H*-1',3',4'-тиадиазин-5'-ил)-3βацетоксиандроста-5,16-диен (31а).

Желтый порошок (136 мг, 85%), R<sub>f</sub> = 0.24 (петр.эфир / EtOAc, 5:1), T<sub>пл</sub> = 198-200 °C (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ 0.81-0.97 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.11 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>),

1.12 (c, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.49-1.77 (M, 7H, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 11-CH<sub>2</sub>, 14-CH), 1.81-1.96 (M, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.06 (c, 3H, Ac), 2.09-2.24 (M, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.29-2.44 (M, 2H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.44-2.50 (M, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.61-2.71 (M, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.18 (AB-cucrema, 1H, J = 13.68 Γц, CH<sub>2</sub>), 3.24 (AB-cucrema, 1H, J = 13.68 Γц, CH<sub>2</sub>), 4.57-4.71 (M, 1H, 3-CH), 5.38-5.47 (M, 1H, 6-CH), 6.62 (c, 1H, 16-CH), 7.18 (дд, 1H, J = 7.35 Γц, Ar), 7.39 (дд, 2H, J = 7.35 Γц, Ar), 7.70 (д, 2H, J = 7.35 Γц, Ar), 9.29 (уш.с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц): δ 15.8 (18- CH<sub>3</sub>), 19.4 (19-CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (11-CH<sub>2</sub>), 21.5 (CO<u>CH<sub>3</sub></u>), 27.8 (2-CH<sub>2</sub>), 30.5 (8-CH), 31.6 (7-CH<sub>2</sub>), 32.7 (12-CH<sub>2</sub>), 35.4 (15-CH<sub>2</sub>), 36.9 (10-C), 36.9 (1-CH<sub>2</sub>), 38.3 (4-CH<sub>2</sub>), 47.3 (13-C), 50.5 (9-CH), 57.1 (14-CH), 73.9 (3-CH), 119.8 (2×CH, Ar), 122.1 (CH, Ar), 124.9 (6-C), 129.3 (2×CH, Ar), 137.1 (16-CH), 140.4 (5-C), 141.9 (C, Ar), 146.0 (17-C),

150.9 (С), 152.4 (С), 158.3 (С=О), 170.6 (С=О). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 3355 (NH), 2932, 2894, 2866 (СН), 1728 (С=О), 1690 (СОN), 1519, 1446, 1242, 1036, 751. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 554.2448 [M+Na]<sup>+</sup> С<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SNa. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 554.2446.



### 17-(2'-((4''-Метилфенил)карбамоил)-6*H*-1',3',4'-тиадиазин-5'-ил)-3β-ацетоксиандроста-5,16-диен (31b).

Желтый порошок (120 мг, 73%), R<sub>f</sub> = 0.24 (петр.эфир / EtOAc, 5:1), T<sub>пл</sub> = 186-188 °C (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500

МГц):  $\delta$  1.11 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.13 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.14-1.30 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.50-1.83 (м, 7H, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 11-CH<sub>2</sub>, 14-CH), 1.87-1.94 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.06 (с, 3H, Ac), 2.09-2.21 (м, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.36 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.36-2.42 (м, 2H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.41-2.48 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.64-2.69 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.18 (AB-система, 1H, J = 13.87 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.23 (AB-система, 1H, J = 13.87 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.60-4.68 (м, 1H, 3-CH), 5.41-5.45 (м, 1H, 6-CH), 6.61 (с, 1H, 16-CH), 7.19 (д, 2H, J = 8.20 Гц, Ar), 7.58 (д, 2H, J = 8.20 Гц, Ar), 9.24 (уш.с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц):  $\delta$  15.7 (18-CH<sub>3</sub>), 19.2 (19-CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (11-CH<sub>2</sub>), 21.4 (CO<u>CH<sub>3</sub></u>), 27.7 (2-CH<sub>2</sub>), 30.3 (8-CH), 31.5 (7-CH<sub>2</sub>), 32.5 (12-CH<sub>2</sub>), 35.3 (15-CH<sub>2</sub>), 36.8 (10-C), 36.9 (1-CH<sub>2</sub>), 38.1 (4-CH<sub>2</sub>), 47.2 (13-C), 50.3 (9-CH), 56.9 (14-CH), 73.9 (3-CH), 119.7 (2×CH, Ar), 121.9 (6-CH), 129.7 (2×CH, Ar), 134.5 (C, Ar), 140.3 (16-CH), 141.7 (5-C), 146.9 (17-C), 150.9 (C), 152.4 (C), 158.0 (C=O), 170.5 (C=O). ИК (KBr), v/cm<sup>-1</sup>: 3355 (NH), 2932, 2894, 2866 (CH), 1728 (C=O), 1690 (C=O), 1519, 1446, 1242, 1036, 751. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 546.2785 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Bычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 546.2786.



### 17-(2'-((4''-Этилфенил)карбамоил)-6*H*-1',3',4'-тиадиазин-5'-ил)-3β-ацетоксиандроста-5,16-диен (31с).

Желтый порошок (128 мг, 76%), R<sub>f</sub> = 0.43 (петр.эфир / EtOAc, 3:1), T<sub>пл</sub> = 159-161 °C (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500

МГц): δ 1.05-1.28 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.10 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.12 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.25 (т, 3H, *J* = 7.56 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.48-1.83 (м, 7H, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 11-CH<sub>2</sub>, 14-CH), 1.85-1.95 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.05 (с, 3H, Ac), 2.07-2.21 (м, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.30-2.39 (м, 2H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.39-2.47 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.61-2.70 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.65 (кв, 2H, *J* = 7.56 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.17 (АВ-система, 1H, *J* = 13.88 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.22 (АВ-система, 1H, *J* = 13.88 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.59-4.68 (м, 1H, 3-CH), 5.38-5.45 (м, 1H, 6-CH), 6.61 (с, 1H, 16-CH), 7.21 (д, 2H, J = 8.20 Гц, Ar), 7.58 (д, 2H, *J* = 8.20 Гц, Ar), 9.25 (уш.с, 1H, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц): δ 15.6 (CH<sub>3</sub>), 15.7 (18-CH<sub>3</sub>), 19.2 (19-CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (11-CH<sub>2</sub>),
21.4 (CO<u>CH<sub>3</sub></u>), 27.7 (2-CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (8-CH), 31.5 (7-CH<sub>2</sub>), 32.5 (12-CH<sub>2</sub>), 35.3 (15-CH<sub>2</sub>), 36.8 (10-C), 36.9 (1-CH<sub>2</sub>), 38.1 (4-CH<sub>2</sub>), 47.1 (13-C), 50.3 (9-CH), 56.9 (14-CH), 73.9 (3-CH), 119.8 (2×CH, Ar), 121.9 (6-CH), 128.5 (2×CH, Ar), 134.6 (C, Ar), 140.3 (16-CH), 140.9 (5-C), 141.7 (C, Ar), 145.9 (17-C), 150.8 (C), 152.4 (C), 158.0 (C=O), 170.5 (C=O). ИК (KBr), v/cm<sup>-1</sup>: 3339 (NH), 2963, 2935, 2897, 2858 (CH), 1734 (C=O), 1674 (C=O), 1522, 1374, 1248, 1034, 827, 670. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 598.2500 [M+K]<sup>+</sup> C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SK. Вычислено: [M+K]<sup>+</sup> = 598.2499.



## 17-(2'-((4''-Метоксифенил)карбамоил)-6*H*-1',3',4'тиадиазин-5'-ил)-3β-ацетоксиандроста-5,16-диен (31d).

Желтый порошок (86 мг, 90%),  $R_f = 0.23$  (петр.эфир / EtOAc, 3:1),  $T_{n\pi} = 207-209$  °C (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР

(CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  0.81-0.97 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.11 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.12 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.51-1.72 (м, 7H, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 11-CH<sub>2</sub>, 14-CH), 1.84-1.96 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.06 (с, 3H, Ac), 2.09-2.23 (м, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.28-2.44 (м, 2H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.44-2.50 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.61-2.71 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.17 (AB-система, 1H, *J* = 13.94 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.23 (AB-система, 1H, *J* = 13.94 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.57-4.70 (м, 1H, 3-CH), 5.38-5.47 (м, 1H, 6-CH), 6.61 (с, 1H, 16-CH), 6.92 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 7.62 (д, 2H, *J* = 8.80 Гц, Ar), 9.20 (уш.с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц):  $\delta$  15.8 (18-CH<sub>3</sub>), 19.3 (19-CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (11-CH<sub>2</sub>), 21.5 (CO<u>CH<sub>3</sub></u>), 27.8 (2-CH<sub>2</sub>), 29.8 (8-CH), 30.5 (7-CH<sub>2</sub>), 31.2 (12-CH<sub>2</sub>), 36.6 (15-CH<sub>2</sub>), 36.9 (1-CH<sub>2</sub>), 37.0 (10-C), 38.2 (4-CH<sub>2</sub>), 47.8 (13-C), 50.5 (9-CH), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 57.1 (14-CH), 73.9 (3-CH), 114.3 (2×CH), 120.4 (6-C), 121.5 (2×CH), 130.0 (17-C), 138.3 (C, Ar), 140.2 (16-CH), 141.9 (5-C), 150.5 (C), 152.0 (C), 156.4 (C, Ar), 159.3 (CO), 170.7 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3363 (NH), 2965, 2931, 2864, 2820 (CH), 1724 (C=O), 1678 (C=O), 1519, 1371, 1245, 1037, 827. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 584.2556 [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SNa. Bьгчислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 584.2553.



## 17-(2'-((2''-Фторофенил)карбамоил)-6*H*-1',3',4'-тиадиазин-5'-ил)-3β-ацетоксиандроста-5,16-диен (31е).

Желтый порошок (107 мг, 65%),  $R_f = 0.43$  (петр.эфир / EtOAc, 3:1),  $T_{III} = 198-200$  °C (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300

МГц): δ 1.05-1.30 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.10 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.11 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.47-1.83 (м, 7H, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 11-CH<sub>2</sub>, 14-CH), 1.83-1.96 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.04 (с, 3H, Ac), 2.07-2.22 (м, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.31-2.42 (м, 2H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.43-2.48 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.62-2.72 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.18 (АВ-система, 1H, *J* = 13.94 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.22 (АВ-система, 1H, *J* = 13.94 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.56-4.69 (м, 1H, 3-CH), 5.37-5.46 (м, 1H, 6-CH), 6.61 (с, 1H, 16-CH), 7.08-7.22 (м, 3H, Ar), 8.38-8.47 (м, 1H, Ar),

9.50 (уш.с, 1Н, NН). <sup>13</sup>С ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц): δ 15.9 (18-CH<sub>3</sub>), 19.3 (19-CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (11-CH<sub>2</sub>), 21.5 (CO<u>CH<sub>3</sub></u>), 27.8 (2-CH<sub>2</sub>), 30.3 (8-CH), 31.4 (7-CH<sub>2</sub>), 32.5 (12-CH<sub>2</sub>), 35.5 (15-CH<sub>2</sub>), 36.7 (1-CH<sub>2</sub>), 36.9 (10-C), 38.2 (4-CH<sub>2</sub>), 46.9 (13-C), 50.3 (9-CH), 56.8 (14-CH), 73.6 (3-CH), 115.2 (д, CH, *J* = 18.91 Гц, Ar), 121.8 (д, CH, *J* = 25.87 Гц, Ar), 122.2 (6-CH), 124.7 (д, CH, *J* = 3.65 Гц, Ar), 125.6 (д, CH, *J* = 10.36 Гц, Ar), 137.8 (16-CH), 140.3 (5-C), 142.8 (C, Ar), 146.9 (17-C), 150.4 (C), 151.6 (C), 152.9 (д, С, *J* = 245.76 Гц, Ar), 159.8 (C=O), 170.0 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3361 (NH), 2966, 2932, 2897, 2861 (CH), 1721 (C=O), 1690 (C=O), 1535, 1523, 1458, 1365, 1249, 1105, 1035, 870, 755. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 572.2354 [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SNa. Вычислено: [M+Na]<sup>+</sup> = 572.2360.



## 17-(2'-((4''-Хлорофенил)карбамоил)-6*H*-1',3',4'тиадиазин-5'-ил)-3β-ацетоксиандроста-5,16-диен (31f).

Желтый порошок (153 мг, 90%),  $R_f = 0.42$  (петр.эфир / EtOAc, 3:1),  $T_{nn} = 162\text{-}164$  °C (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР

(ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц): δ 0.76-1.13 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.02 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.04 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.37-1.73 (м, 7H, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 11-CH<sub>2</sub>, 14-CH), 1.76-1.87 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 1.99 (с, 3H, Ac), 2.00-2.16 (м, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.26-2.32 (м, 2H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.33-2.41 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.58-2.66 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.37 (AB-система, 1H, *J* = 14.34 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.54 (AB-система, 1H, *J* = 14.34 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.41-4.51 (м, 1H, 3-CH), 5.37-5.41 (м, 1H, 6-CH), 6.89 (с, 1H, 16-CH), 7.41 (д, 2H, *J* = 8.85 Гц, Ar), 7.89 (д, 2H, *J* = 8.85 Гц, Ar), 10.82 (уш.с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 75 МГц): δ 15.7 (18-CH<sub>3</sub>), 19.2 (19-CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (11-CH<sub>2</sub>), 21.4 (CO<u>CH<sub>3</sub></u>), 27.7 (2-CH<sub>2</sub>), 30.3 (8-CH), 31.5 (7-CH<sub>2</sub>), 32.6 (12-CH<sub>2</sub>), 35.3 (15-CH<sub>2</sub>), 36.8 (1-CH<sub>2</sub>), 36.9 (10-C), 38.1 (4-CH<sub>2</sub>), 47.1 (13-C), 50.3 (9-CH), 56.9 (14-CH), 73.9 (3-CH), 121.0 (2×CH, Ar), 121.9 (6-CH), 129.2 (2×CH, Ar), 135.6 (16-CH), 140.3 (5-C), 142.1 (C, Ar), 145.6 (17-C), 150.8 (C), 153.1 (C), 163.3 (C=O), 170.6 (C=O), (сигнал одного четвертичного атома C не наблюдался в спектре <sup>13</sup>C ЯМР). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3324 (NH), 2934, 2904, 2853 (CH), 1724 (C=O), 1673 (C=O), 1590, 1521, 1373, 1250, 1064, 1033, 826. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 566.2239 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 566.2238.



## 17-(2'-((4''-Бромофенил)карбамоил)-6*H*-1',3',4'тиадиазин-5'-ил)-3*β*-ацетоксиандроста-5,16-диен (31g).

Желтый порошок (161 мг, 88%),  $R_f = 0.37$  (петр.эфир / EtOAc, 5:1),  $T_{nn} = 191-193$  °C (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР

(ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 0.78-1.09 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.01 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.03 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>),

1.35-1.73 (м, 7H, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 11-CH<sub>2</sub>, 14-CH), 1.74-1.87 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 1.97 (с, 3H, Ac), 1.98-2.15 (м, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.24-2.31 (м, 2H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.32-2.41 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.56-2.64 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.33 (AB-система, 1H, J = 13.94 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.48 (AB-система, 1H, J = 13.94 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.40-4.50 (м, 1H, 3-CH), 5.34-5.39 (м, 1H, 6-CH), 6.84 (с, 1H, 16-CH), 7.46 (д, 2H, J = 9.05 Гц, Ar), 7.82 (д, 2H, J = 9.05 Гц, Ar), 10.75 (уш.с, 1 H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 125 МГц):  $\delta$  15.9 (18-CH<sub>3</sub>), 19.3 (19-CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (11-CH<sub>2</sub>), 21.5 (CO<u>CH<sub>3</sub></u>), 27.8 (2-CH<sub>2</sub>), 30.3 (8-CH), 31.4 (7-CH<sub>2</sub>), 32.5 (12-CH<sub>2</sub>), 35.5 (15-CH<sub>2</sub>), 36.7 (1-CH<sub>2</sub>), 36.9 (10-C), 38.2 (4-CH<sub>2</sub>), 46.9 (13-C), 50.3 (9-CH), 56.8 (14-CH), 73.6 (3-CH), 116.5 (C, Ar), 122.2 (6-CH), 122.8 (2×CH, Ar), 131.8 (2×CH, Ar), 137.8 (16-CH), 140.3 (5-C), 142.8 (C, Ar), 146.9 (17-C), 150.4 (C), 151.6 (C), 159.8 (C=O), 170.0 (C=O). *UK* (KBr), v/cm<sup>-1</sup>: 3434 (NH), 2937, 2903, 2867 (CH), 1720 (C=O), 1676 (C=O), 1585, 1521, 1373, 1248, 1064, 1034, 822. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 612.1715 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Bыгчислено: [M+H]<sup>+</sup> = 612.1712.



## 3 17-(2'-((4''-Трифторфенил)карбамоил)-6H-1',3',4'тиадиазин-5'-ил)-3β-ацетоксиандроста-5,16-диен (31h).

Желтый порошок (126 мг, 70%),  $R_f = 0.49$  (петр.эфир / EtOAc, 3:1),  $T_{nn} = 186-188$  °C (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР

(ДМСО-d<sub>6</sub>, 600 МГц):  $\delta$  0.72-0.86 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.00 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.01 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.35-1.73 (м, 7H, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 11-CH<sub>2</sub>, 14-CH<sub>2</sub>), 1.74-1.85 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 1.96 (с, 3H, Ac), 1.98-2.14 (м, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.23-2.30 (м, 2H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.32-2.38 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.56-2.62 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.37 (AB-система, 1H, J = 13.94 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.54 (AB-система, 1H, J = 13.94 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.39-4.47 (м, 1H, 3-CH), 5.34-5.40 (м, 1H, 6-CH), 6.88 (с, 1H, 16-CH), 7.70 (д, 2H, J = 8.44 Гц, Ar), 8.03 (д, 2H, J = 8.44 Гц, Ar), 11.00 (уш.с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 150 МГц):  $\delta$  16.3 (18-CH<sub>3</sub>), 19.6 (19-CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (11-CH<sub>2</sub>), 21.8 (CO<u>CH<sub>3</sub></u>), 28.1 (2-CH<sub>2</sub>), 30.6 (8-CH), 31.6 (7-CH<sub>2</sub>), 32.8 (12-CH<sub>2</sub>), 35.7 (15-CH<sub>2</sub>), 36.9 (10-C), 37.1 (1-CH<sub>2</sub>), 38.3 (4-CH<sub>2</sub>), 47.2 (13-C), 50.5 (9-CH), 57.1 (14-CH), 73.9 (3-CH), 121.3 (2×CH, Ar), 122.5 (6-CH), 126.7 (2×CH, Ar), 136.0 (16-C), 140.6 (5-C), 143.5 (C, Ar), 147.5 (17-C), 150.6 (C), 151.7 (C), 160.5 (C=O), 170.4 (C=O), (сигнал группы CF<sub>3</sub> не наблюдался в спектре <sup>13</sup>C ЯМР). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3350 (NH), 2964, 2938, 2897, 2860 (CH), 1734 (C=O), 1686 (C=O), 1532, 1324 (CF<sub>3</sub>), 1249, 1167, 1117, 1060, 839. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 638.2061 [M+K]<sup>+</sup> C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SK. Вычислено: [M+K]<sup>+</sup> = 638.2061.



17-(2'-((2''-Нитрофенил)карбамоил)-6*H*-1',3',4'-тиадиазин-5'-ил)-3β-ацетоксиандроста-5,16-диен (31i).

Желтый порошок (133 мг, 77%),  $R_f = 0.33$  (петр.эфир / EtOAc, 3:1),  $T_{IIII} = 136-138$  °C (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300

МГц): δ 0.79-1.11 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.10 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.11 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.42-1.80 (м, 7H, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 11-CH<sub>2</sub>, 14-CH), 1.81-1.96 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.06 (с, 3H, Ac), 2.09-2.22 (м, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.26-2.43 (м, 2H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.43-2.49 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.69-2.76 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.16 (AB-система, 1H, *J* = 13.93 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.22 (AB-система, 1H, *J* = 13.93 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.59-4.69 (м, 1H, 3-CH), 5.36-5.47 (м, 1H, 6-CH), 6.60 (с, 1H, 16-CH), 7.23-7.28 (м, 1H, Ar), 7.67-7.76 (м, 1H, Ar), 8.25-8.33 (м, 1H, Ar), 8.84-8.91 (м, 1H, Ar), 12.09 (упг.с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц): δ 15.7 (18-CH<sub>3</sub>), 19.3 (19-CH<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (11-CH<sub>2</sub>), 21.5 (CO<u>CH<sub>3</sub></u>), 27.8 (2-CH<sub>2</sub>), 30.4 (8-CH), 31.6 (7-CH<sub>2</sub>), 32.6 (12-CH<sub>2</sub>), 35.2 (15-CH<sub>2</sub>), 36.8 (1-CH<sub>2</sub>), 36.9 (10-C), 38.2 (4-CH<sub>2</sub>), 47.2 (13-C), 50.4 (9-CH), 56.9 (14-CH), 73.9 (3-CH), 121.9 (6-CH), 122.3 (CH, Ar), 123.9 (CH, Ar), 126.0 (CH, Ar), 135.8 (CH, Ar), 137.2 (16-CH), 139.9 (5-C), 140.4 (C, Ar), 141.6 (C, Ar), 145.4 (17-C), 150.8 (C), 151.0 (C), 159.8 (C=O), 170.6 (C=O). *W*K (KBr), v/cm<sup>-1</sup>: 3286 (NH), 2937, 2903, 2863 (CH), 1728 (C=O), 1696 (C=O), 1583, 1502, 1436, 1341, 1247, 1033, 969, 861, 744. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 577.2479 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 577.2470.



## 17-(3'-(Бензилкарбамоил))-6*H*-1',3',4'-тиадиазин-5'-ил)-*Зβ*-ацетоксиандроста-5,16-диен (31j).

Желтый порошок (129 мг, 79%),  $R_f = 0.27$  (петр.эфир / EtOAc, 3:1),  $T_{nn} = 169-171$  °C (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР

(CDCl<sub>3</sub>, 500 MΓμ): δ 1.08 (c, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.09 (c, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.11-1.20 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.43-1.81 (м, 8H, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 11-CH<sub>2</sub>, 12-CH<sub>2</sub>, 14-CH), 1.85-1.93 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.05 (c, 3H, Ac), 2.09-2.18 (м, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.30-2.38 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.38-2.45 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.58-2.64 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.13 (AB-система, 1H, J = 13.87 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.18 (AB-система, 1H, J = 13.87 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.57-4.64 (м, 1H, 3-CH), 4.60 (д, 2H, J = 5.99 Гц, CH<sub>2</sub>), 5.38-5.45 (м, 1H, 6-CH), 6.57 (c, 1H, 16-CH), 7.30-7.37 (м, 5H, Ar), 7.73 (т, 1H, J = 5.99 Гц, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц): δ 15.7 (18-CH<sub>3</sub>), 19.2 (19-CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (11-CH<sub>2</sub>), 21.4 (CO<u>CH<sub>3</sub></u>), 27.7 (2-CH<sub>2</sub>), 30.3 (8-CH), 31.5 (7-CH<sub>2</sub>), 32.5 (12-CH<sub>2</sub>), 35.3 (15-CH<sub>2</sub>), 36.8 (10-C), 36.9 (1-CH<sub>2</sub>), 38.1 (4-CH<sub>2</sub>), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (13-C), 50.3 (9-CH), 56.9 (14-CH), 73.9 (3-CH), 121.9 (6-CH), 127.8 (CH, Ar), 128.1 (2×CH, Ar), 128.8 (2×CH, Ar), 137.2 (16-CH), 140.3 (5-C), 141.3 (C, Ar), 145.7 (17-C), 150.9 (C), 151.6 (C), 160.4 (C=O), 170.5 (C=O). *U*K (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3350 (NH), 2937, 2904, 2868 (CH), 1733 (C=O), 1685

(C=O), 1524, 1373, 1245, 1072, 1033, 911, 811, 729. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 546.2785 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 546.2783.

#### VI. Получение строидных 3-карбоксамидпиридазинов.

#### VI.а. Получение строидных хлорформилэтиленов 33, 36, 39, 42.

Различные стероидные хлорформилэтилены были получены из соответствующих кетонов обработкой реагентом Вильсмеера-Хаака по литературной методике. [349]



#### 17-α,17-β-Диметил-2-формил-3-хлоро-18-норандроста-2,13-диен (33).

К охлажденной до 0 °С смеси ДМФА (0.70 мл, 8.9 ммоль) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл) при перемешивании по каплям добавили 0.75 мл POCl<sub>3</sub> (0.75 мл, 8.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при охлаждении в течение

90 минут, и затем по каплям добавили раствор 17β-гидрокси-17α-метил-5α-андростан-3-она (0.35 г, 1.2 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем разбавили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и вылили на насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) со льдом. После нейтрализации органический слой промыли водой (3 × 25 мл) и насыщенным солевым раствором (1 × 20 мл). Органический слой высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем отфильтровали и упарили растворитель при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент петр. эфир / бензол, 6:1). Получен белый порошок (0.21 г, 61%) <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.70 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.97 (с, 6H, 17'-CH<sub>3</sub>, 17''-CH<sub>3</sub>), 0.97-1.13 (м, 2H, 9-CH, 7-CH<sub>2</sub>), 1.21-1.33 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>, 11-CH<sub>2</sub>), 1.54-1.67 (м, 4Н, 5-СН, 6-СН<sub>2</sub>, 16-СН<sub>2</sub>), 1.78 (д, 1Н, *J* = 17.40 Гц, 1-СН<sub>2</sub>), 1.82-1.89 (м, 1Н, 12-СН<sub>2</sub>), 1.90-1.97 (м, 2Н, 7-СН<sub>2</sub>, 11-СН<sub>2</sub>), 1.98-2.04 (м, 2Н, 8-СН, 12-СН<sub>2</sub>), 2.04-2.10 (м, 1Н, 15-СН<sub>2</sub>), 2.21-2.27 (м, 1Н, 15-СН<sub>2</sub>), 2.35 (дд, 1Н, *J* = 3.00, 11.40 Гц, 4-СН<sub>2</sub>), 2.45 (дд, 1Н, *J* = 4.20, 11.40 Гц, 4-СН<sub>2</sub>), 2.63 (д, 1H, 17.40 Гц, 1-СН<sub>2</sub>), 10.22 (с, 1H, CHO). <sup>13</sup>С ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.4 (19-CH<sub>3</sub>), 22.1 (12-CH<sub>2</sub>), 22.7 (11-CH<sub>2</sub>), 26.4 (17'-CH<sub>3</sub>), 26.7 (17''-CH<sub>3</sub>), 28.1 (6-CH<sub>2</sub>), 29.7 (15-CH<sub>2</sub>), 30.6 (7-CH<sub>2</sub>), 34.3 (10-C), 36.4 (8-CH), 37.8 (1-CH<sub>2</sub>), 39.5 (16-CH<sub>2</sub>), 40.3 (4-CH<sub>2</sub>), 42.5 (5-CH), 45.4 (17-C), 51.1 (9-CH), 132.2 (2-C), 135.3 (14-C), 141.1 (13-C), 149.9 (3-C), 191.5 (CHO). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 2928, 2858 (СН), 1675 (С=О), 1623 (С=С). HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 355.1797  $[M + Na]^+ C_{21}H_{29}CIONa$ . Вычислено:  $[M + Na]^+ = 355.1799$ .

#### 17*β*-Формилокси-2-формил-3-хлоро-андрост-2-ен (36).



К охлажденной до 0 °С смеси ДМФА (0.87 мл, 11 ммоль) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) по каплям при перемешивании добавили POCl<sub>3</sub> (0.91 мл, 9.8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 90 минут, затем добавили по

каплям раствор андростана (0.41 г, 1,4 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл). Смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 22 часов. Реакционную смесь разбавили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл), вылили на вылили на насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) со льдом. После нейтрализации органический слой промыли водой (3 × 20 мл) и насыщенным солевым раствором (1 × 20 мл). Органический слой высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с бензолом в качестве элюента, что позволило получить продукт в виде белого твердого порошка (0.31 г, 61%). Т<sub>пл</sub> = 160-161 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР(600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.74 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.79 (дт, 1H, *J* = 4.30, 10.90 Гц, 9-CH), 0.82 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.92 (дк, 1H, *J* = 3.70, 12.20 Гц, 7-СН<sub>2</sub>), 1.06 (дт, 1Н, *J* = 7.10, 11.70 Гц, 14-СН), 1.17 (дт, 1Н, *J* = 4.20, 13.00 Гц, 12-СН<sub>2</sub>), 1.25 (дк, 1Н, J = 3.90, 13.10 Гц, 6-СН<sub>2</sub>), 1.32 (м, 1Н, 15-СН<sub>2</sub>), 1.37 (м, 1Н, 11-СН<sub>2</sub>), 1.40 (м, 1Н, 8-СН), 1.52-1.54 (м, 1Н, 6-СН<sub>2</sub>), 1.55-1.57 (м, 1Н, 5-СН), 1.64-1.67 (м, 2Н, 11-СН<sub>2</sub>, 15-СН<sub>2</sub>), 1.70-1.72 (м, 1Н, 7-СН<sub>2</sub>), 1.73-1.75 (м, 1Н, 1-СН<sub>2</sub>), 1.80 (дт, 1Н, *J* = 3.30, 6.60 Гц, 12-СН<sub>2</sub>), 2.19-2.22 (м, 2Н, 16-CH<sub>2</sub>), 2.34 (дд, 1H, J = 12.60, 18.50 Гц, 4-CH<sub>2</sub>), 2.45 (дд, 1H, J = 5.30, 18.50 Гц, 4-CH<sub>2</sub>), 2.54 (д, 1Н, J = 17.20 Гц, 1-СН<sub>2</sub>), 4.69 (т, 1Н, J = 9.00 Гц, 17-СН), 8.08 (с, 1Н, СНО), 10.19 (с, 1Н, СНО). ИК (КВг), v/см<sup>-1</sup>: 2969, 2920, 2846 (СН), 1717 (С=О), 1674 (С=О), 1624, 1167. HRMS (ESI/O-TOF): найдено: м/z 365.1866 [M+H]<sup>+</sup> С<sub>21</sub>Н<sub>30</sub>СlO<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 365.1878.

#### 3β-Ацетокси-16-формил-17-хлоро-андроста-5,16-диен (39).



РОСІ<sub>3</sub> (15 мл, 60 ммоль) добавили по каплям при перемешивании к раствору андростана (5.0 г, 15 ммоль) в ДМФА (40 мл) при 55-60 °С. Реакционную смесь нагрели до 65 °С и перемешивали в течение 3

часов. Смесь вылили на ледяную воду (100 мл), осадок отфильтровали, промыли водой (3 × 50 мл) и высушили на воздухе. После перекристаллизации из водного метанола продукт был получен в виде белого порошка с выходом 65% (3.7 г, 10 ммоль).  $T_{n\pi} = 178-183$  °C. Спектральные данные соответствуют данным, полученным Гараном и соавт. [341] <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.03-1.22 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.01 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.08 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.43-1.50 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 1.50-1.55 (м, 1H, 2-CH<sub>2</sub>), 1.56-1.60 (м, 1H, 14-CH), 1.61-1.66 (м, 2H, 11-CH<sub>2</sub>), 1.69-1.70 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 1.72-1.82 (м, 2H, 2-CH<sub>2</sub>, 15-CH<sub>2</sub>), 1.85-1.95 (м, 3H, 8-CH, 1-CH<sub>2</sub>,

12-CH<sub>2</sub>), 2.05 (с, 3H, Ac), 2.07-2.10 (м, 3H, 7-CH<sub>2</sub>, 4-CH<sub>2</sub>), 2.57 (дд, 1H, *J* = 5.87, 14.67 Гц, 15-CH<sub>2</sub>), 4.59-4.64 (м, 1H, 3-CH), 5.41-5.42 (м, 1H, 6-CH), 10.01 (с, 1H, CHO).

# $HO \begin{array}{c} 18 \\ 11 \\ 19 \\ 2^{2}10 \\ 4 \\ 6 \end{array} \begin{array}{c} 18 \\ 177 \\ 19 \\ 14 \\ 16 \\ 14 \\ 16 \\ 16 \\ 16 \\ 7 \\ 7 \end{array} \begin{array}{c} 18 \\ 177 \\ 16 \\ 16 \\ 16 \\ 16 \\ 7 \\ 7 \end{array}$

#### 3-Гидрокси-16-формил-17-хлоро-1,3,5,(10),16-эстратетраен (42).

POCl<sub>3</sub> (15 мл, 60 ммоль) добавили по каплям при перемешивании к раствору эстрадиола (5,0 г, 15 ммоль) в ДМФА (40 мл) при 55-60 °С. Реакционную смесь нагревали до 65 °С и перемешивали в течение 3

часов. Смесь вылили на ледяную воду (100 мл), выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (3 × 50 мл) и высушили на воздухе. После перекристаллизации из водного метанола продукт был получен в виде белого порошка с выходом 70% (3.7 г, 10 ммоль).  $T_{пл} = 178-183$  °C. Спектральные данные соответствуют данным, полученным Гараном и соавт. [341] <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.05 (c, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.40-1.43 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 1.53-1.55 (м, 1H, 11-H), 1.66-1.67 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 1.65-1.67 (м, 1H, 8-CH), 1.68-1.69 (м, 1H, 14-CH), 1.81-1.83 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 1.93-1.95 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.22-2.23 (м, 1H, 9-CH), 2.33-2.35 (м, 1H, 11-CH<sub>2</sub>), 2.44-2.46 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.70-2.73 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.75-2.78 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.95-2.97 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 6.59 (с, 1H, 4-CH), 6.65 (д, 1H, *J* = 8.40 Гц, 2-CH), 7.13 (д, 1H, *J* = 8.40 Гц, 1-CH), 10.04 (с, 1H, CHO), (сигнал OH-группы в спектре <sup>1</sup>Н ЯМР не наблюдался).

#### VI.б. Получение строидных 3-карбоксамидпиридазинов 34а-с, 37, 40а-d и 43а,b.

Получение 17*α*,17β-диметил-18-нор-5α-андроста-2,13-диен[3,2-d]3'-(*N*-акрилкарбамоил) пиридазинов 34а-с.



Тиогидразид оксаминовой кислоты (0.17 ммоль) добавили к раствору  $17\alpha$ ,  $17\beta$ -диметил-2формил-3-хлор-18-норандроста-2, 13-диена (56 мг, 0.17 ммоль) и TsOH (3.1 мг, 0.017 ммоль, 10 мол.%) в этаноле (30 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов до полного превращения промежуточного гидразона (контроль за ходом реакции методом TCX). Полученную смесь охладили до комнатной температуры и растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием силикагеля и CHCl<sub>3</sub>/ MeOH (150:1) в качестве элюирующей смеси.



17*α*,17*β*-Диметил-18-нор-5*α*-андроста-2,13-диен[3,2-d]3´-[*N*-(4''-метоксифенил)карбамоил]пиридазин (34а).

Желтый порошок (54 мг, 68%), T<sub>пл</sub> = 111-112 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.75 (c, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.98 (c, 6H, 17'-CH<sub>3</sub>, 17''-CH<sub>3</sub>), 1.02-1.15 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.29-1.35 (м, 1H, 11-CH<sub>2</sub>),

1.38-1.45 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.53-1.60 (м, 1H, 5-CH), 1.60-1.68 (м, 2H, 16-CH<sub>2</sub>), 1.72-1.78 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.87-1.97 (м, 2H, 11-CH<sub>2</sub>, 12-CH<sub>2</sub>), 1.98-2.12 (м, 4H, 7-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 12-CH<sub>2</sub>, 15-CH<sub>2</sub>), 2.23-2.30 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.53 (д, 1H, *J* = 17.40 Гц, 1-CH<sub>2</sub>), 2.88 (дд, 1H, *J* = 12.00, 18.00 Гц, 4-CH<sub>2</sub>), 2.94 (д, 1H, *J* = 17.40 Гц, 1-CH<sub>2</sub>), 3.54 (дд, 1H, *J* = 4.80, 18.00 Гц, 4-CH<sub>2</sub>), 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.92 (д, 2H, *J* = 8.40 Гц, Ar), 7.67 (д, 2H, *J* = 8.40 Гц, Ar), 8.98 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.15 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.6 (19-CH<sub>3</sub>), 22.2 (12-CH<sub>2</sub>), 22.7 (11-CH<sub>2</sub>), 26.4 (17'-CH<sub>3</sub>), 26.7 (17''-CH<sub>3</sub>), 28.8 (6-CH<sub>2</sub>), 29.7 (15-CH<sub>2</sub>), 30.3 (4-CH<sub>2</sub>), 30.7 (7-CH<sub>2</sub>), 34.1 (10-C), 36.5 (8-CH), 39.5 (16-CH<sub>2</sub>), 41.0 (1-CH<sub>2</sub>), 41.1 (5-CH), 45.4 (17-C), 51.3 (9-CH), 55.0 (OCH<sub>3</sub>), 114.3 (2×CH, Ar), 121.6 (2×CH, Ar), 130.8 (C, Ar), 135.6 (14-C), 140.2 (3-C), 140.6 (13-C), 141.4 (2-C), 150.1 (С<sub>пиридазин</sub>), 153.1 (CH<sub>пиридазин</sub>), 156.7 (C, Ar), 161.6 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3316 (NH), 2949, 2857 (CH), 1685 (C=O), 1595, 1513. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 472.2949 [M+ H]<sup>+</sup> C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Bьгчислено: [M+ H]<sup>+</sup> = 472.2959.



## 17*α*,17*β*-Диметил-18-нор-5*α*-андроста-2,13-диен[3,2-d]3'-[*N*-(4''хлорофенил)карбамоил]пиридазин (34b).

Желтый порошок (66 мг, 82%), T<sub>пл</sub> = 96-97 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.76 (c, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.99 (c, 6H, 17'-CH<sub>3</sub>, 17''-CH<sub>3</sub>), 1.02-

1.13 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.29-1.36 (м, 1H, 11-CH<sub>2</sub>), 1.38-1.47 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.53-1.59 (м, 1H, 5-CH), 1.60-1.68 (м, 2H, 16-CH<sub>2</sub>), 1.74-1.79 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.88-1.97 (м, 2H, 11-CH<sub>2</sub>, 12-CH<sub>2</sub>), 1.99-2.12 (м, 4H, 7-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 12-CH<sub>2</sub>, 15-CH<sub>2</sub>), 2.23-2.30 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.54 (д, 1H, *J* = 17.40 Гц, 1-CH<sub>2</sub>), 2.87 (дд, 1H, *J* = 12.00, 18.00 Гц, 4-CH<sub>2</sub>), 2.95 (д, 1H, *J* = 17.40 Гц, 1-CH<sub>2</sub>), 3.52 (дд, 1H, *J* = 4.80, 18.00 Гц, 4-CH<sub>2</sub>), 7.35 (д, 2H, *J* = 8.40 Гц, Ar), 7.73 (д, 2H, *J* = 8.40 Гц, Ar), 8.99 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.30 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.6 (19-CH<sub>3</sub>), 22.2 (12-CH<sub>2</sub>), 22.7 (11-CH<sub>2</sub>), 26.4 (17'-CH<sub>3</sub>), 26.7 (17''-CH<sub>3</sub>), 28.8 (6-CH<sub>2</sub>), 29.7 (15-CH<sub>2</sub>), 30.3 (4-CH<sub>2</sub>), 30.7 (7-CH<sub>2</sub>), 34.1 (10-C), 36.5 (8-CH), 39.5 (16-CH<sub>2</sub>), 41.0 (1-CH<sub>2</sub>), 41.1 (5-CH), 45.4 (17-C), 51.3 (9-CH), 121.2 (2×CH, Ar), 129.1 (2×CH, Ar), 129.7 (C, Ar), 135.5 (14-C), 136.2 (C, Ar), 140.6 (3-C), 141.0 (13-C), 141.4 (2-C), 149.8 (С<sub>пиридазин</sub>), 153.0 (CH<sub>пиридазин</sub>), 161.8 (C=O). ИК (KBr), v/cm<sup>-1</sup>: 3325 (NH), 2928,

2857 (CH), 1689 (C=O), 1590, 1520. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 476.2460 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>3</sub>O. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 476.2463.



## 17α,17β-Диметил-18-нор-5α-андроста-2,13-диен[3,2-d]3'-[N-(4''трифторометилфенил)карбамоил]пиридазин (34с).

 F<sub>3</sub>C
 N
 I
 I
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M
 M</t

1.13 (M, 2H, 7-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.30-1.38 (M, 1H, 11-CH<sub>2</sub>), 1.40-1.49 (M, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.55-1.62 (M, 1H, 5-CH), 1.62-1.71 (M, 2H, 16-CH<sub>2</sub>), 1.76-1.81 (M, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.90-1.97 (M, 2H, 11-CH<sub>2</sub>, 12-CH<sub>2</sub>), 2.01-2.13 (M, 4H, 7-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 12-CH<sub>2</sub>, 15-CH<sub>2</sub>), 2.25-2.33 (M, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.53 ( $_{\rm J}$ , 1H, J = 17.40 Г $_{\rm I}$ , 1-CH<sub>2</sub>), 2.88 ( $_{\rm J}$ , 1H, J = 12.60, 19.80 Г $_{\rm I}$ , 4-CH<sub>2</sub>), 2.94 ( $_{\rm J}$ , 1H, J = 17.40 Г $_{\rm I}$ , 1-CH<sub>2</sub>), 3.55 ( $_{\rm J}$ , 1H, J = 4.80, 19.80 Г $_{\rm I}$ , 4-CH<sub>2</sub>), 7.65 ( $_{\rm J}$ , 2H, J = 8.40 Г $_{\rm I}$ , Ar), 7.89 ( $_{\rm J}$ , 2H, J = 8.40 Г $_{\rm I}$ , Ar), 8.98 (c, 1H, CH<sub>1</sub>nupugasuh), 10.47 (c, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГ $_{\rm I}$ , CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11.6 (19-CH<sub>3</sub>), 22.2 (12-CH<sub>2</sub>), 22.8 (11-CH<sub>2</sub>), 26.4 (17'-CH<sub>3</sub>), 26.7 (17''-CH<sub>3</sub>), 28.9 (6-CH<sub>2</sub>), 29.8 (15-CH<sub>2</sub>), 30.3 (4-CH<sub>2</sub>), 30.8 (7-CH<sub>2</sub>), 34.1 (10-C), 36.6 (8-CH), 39.6 (16-CH<sub>2</sub>), 41.0 (1-CH<sub>2</sub>), 41.3 (5-CH), 45.5 (17-C), 51.4 (9-CH), 119.6 (2×CH, Ar), 126.4 (q,  $J_{C-F} = 3.0$  Г $_{\rm I}$ , 2×CH, Ar), 135.6 (14-C), 140.0 (3-C), 140.2 (13-C), 140.7 (2-C), 141.5 (C, Ar), 149.3 (C<sub>Пиридазин</sub>), 153.9 (CH<sub>пиридазин</sub>), 162.4 (C=O), (сигналы CF<sub>3</sub> группы и одного атома C не наблюдались в спектре <sup>13</sup>C ЯМР). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3326 (NH), 2931, 2859 (CH), 1695 (C=O), 1616, 1597, 1529, 1324 (CF<sub>3</sub>). HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 510.2720 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 510.2727.

#### Получение

17β-Гидрокси-5*а*-андрост-2-ено[3,2-d]3'-[N-(4"-хлоро-

фенил)карбамоил]пиридазина 37.



2-Гидразинил-N-(4'-хлорофенил)-2-тиоксоацетамид (40 мг, 0.17 ммоль) добавили к раствору 17β-формилокси-2-формил-3-хлор-андрост-2-ена (62 мг, 0.17 ммоль) и TsOH (3.1 мг, 0.017 ммоль, 10 мол.%) в этаноле (30 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов до полного превращения промежуточного гидразона (контроль за ходом реакции методом TCX). Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной

хроматографией с использованием в качестве элюента смеси CHCl<sub>3</sub> / MeOH (60:1). Желтый порошок (54 мг, 67%), T<sub>пл</sub> = 148-149 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 0.65 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.69 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.80-0.92 (м, 3H, 7-CH<sub>2</sub>, 9-CH, 14-CH), 1.00 (т, 1H, *J* = 9.00 Гц, 12-CH<sub>2</sub>), 1.16 (дк, 1H, *J* = 6.00, 12.00 Гц, 15-CH<sub>2</sub>), 1.21-1.42 (м, 4H, 6-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 11-CH<sub>2</sub>, 16-CH<sub>2</sub>), 1.45-1.57 (м, 3H, 5-CH, 6-CH<sub>2</sub>, 15-CH<sub>2</sub>), 1.59-1.68 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>, 11-CH<sub>2</sub>), 1.76-1.87 (м, 2H, 12-CH<sub>2</sub>, 16-CH<sub>2</sub>), 2.43 (д, 1H, *J* = 17.40 Гц, 1H, 1-CH<sub>2</sub>), 2.55 (дд, 1H, *J* = 12.00, 19.20 Гц, 4-CH<sub>2</sub>), 2.83 (д, 1H, *J* = 17.40 Гц, 1H, 1-CH<sub>2</sub>), 2.55 (дд, 1H, *J* = 9.00 Гц, Ar), 9.04 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.93 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11.2 (18-CH<sub>3</sub>), 11.4 (19-CH<sub>3</sub>), 20.3 (11-CH<sub>2</sub>), 23.0 (15-CH<sub>2</sub>), 27.7 (6-CH<sub>2</sub>), 28.8 (4-CH<sub>2</sub>), 29.8 (16-CH<sub>2</sub>), 30.6 (7-CH<sub>2</sub>), 33.7 (10-C), 35.0 (8-CH), 36.4 (12-CH<sub>2</sub>), 39.8 (1-CH<sub>2</sub>), 40.2 (5-CH), 42.4 (13-C), 50.4 (14-CH), 52.9 (9-CH), 80.0 (17-CH), 121.6 (2×CH, Ar), 127.6 (C, Ar), 128.6 (2×CH, Ar), 135.5 (3-C), 137.5 (C, Ar), 138.1 (2-C), 152.8 (C<sub>пиридазин</sub>), 163.6 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3328 (NH), 2928, 2870 (CH), 1689 (C=O), 1590, 1519, 1493. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 480.2403 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.

#### Получение 6'-(*N*-арилкарбамоил)-3*β*-ацетоксиандрост-5-ено[16,17-d]пиридазинов 40a,b.



Тиогидразид оксаминовой кислоты (0.17 ммоль) добавили к раствору  $3\beta$ -ацетокси-17хлор-16-формил-андроста-5,16-диена (65 мг, 0.17 ммоль) и TsOH (3.1 мг, 0.017 ммоль, 10 мол. %) в этаноле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем разбавили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упарили при пониженном давлении и полученный твердый гидразон растворили в этаноле (10 мл). Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа и затем охладили до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровали и очищали колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси бензол / CHCl<sub>3</sub>, 1: 1.

# 6'-(*N*-Фенилкарбамоил)-3β-ацетоксиандрост-5-ено[16,17d]пиридазин (40а).

Белый порошок (68 мг, 82%), T<sub>пл</sub> = 282-283 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.03 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.06-1.09 (м, 1H, 9-CH), 1.07-1.09 (м, 1H, 1-CH<sub>2</sub>), 1.16 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.47-1.49 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 1.56-1.58 (м,

1H, 2-CH<sub>2</sub>), 1.61-1.63 (м, 1H, 14-CH), 1.64-1.66 (м, 2H, 11-CH<sub>2</sub>), 1.74-1.78 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 1.79-1.80 (м, 1H, 2-CH<sub>2</sub>), 1.81-1.83 (м, 1H, 8-CH), 1.82-1.84 (м, 1H, 1-CH<sub>2</sub>), 1.98 (с, 3H, Ac), 2.10-2.13 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.31-2.33 (м, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.41-2.43 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.69 (дд, 1H, *J* = 15.60 Гц, 15-CH<sub>2</sub>), 2.87 (дд, 1H, *J* = 6.00, 15.60 Гц, 15-CH<sub>2</sub>), 4.43-4.46 (м, 1H, 3-CH), 5.39-5.41 (м, 1H, 6-CH), 7.14 (t, 1H, *J* = 7.80 Гц, Ar), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.80 Гц, Ar), 7.81 (д, 2H, *J* = 7.80 Гц, Ar), 9.32 (c, 1H, CH), 10.70 (c, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 15.4 (18-CH<sub>3</sub>), 18.1 (19-CH<sub>3</sub>), 19.3 (11-CH<sub>2</sub>), 20.2 (CO<u>CH<sub>3</sub></u>), 26.6 (2-CH<sub>2</sub>), 28.9 (15-CH<sub>2</sub>), 29.4 (8-CH), 30.2 (7-CH<sub>2</sub>), 32.0 (12-CH<sub>2</sub>), 35.5 (1-CH<sub>2</sub>, 10-C), 36.9 (4-CH<sub>2</sub>), 45.6 (13-C), 48.7 (9-CH), 55.6 (14-CH), 72.4 (3-CH), 119.3 (2×CH, Ar), 120.7 (6-CH), 123.3 (CH, Ar), 127.9 (2×CH, Ar), 137.8 (C, Ar), 139.2 (5-C), 144.3 (16-C), 149.4 (CH<sub>пиридазин</sub>), 150.0 (17-C), 151.0 (С<sub>пиридазин</sub>), 152.9 (C=O), 168.8 (C=O). ИК (KBr), v/cm<sup>-1</sup>: 3423 (NH), 2929, 2862 (CH), 1730 (C=O), 1688 (C=O), 1523. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 486.2748 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 486.2751.



## 6'-[N-(4''-(Трифторометилфенил)карбамоил]-3β-ацетоксиандрост-5-ено[16,17-d]пиридазин (40b).

Желтый порошок (71 мг, 75%), T<sub>пл</sub> = 214-215 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.03-1.15 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.03 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.17 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.44-1.52 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 1.55-1.62 (м,

1H, 2-CH<sub>2</sub>), 1.60-1.67 (м, 1H, 14-CH), 1.60-1.70 (м, 2H, 11-CH<sub>2</sub>), 1.73-1.79 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 1.77-1.82 (м, 1H, 2-CH<sub>2</sub>), 1.80-1.87 (м, 2H, 8-CH, 1-CH<sub>2</sub>), 1.98 (с, 3H, Ac), 2.10-2.17 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.26-2.38 (м, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.40-2.46 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.71 (дд, 1H, J = 16.20 Гц, 15-CH<sub>2</sub>), 2.87 (дд, 1H, J = 6.60, 16.20 Гц, 15-CH<sub>2</sub>), 4.45-4.48 (м, 1H, 3-CH), 5.40-5.42 (м, 1H, 6-CH), 7.73 (д, 2H, J = 8.40 Гц, Ar), 8.05 (д, 2H, J = 8.40 Гц, Ar), 9.35 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 11.08 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  15.9 (18-CH<sub>3</sub>), 18.6 (19-CH<sub>3</sub>), 19.8 (11-CH<sub>2</sub>), 20.6 (CO<u>CH<sub>3</sub></u>), 27.1 (2-CH<sub>2</sub>), 29.4 (15-CH<sub>2</sub>), 29.9 (8-CH), 30.6 (7-CH<sub>2</sub>), 32.4 (12-CH<sub>2</sub>), 36.0 (1-CH<sub>2</sub>, 10-C), 37.4 (4-CH<sub>2</sub>), 46.1 (13-C), 49.2 (9-CH), 57.0 (14-CH), 72.9 (3-CH), 119.8 (2×CH, Ar), 120.8 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 33.1 Гц, C, Ar), 121.2 (6-CH), 122.5 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 395.0 Гц, CF<sub>3</sub>), 125.7 (2×CH, Ar), 139.7 (5-C), 141.8 (C, Ar), 145.0 (16-C), 150.2 (CH<sub>пиридазин</sub>), 150.8 (17-C), 151.0 (С<sub>пиридазин</sub>), 163.9 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>:

3324 (NH), 2942, 2908, 2870 (CH), 1732 (C=O), 1697 (C=O), 1616, 1599, 1529, 1510. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 554.2615 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 554.2625.

#### Получение 6'-(N-арилкарбамоил)-3β-гидроксиандрост-5-ен[16,17-d]пиридазинов 40с,d.



Тиогидразид оксаминовой кислоты (0.17 ммоль) добавили к раствору  $3\beta$ -ацетокси-17хлор-16-формил-андроста-5,16-диена (64 мг, 0.17 ммоль) и TsOH (3.1 мг, 0.017 ммоль, 10 мол. %) в этаноле (30 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3-5 часов до полной конверсии промежуточного гидразона (контроль за ходом реакции методом TCX). Полученную смесь охладили до комнатной температуры и вылили на ледяную воду (40 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (3 × 15 мл), гептаном (3 × 15 мл) и высушили на воздухе. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петр.эфир / EtOAc, 1:1 в качестве элюента.



## 6'-[N-(3"-Метоксифенил)карбамоил]-3β-гидроксиандрост-5ено[16,17-d]пиридазин (40с).

Желтый порошок (69 мг, 86%), T<sub>пл</sub> = 179-180 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.93-1.13 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.12 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.26 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.44-1.95 (м, 9H, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 7-CH<sub>2</sub>, 8-CH, 12-CH<sub>2</sub>, 11-

СH<sub>2</sub>, 14-CH), 2.28-2.32 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.25-2.39 (м, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.64 (дд, 1H, *J* = 13.19, 15.39 Гц, 15-CH<sub>2</sub>), 2.86 (дд, 1H, *J* = 6.60, 15.39 Гц, 15-CH<sub>2</sub>), 3.13-3.17 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 3.51-3.58 (м, 1H, 3-CH), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.39-5.41 (м, 1H, 6-CH), 6.70-6.73 (м, 2H, Ar), 7.25-7.30 (м, 1H, CH, Ar), 7.44-7.45 (м, 1H, Ar), 9.19 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.05 (с, 1H, NH), (сигнал OH-группы не наблюдался в спектре <sup>1</sup>H ЯМР). <sup>13</sup>С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 15.5 (18-CH<sub>3</sub>), 19.4 (19-CH<sub>3</sub>), 20.8 (11-CH<sub>2</sub>), 30.8 (15-CH<sub>2</sub>), 31.2 (8-CH), 31.7 (2-CH<sub>2</sub>), 31.7 (12-CH<sub>2</sub>), 32.8 (7-CH<sub>2</sub>), 36.8 (10-C), 37.2 (1-CH<sub>2</sub>), 42.1 (4-CH<sub>2</sub>), 48.2 (13-C), 50.3 (9-CH), 55.4 (14-CH), 57.1 (OCH<sub>3</sub>), 71.7 (3-CH), 106.0 (CH, Ar), 110.5 (CH, Ar), 112.5 (CH, Ar), 120.6 (6-CH), 129.8 (CH, Ar), 139.0 (C, Ar), 141.7 (5-C), 146.3 (16-C), 150.5 (CH<sub>пиридазин</sub>), 150.5 (С<sub>пиридазин</sub>), 154.7 (17-C), 160.5 (C, Ar), 161.6 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3312 (NH), 2935, 2918, 2897 (CH), 1680 (C=O), 1660, 1598, 1524, 1435, 1415. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 474.2754 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 474.2751.



## 6'-(N-(4''-Фторофенил)карбамоил)-3β-гидроксиандрост-5ено[16,17-d]пиридазин (40d).

Желтый порошок (72 мг, 92%), Т<sub>пл</sub> = 295-297 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 0.95-1.09 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>, 9-CH), 1.02 (с, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.18 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.40-1.81 (м, 9H, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 7-CH<sub>2</sub>, 8-CH 12-

СH<sub>2</sub>, 11-CH<sub>2</sub>, 14-CH), 2.04-2.06 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.13-2.17 (м, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.39-2.41 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.67 (дд, 1H, J = 13.90, 15.73 Гц, 15-CH<sub>2</sub>), 2.85 (дд, 1H, J = 6.39, 15.73 Гц, 15-CH<sub>2</sub>), 3.20-3.25 (м, 1H, 3-CH), 4.75 (с, 1H, OH), 5.30-5.31 (м, 1H, 6-CH), 7.17-7.19 (м, 2H, Ar), 7.83-7.85 (м, 2H, Ar), 9.32 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.81 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (150 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  16.1 (18-CH<sub>3</sub>), 18.9 (19-CH<sub>3</sub>), 19.2 (11-CH<sub>2</sub>), 29.6 (15-CH<sub>2</sub>), 30.1 (8-CH), 30.6 (7-CH<sub>2</sub>), 31.2 (2-CH<sub>2</sub>), 32.8 (12-CH<sub>2</sub>), 36.0 (10-C), 37.2 (1-CH<sub>2</sub>), 42.0 (4-CH<sub>2</sub>), 46.2 (13-C), 49.4 (9-CH), 56.3 (14-CH), 69.8 (3-CH), 115.1 (д,  $J_{C-F} = 22.2$  Гц, 2×CH, Ar), 119.6 (6-CH), 121.7 (д,  $J_{C-F} = 7.6$  Гц, 2×CH, Ar), 134.8 (C, Ar), 141.5 (5-C), 145.0 (16-C), 150.7 (17-C), 150.2 (CH<sub>пиридазин</sub>), 151.4 (С<sub>пиридазин</sub>), 158.5 (д,  $J_{C-F} = 240.6$  Гц, C, Ar), 163.4 (C=O). ИК (KBr), v/см<sup>-1</sup>: 3316 (NH), 2961, 2936, 2904, 2819 (CH), 1696 (C=O), 1535, 1522. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 462.2552 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 462.2551.

#### Получение 6'-(N-арилкарбамоил)-1,3,5-эстратриен[16,17-d]пиридазинов 43a,b.



К раствору 3-гидрокси-16-формил-17-хлор- $\Delta^{1,3,5,(10)}$ 16-эстратетраена (53 мг, 0.17 ммоль) и TsOH (3.1 мг, 0.017 ммоль, 10 мол. %) в этаноле (30 мл) добавили тиогидразид оксаминовой кислоты (0.17 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов до полной конверсии промежуточного гидразона (контроль за ходом реакции методом TCX). Полученную смесь охладили до комнатной температуры и вылили на ледяную воду (40 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (3 × 15 мл), гептаном (3 × 15 мл) и высушили на воздухе. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием смеси петр.эфир / EtOAc, 1: 1 в качестве элюента.



## 6'-[N-(3''-Метоксифенил)карбамоил]-3β-гидроксиэстра-1,3,5(10)триено[16, 17-d]пиридазин (43а).

Желтый порошок (64 мг, 83%), T<sub>пл</sub> = 178-180 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.15 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.41-1.43 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 1.40-1.54 (м, 1H, 11-CH<sub>2</sub>), 1.62-1.65 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 1.65-1.69 (м, 1H, 8-CH),

1.77-1.80 (м, 1H, 14-CH), 1.91-1.99 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.23-2.26 (м, 1H, 9-CH), 2.32-2.36 (м, 1H, 11-CH<sub>2</sub>), 2.40-2.43 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.70-2.72 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.75-2.78 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.93-2.98 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.48 (д, 1H, *J* = 1.95 Гц, 4-CH), 6.50 (дд, 1H, *J* = 1.95, 8.65 Гц, 2-CH), 6.75 (дд, 1H, *J* = 1.86, 8.37 Гц, Ar), 7.03 (д, 1H, *J* = 8.65 Гц, 1-CH), 7.28 (дд, 1H, *J* = 8.37 Гц, Ar), 7.42 (д, 1H, *J* = 8.37 Гц, Ar), 7.51 (д, 1H, *J* = 1.86 Гц, Ar), 9.02 (br.s, 1H, OH), 9.36 (с, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.83 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 16.4 (18-CH<sub>3</sub>), 25.7 (11-CH<sub>2</sub>), 27.2 (7-CH<sub>2</sub>), 28.9 (6-CH<sub>2</sub>), 29.3 (15-CH<sub>2</sub>), 37.0 (8-CH), 32.7 (12-CH<sub>2</sub>), 43.2 (9-CH), 46.6 (13-C), 55.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.6 (14-CH), 105.7 (CH, Ar), 109.5 (CH, Ar), 112.2 (CH, Ar), 112.7 (2-CH), 114.9 (4-CH), 125.8 (1-CH), 129.6 (CH, Ar), 129.9 (10-C), 136.9 (5-C), 139.8 (C, Ar), 145.1 (16-C), 150.4 (CH<sub>пиридазин</sub>), 151.0 (С<sub>пиридазин</sub>), 151.7 (17-C), 155.0 (3-C), 159.5 (C, Ar), 163.8 (C=O). ИК (KBr), v/cm<sup>-1</sup>: 3323 (NH), 3136, 2935, 2869 (CH), 1694 (C=O), 1606, 1535, 1524, 1495, 1464, 1287, 1252, 1154. HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 456.2288 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 456.2282.



## 6'-[*N*-(4''-Фторофенил)карбамоил]-3β-гидроксиэстра-1,3,5(10)триено[16,17-d]пиридазин (43b).

Белый порошок (68 мг, 91%)., T<sub>пл</sub> = 232 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.15 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.41-1.43 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 1.52-1.57

(м, 1H, 11-CH<sub>2</sub>), 1.62-1.67 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 1.67-1.70 (м, 1H, 8-CH), 1.77-1.79 (м, 1H, 14-CH), 1.93-1.96 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.23-2.27 (м, 1H, 9-CH), 2.32-2.35 (м, 1H, 11-CH<sub>2</sub>), 2.40-2.44 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.73-2.76 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.75-2.78 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.80-2.86 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.95-2.99 (м, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 6.48 (д, 1H, J = 1.86 Гц, 4-CH), 6.53 (дд, 1H, J = 1.86, 8.80 Гц, 2-CH), 7.04 (д, 1H, J =8.80 Гц, 1-CH), 7.24 (дд, 2H, J = 8.80, 8.87 Гц, Ar), 7.89 (дд, 2H, J = 5.08, 8.80 Гц, Ar), 9.05 (br.s, 1H, OH), 9.38 (c, 1H, CH<sub>пиридазин</sub>), 10.95 (c, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 16.3 (18-CH<sub>3</sub>), 26.0 (11-CH<sub>2</sub>), 27.3 (7-CH<sub>2</sub>), 29.0 (6-CH<sub>2</sub>), 29.8 (15-CH<sub>2</sub>), 36.9 (8-CH), 32.8 (12-CH<sub>2</sub>), 43.3 (9-CH), 46.7 (13-C), 55.6 (14-CH), 112.8 (2-CH), 115.0 (4-CH), 115.2 (д,  $J_{C-F} = 22.5$  Гц, 2×CH, Ar), 122.0 (д,  $J_{C-F} = 7.6$  Гц, 2×CH, Ar), 125.9 (1-CH), 129.9 (10-C), 135.0 (C, Ar), 136.9 (5-C), 145.2 (16-C), 150.5 (CH<sub>пиридазин</sub>), 151.2 (17-C), 151.6 (Спиридазин), 155.0 (3-C), 159.3 (д,  $J_{C-F} = 239.3$  Гц, C, Ar), 163.7 (C=O). HRMS (ESI/Q-TOF): найдено: м/z 444.2071 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 444.2082.

**Методика проведения** <sup>1</sup>**Н ЯМР-мониторинга.** В сухую ЯМР-ампулу поместили раствор гидразона **27** (40 мг, 0.11 ммоль) в 0.5 мл в ДМСО-d<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub>. Спектры <sup>1</sup>Н-ЯМР записывались при температуре 298 К; временные интервалы между двумя измерениями корректировались по ходу эксперимента. В ДМСО-d<sub>6</sub> временные интервалы составили от 5 мин до 1 ч, в CDCl<sub>3</sub> временные интервалы были постоянными (1 час). Количество тиогидразона в смеси и накопление пиридазина контролировали с помощью внутреннего стандарта, в качестве которого был использован дибромметан в объеме 5 мкл.

**Мониторинг рН.** рН измеряли для водных экстрактов реакционных смесей; аликвоты брали каждые 15 мин. Чтобы адекватно оценить изменения pH, гидразон очищали от TsOH экстракцией с водой. Сравнение pH проводили для реакционных смесей в CHCl<sub>3</sub> и ДМСО.

Общая методика. 2-Гидразинил-N-(4'-метоксифенил)-2-тиоксоацетамид (910 мг, 4.0 ммоль) добавили к раствору 2-хлороциклогекс-1-енкарбальдегид (700 мг, 4.9 ммоль) и TsOH (76 мг, 0.4 ммоль, 10 мол.%) в этаноле (14 мл). Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре в течение 15 мин (контроль TCX). Затем растворитель отогнали при пониженном давлении и остаток перерастворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл). Органический слой промывали водой ( $3 \times 5$  мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в течение 30 мин. Растворитель отогнали при пониженном давлении, что позволило получить гидразон в виде красно-коричневого вязкого вещества, которое растворяли в CHCl<sub>3</sub> (14 мл) или ДМСО (14 мл).

*Отбор проб для рН-мониторинга в CHCl*<sub>3</sub>. Каждый час отбирали аликвоту 0.9 мл, экстрагировали водой (5 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении и использовали для <sup>1</sup>Н ЯМР-контроля образования продукта пиридазина, в то время как для водного слоя замеряли рН.

*Отбор проб для рН-мониторинга в ДМСО*. Аликвоту 0.4 мл отбирали раз в 15 мин, разбавляли этилацетатом (2 мл) и экстрагировали водой (5 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении и использовали для <sup>1</sup>Н ЯМР-мониторинга образования продукта, в то время как водный слой использовали для измерения рН.

## Список сокращений и условных обозначений

Alk	алкил
Ar	арил
Bn	бензил
BTAC	бензилтриэтиламмоний хлорид
CDI	карбонилдиимидазол
DABCO	1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
DBU	диазабициклоундецен
DCC	N,N'-дициклогексилкарбодиимид
DCE	дихлорэтан
DDQ	2,3-дихлоро-5,6-дицианобензохинон
DIPEA	дипропилэтиламин
Ee	энантиомерный избыток
EGME	2-метоксиэтанол
in situ	«на месте» (лат.), непосредственно в реакционной смеси
Hal	галоген
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
LDA	лития диизопропиламид
OAc	ацетат
OTf	трифлат
NBS	<i>N</i> -бромсукценимид
NCS	<i>N</i> -хлорсукценимид
NIS	<i>N</i> -йодсукценимид
PIDA	(диацетоксийодо)бензол
PSSA	полистиролсульфоновая кислота
Ру	пиридин
TBAI	тетрабутиламмония йодид
TBPB	трет-бутилпероксибензоат
TCCA	трихлоризоциануровая кислота
TEBA	бензилтриэтиламмония хлорид
TEMPO	2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил)
TsOH	4-толуолсульфокислота
6-π-ER	электроциклическая реакция

АУЭ	ацетоуксусный эфир
ГТОК	гидразон тиогидразида оксаминовой кислоты
ДХМ	дихлорметан
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформаамид
ИК	инфракрасная спектроскопия
Петр. эф.	петролейный эфир
PCA	рентгеноструктурный анализ
TCX	тонкослойная хроматография
УЗ	ультразвук
УΦ	ультрафиолет
ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса

#### Список литературы

1. Guimaraes D. G. Biological Potential of Synthetic Hydrazones in the Last Decade: A Systematic Review / Guimaraes D. G., Rolim L. A., Gonsalves A. d. A., Araujo C. R. M // REVISTA VIRTUAL DE QUIMICA. – 2017. – T. 9, № 6. – C. 2551-2592.

2. Malik M. A. Heterocyclic Schiff base transition metal complexes in antimicrobial and anticancer chemotherapy / Malik M. A., Dar O. A., Gull P., Wani M. Y., Hashmi A. A. // MedChemComm. – 2018. – T. 9, № 3. – C. 409-436.

3. Kajal A. Therapeutic potential of hydrazones as anti-inflammatory agents / Kajal A., Bala S., Sharma N., Kamboj S., Saini V. // International journal of medicinal chemistry. – 2014. – T. 2014.

4. Popiołek Ł. Hydrazide–hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010 // Medicinal Chemistry Research. – 2017. – T. 26, № 2. – C. 287-301.

5. Yang Y. Recent developments in rhodamine salicylidene hydrazone chemosensors / Yang Y., Gao C.-Y., Liu J., Dong D.// Analytical Methods. – 2016. – T. 8, № 14. – C. 2863-2871.

Suvarapu L. N. Review on analytical and biological applications of hydrazones and their metal complexes / Suvarapu L. N., Seo Y. K., Baek S.-O., Ammireddy V. R. // Journal of Chemistry. – 2012.
 T. 9, № 3. – C. 1288-1304.

7. Su X. Hydrazone-based switches, metallo-assemblies and sensors / Su X., Aprahamian I. // Chemical Society Reviews. – 2014. – T. 43, № 6. – C. 1963-1981.

8. Kölmel D. K. Oximes and Hydrazones in Bioconjugation: Mechanism and Catalysis / Kölmel D. K., Kool E. T. // Chemical Reviews. – 2017. – T. 117, № 15. – C. 10358-10376.

 Vojinović-Ješić L. S. Transition metal complexes with Girard reagents and their hydrazones / Vojinović-Ješić L. S., Novaković S. B., Leovac V. M., Češljević V. I. // Journal of the Serbian Chemical Society. – 2012. – T. 77, № 9. – C. 1129-1155.

10. Maia R. d. C. Acylhydrazone derivatives: a patent review / Maia R. d. C., Tesch R., Fraga C. A. M. // Expert opinion on therapeutic patents. – 2014. – T. 24, № 11. – C. 1161-1170.

11. Prieto A. Radical-Mediated Formal C (sp2)–H Functionalization of Aldehyde-Derived N,
N-Dialkylhydrazones / Prieto A., Bouyssi D., Monteiro N. // European Journal of Organic Chemistry.
2018. – T. 2018, № 20-21. – C. 2378-2393.

 Lazny R. N,N-Dialkylhydrazones in Organic Synthesis. From Simple N,N-Dimethylhydrazones to Supported Chiral Auxiliaries / Lazny R., Nodzewska A.// Chemical Reviews. – 2010. – T. 110, № 3. – C. 1386-1434. 13. de Gracia Retamosa M. Hydrazones as singular reagents in asymmetric organocatalysis / de Gracia Retamosa M., Matador E., Monge D., Lassaletta J. M., Fernández R. // Chemistry–A European Journal. – 2016. – T. 22, № 38. – C. 13430-13445.

14. Burchak O. N., Py S. Reductive cross-coupling reactions (RCCR) between CN and CO for  $\beta$ -amino alcohol synthesis //Tetrahedron. – 2009. – T. 36. – No. 65. – C. 7333-7356.

15. Xu X. C (sp 2)–H functionalization of aldehyde-derived hydrazones via a radical process / Xu X., Zhang J., Xia H., Wu J. // Organic & biomolecular chemistry. – 2018. – T. 16, № 8. – C. 1227-1241.

16. Zhang W. Mechanisms of the cascade synthesis of substituted 4-amino-1, 2, 4-triazol-3-one from huisgen zwitterion and aldehyde hydrazone: A DFT study / Zhang W., Zhu Y., Wei D., Tang M.// Journal of computational chemistry. – 2012. – T. 33, № 7. – C. 715-722.

17. Guo R. Recent advances in the synthesis of fluorinated hydrazones / Guo R., Chen J.// RSC Advances. – 2018. – T. 8, № 31. – C. 17110-17120.

18. Chen P. A. Hydrazone-Initiated Reaction Cascades / Chen P. A., May J. A.// Asian Journal of Organic Chemistry. – 2016. – T. 5, № 11. – C. 1296-1303.

19. Xia Y. N-Tosylhydrazones: versatile synthons in the construction of cyclic compounds / Xia Y., Wang J. // Chemical Society Reviews. – 2017. – T. 46, № 8. – C. 2306-2362.

20. Shao Z. N-Tosylhydrazones: versatile reagents for metal-catalyzed and metal-free cross-coupling reactions / Shao Z., Zhang H. // Chemical Society Reviews. – 2012. – T. 41, № 2. – C. 560-572.

21. Wang H., Deng Y.-H., Shao Z. An Update of N-Tosylhydrazones: Versatile Reagents for Metal-Catalyzed and Metal-Free Coupling Reactions // Synthesis. – 2018. – T. 50, № 12. – C. 2281-2306.

22. Barluenga J., Valdés C. Tosylhydrazones: New Uses for Classic Reagents in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling and Metal-Free Reactions // Angewandte Chemie International Edition. – 2011. – T. 50, № 33. – C. 7486-7500.

23. Kobayashi S. Catalytic enantioselective formation of C- C bonds by addition to imines and hydrazones: a ten-year update / Kobayashi S., Mori Y., Fossey J. S., Salter M. M. // Chemical reviews.  $-2011. - T. 111, N_{\odot} 4. - C. 2626-2704.$ 

24. Friestad G. K. Radical Additions to Chiral Hydrazones: Stereoselectivity and Functional Group Compatibility // Radicals in Synthesis IIISpringer, 2011. – C. 61-91.

25. Najera C., Sansano J. M. Azomethine ylides in organic synthesis // Current Organic Chemistry. – 2003. – T. 7, № 11. – C. 1105-1150.

26. Nájera C., Sansano J. M., Yus M. 1, 3-Dipolar cycloadditions of azomethine imines // Organic & biomolecular chemistry. – 2015. – T. 13, № 32. – C. 8596-8636.

27. Pellissier H. Enantioselective nickel-catalysed cycloaddition reactions // Tetrahedron. – 2015. – T.
47, № 71. – C. 8855-8869.

28. Anaç O., Güngör F. Ş. Electrocyclization reactions of vinyl, styryl, and butadienyl conjugated carbonyl/azomethine ylides // Tetrahedron. – 2010. – T. 66, № 32. – C. 5931-5953.

29. Greenwald R. B., Taylor E. C. Novel heterocyclic syntheses from azomethine imides. 2-Unsubstituted diazetidinones // Journal of the American Chemical Society. – 1968. – T. 90, № 19. – C. 5273-5274.

30. Ried W., Meyer A. Über die Verwendung von Cyanacethydrazid zur Darstellung von Stickstoffheterocyclen, I. Eine Einfache Synthese von N-Amino-α-Pyridonen // Chemische Berichte. – 1957. – T. 90, № 12. – C. 2841-2848.

31. Gorobets N. Y. Rapid microwave-assisted solution phase synthesis of substituted 2-pyridone libraries / Gorobets N. Y., Yousefi B. H., Belaj F., Kappe C. O. // Tetrahedron. – 2004. – T. 60, № 39. – C. 8633-8644.

32. Youssef M. S. K. Synthesis of Some New Heterocycles Derived from Ethyl 7-Amino-3-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-2-pyrazolin-4-yl)-5-aryl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate of Biological Importance / Youssef M. S. K., Abbady M. S., Ahmed R. A., Omar A. A. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2013. – T. 50, № 2. – C. 179-187.

33. Fadda A. A., Refat H. M., Mohamed K. S. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some New Dihydropyridine, Pyrazole, Chromene, Pyrrole, Thiazole and Thiophene Derivatives // Heterocycles: an international journal for reviews and communications in heterocyclic chemistry. – 2014. – T. 89, № 10. – C. 2318-2333.

34. Edraki N. Phenylimino-2H-chromen-3-carboxamide derivatives as novel small molecule inhibitors of β-secretase (BACE1) / Edraki N., Firuzi O., Foroumadi A., Miri R., Madadkar-Sobhani A., Khoshneviszadeh M., Shafiee A.// Bioorganic & medicinal chemistry. – 2013. – T. 21, № 8. – C. 2396-2412.

35. Iraji A. Multifunctional iminochromene-2H-carboxamide derivatives containing different aminomethylene triazole with BACE1 inhibitory, neuroprotective and metal chelating properties targeting Alzheimer's disease / Iraji A., Firuzi O., Khoshneviszadeh M., Tavakkoli M., Mahdavi M., Nadri H., Edraki N., Miri R. // European journal of medicinal chemistry. – 2017. – T. 141. – C. 690-702.

36. Polshettiwar V., Varma R. S. Microwave-assisted organic synthesis and transformations using benign reaction media // Accounts of Chemical Research. -2008. - T. 41, No 5. - C. 629-639.

37. Polshettiwar V., Varma R. S. Greener and rapid access to bio-active heterocycles: room temperature synthesis of pyrazoles and diazepines in aqueous medium // Tetrahedron Letters. -2008. - T. 49, No 2. - C. 397-400.

38. Polshettiwar V., Varma R. S. Nano-organocatalyst: magnetically retrievable ferrite-anchored glutathione for microwave-assisted Paal–Knorr reaction, aza-Michael addition, and pyrazole synthesis // Tetrahedron. – 2010. – T. 66,  $N_{0}$  5. – C. 1091-1097.

39. Eary C. T., Clausen D. Preparation of substituted 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoxalines and 2, 3, 4, 5-tetrahydro-1H-benzo [b][1, 4] diazepines from catalytic Cp\* Ir hydrogen transfer N-heterocyclization of anilino alcohols // Tetrahedron letters. -2006. - T. 47, No 38. - C. 6899-6902.

40. Texier-Boullet F., Klein B., Hamelin J. Pyrrole and pyrazole ring closure in heterogeneous media //Synthesis. – 1986. – T. 1986. – №. 05. – C. 409-411.

41. Chen X. Synthesis of pyrazoles, diazepines, enaminones, and enamino esters using 12tungstophosphoric acid as a reusable catalyst in water / Chen X., She J., Shang Z., Wu J., Wu H., Zhang P. // Synthesis. – 2008. – T. 2008, № 21. – C. 3478-3486.

42. Curini M. Layered zirconium sulfophenyl phosphonate as heterogeneous catalyst in the synthesis of pyrazoles and 4, 5, 6, 7-tetrahydro-1 (2) H-indazoles / Curini M., Rosati O., Campagna V., Montanari F., Cravotto G., Boccalini M.//Synlett. – 2005. – T. 2005. – №. 19. – C. 2927-2930.

43. Kidwai M., Jain A., Poddar R. Zn [(L) proline] 2 in water: a new easily accessible and recyclable catalytic system for the synthesis of pyrazoles // Journal of Organometallic Chemistry. – 2011. – T. 696,  $N_{0}$  10. – C. 1939-1944.

44. Vaddula B. R., Varma R. S., Leazer J. Mixing with microwaves: solvent-free and catalyst-free synthesis of pyrazoles and diazepines // Tetrahedron Letters. – 2013. – T. 54, № 12. – C. 1538-1541.

45. Min Z.-L. Green Protocol for Catalyst-Free Syntheses of Pyrazole in Glycerol-Water Solution / Min Z.-L., Zhang Q., Hong X., Cao X.-L., Hu X.-M. // Asian Journal of Chemistry. – 2015. – T. 27, №
9.

46. Mane A. An efficient practical chemo-enzymatic protocol for the synthesis of pyrazoles in aqueous medium at ambient temperature / Mane A., Salokhe P., More P., Salunkhe R. // Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic. – 2015. – T. 121. – C. 75-81.

47. Porcal W. Heteroarylnitrones as drugs for neurodegenerative diseases: synthesis, neuroprotective properties, and free radical scavenger properties / Porcal W., Hernández P., González M., Ferreira A., Olea-Azar C., Cerecetto H., Castro A. // Journal of medicinal chemistry. – 2008. – T. 51, № 19. – C. 6150-6159.

48. Bakulev V. A., Dehaen W. The chemistry of 1, 2, 3-thiadiazoles. – John Wiley & Sons, 2004. – T.
62.

49. Zhang J.-P. Synthesis and biological activities of (E)-β-farnesene analogues containing 1, 2, 3thiadiazole / Zhang J.-P., Qin Y.-G., Dong Y.-W., Song D.-L., Duan H.-X., Yang X.-L. // Chinese Chemical Letters. – 2017. – T. 28, № 2. – C. 372-376. 50. Zhang J.-P. Synthesis and biological evaluation of 4-methyl-1, 2, 3-thiadiazole-5-carboxaldehyde benzoyl hydrazone derivatives / Zhang J.-P., Li X.-Y., Dong Y.-W., Qin Y.-G., Li X.-L., Song B.-A., Yang X.-L. // Chinese Chemical Letters. – 2017. – T. 28, № 6. – C. 1238-1242.

51. Rajitha C. H3PO4/(CF3CO)2O Mediated Acylation Followed by Hurd–Mori Reaction: Synthesis of Novel 1,2,3-Thiadiazol Derivatives / Rajitha C., Dubey P. K., Sunku V., Veeramaneni V. R., Pal M.// Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2013. – T. 50, № 3. – C. 630-637.

52. Incerti M. 4-Thiazolidinone Derivatives as MMP Inhibitors in Tissue Damage: Synthesis, Biological Evaluation and Docking Studies / Incerti M., Crascì L., Vicini P., Aki E., Yalcin I., Ertan-Bolelli T., Cardile V., Graziano A. C. E., Panico A.// Molecules. – 2018. – T. 23, № 2. – C. 415.

53. Incerti M. New N-(2-phenyl-4-oxo-1, 3-thiazolidin-3-yl)-1, 2-benzothiazole-3-carboxamides and acetamides as antimicrobial agents / Incerti M., Vicini P., Geronikaki A., Eleftheriou P., Tsagkadouras A., Zoumpoulakis P., Fotakis C., Ćirić A., Glamočlija J., Soković M. // MedChemComm. – 2017. – T. 8, № 11. – C. 2142-2154.

54. Popiołek Ł., Biernasiuk A. Design, synthesis, and in vitro antimicrobial activity of hydrazidehydrazones of 2-substituted acetic acid // Chemical biology & drug design. – 2016. – T. 88,  $N_{0}$  6. – C. 873-883.

55. Bade T. S. A novel series of 1, 4-Dihydropyridine (DHP) derivatives bearing thiazolidin-4-one: From synthesis to structure / Bade T. S., Ebrahimi H. P., Alsalim T. A., Titinchi S. J., Abbo H. S., Bolandnazar Z., Ebrahimi A. // Journal of Molecular Structure. – 2017. – T. 1138. – C. 136-148.

56. Maddireddi C. S. R. Novel Pyrimidine Associated Thiazolidines: Design, Synthesis, Characterization and Evaluation as Antibacterial Agents / Maddireddi C. S. R., Parimi U. D., Reddy S. R. B., Kasapu V. S. // Asian Journal of Chemistry. – 2017. – T. 29, № 9.

57. Varshney H. Synthesis and evaluation of in vitro antimicrobial activity of novel 2, 3-disubstituted-4-thiazolidinones from fatty acid hydrazides / Varshney H., Ahmad A., Farshori N. N., Ahmad A., Khan A. U., Rauf A.// Medicinal Chemistry Research. – 2013. – T. 22, № 7. – C. 3204-3212.

58. Qi B. Identification of novel N1-(2-aryl-1, 3-thiazolidin-4-one)-N3-aryl ureas showing potent multi-tyrosine kinase inhibitory activities / Qi B., Yang Y., He H., Yue X., Zhou Y., Zhou X., Chen Y., Liu M., Zhang A., Wei F. // European journal of medicinal chemistry. – 2018. – T. 146. – C. 368-380.

59. Dofe V. S. Green synthesis and inhibitory effect of novel quinoline based thiazolidinones on the growth of MCF-7 human breast cancer cell line by G2/M cell cycle arrest / Dofe V. S., Sarkate A. P., Azad R., Gill C. H. // Research on Chemical Intermediates. – 2018. – T. 44, № 2. – C. 1149-1160.

60. Bunev A. Intramolecular cyclization of N 1-formyl-1H-azolyl-1-carboxamidrazones–a route for the synthesis of azolyl-substituted 1H-1, 2, 4-triazoles / Bunev A., Statsyuk V., Ostapenko G., Purygin P.// Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2013. – T. 8,  $N_{\rm P}$  49. – C. 1249-1250.

61. Cao S., Duan W. Microwave assisted solvent-free CH amination by silica-supported manganese dioxide // Tetrahedron Letters. – 2016. – T. 57, № 22. – C. 2390-2394.

62. Golfier M., Guillerez M.-G. Cyclisations dipolaires I. Mecanisme de la cyclisation des dihydrazides par le reactif SOCl2/pyridine // Tetrahedron Letters. – 1976. – T. 17, № 4. – C. 267-270.

63. Borg S. Design, synthesis, and evaluation of Phe-Gly mimetics: heterocyclic building blocks for pseudopeptides / Borg S., Vollinga R. C., Labarre M., Payza K., Terenius L., Luthman K. // Journal of medicinal chemistry. – 1999. – T. 42, № 21. – C. 4331-4342.

64. Iqbal R. A convenient syntheses and antibacterial activities of symmetrical and unsymmetrical 2, 5-disubstitutded-1, 3, 4-oxadiazoles / Iqbal R., Zareef M., Ahmed S., Zaidi J., Khan K., Arfan M., Shafique M., Shahzad S. // Journal of the Chemical Society of Pakistan. – 2006. – T. 28, № 2. – C. 165-168.

65. Stolle R. Über die Überführung von Hydrazinabkömmlingen in heterocyklische Verbindungen //Journal fuer praktische Chemie. – 1903. – T. 68. – №. 1. – C. 417-424.

66. Idoux J. P. Synthesis and insecticidal activity of some 2, 5-(fluoroalkoxyphenyl)-1, 3, 4oxadiazoles and their N, N'-dibenzoylhydrazine precursors / Idoux J. P., Gibbs-Rein K. S., Gupton J. T., Cunningham G. N. // Journal of Chemical and Engineering Data. – 1988. – T. 33, № 3. – C. 385-388.

67. Bentiss F., Lagrenee M. A new synthesis of symmetrical 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles // Journal of heterocyclic chemistry. – 1999. – T. 36, № 4. – C. 1029-1032.

68. Hamad A. S. S., Hashem A. I. Novel synthesis of N-{6-aryl-4-[(E)-2-furylmethylene]-1, 2, 3, 4-tetrahydro-3-oxopyridazin-1-ylcarbonyl}-p-toluenesulfonamides and

N- $\{5-[(E)-1-aroylmethyl-2-(2-furyl) vinyl]-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl\}-p-toluenesulfonamides //Journal of heterocyclic chemistry. - 2002. - T. 39. - No. 6. - C. 1325-1328.$ 

69. Das R., Mehta D. K. Synthesis, antiinflammatory and antiimicrobial activity of some 2, 5disubstituted-1, 3, 4-oxadiazoles // Asian Journal of Chemistry. – 2009. – T. 21, № 6. – C. 4419.

70. Jadhav G. R. 2, 5-Disubstituted 1, 3, 4-oxadiazole derivatives of chromeno [4, 3-b] pyridine: synthesis and study of antimicrobial potency / Jadhav G. R., Deshmukh D. G., Medhane V. J., Gaikwad V. B., Bholay A. D. // Heterocyclic Communications. – 2016. – T. 22, № 3. – C. 123-130.

71. Narayana B. Synthesis of some new biologically active 1, 3, 4-oxadiazolyl nitroindoles and a modified Fischer indole synthesis of ethyl nitro indole-2-carboxylates / Narayana B., Ashalatha B., Raj

K. V., Fernandes J., Sarojini B. // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2005. – T. 13, № 15. – C. 4638-4644.

72. Kovács D. A facile access to novel steroidal 17-2'-(1', 3', 4')-oxadiazoles, and an evaluation of their cytotoxic activities in vitro / Kovács D., Mótyán G., Wölfling J., Kovács I., Zupkó I., Frank É.// Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2014. – T. 24, № 5. – C. 1265-1268.

73. Kovács D. Efficient access to novel androsteno-17-(1', 3', 4')-oxadiazoles and  $17\beta$ -(1', 3', 4')-thiadiazoles via N-substituted hydrazone and N, N'-disubstituted hydrazine intermediates, and their pharmacological evaluation in vitro / Kovács D., Wölfling J., Szabó N., Szécsi M., Minorics R., Zupkó I., Frank É. // European journal of medicinal chemistry. – 2015. – T. 98. – C. 13-29.

74. Wang Y. A simple and efficient one step synthesis of benzoxazoles and benzimidazoles from carboxylic acids / Wang Y., Sarris K., Sauer D. R., Djuric S. W. // Tetrahedron letters. – 2006. – T. 47, № 28. – C. 4823-4826.

75. Kangani C. O. One pot direct synthesis of oxazolines, benzoxazoles, and oxadiazoles from carboxylic acids using the Deoxo-Fluor reagent / Kangani C. O., Kelley D. E., Day B. W.// Tetrahedron letters. – 2006. – T. 47, № 37. – C. 6497-6499.

76. Distinto S. Drug design, synthesis, in vitro and in silico evaluation of selective monoaminoxidase B inhibitors based on 3-acetyl-2-dichlorophenyl-5-aryl-2, 3-dihydro-1, 3, 4-oxadiazole chemical scaffold / Distinto S., Meleddu R., Yanez M., Cirilli R., Bianco G., Sanna M. L., Arridu A., Cossu P., Cottiglia F., Faggi C.// European journal of medicinal chemistry. – 2016. – T. 108. – C. 542-552.

77. Desai N. Synthesis, biological valuation, and QSAR studies of novel pyrazole bearing pyridyl oxadiazole analogues as potential antimicrobial agents / Desai N., Kotadiya G., Trivedi A., Khedkar V., Jha P. // Medicinal Chemistry Research. – 2016. – T. 25, № 4. – C. 712-727.

78. El Kaim L. Trichloroacetic acid hydrazones I: New formation of 1, 3, 4-oxadiazoles from aldehydes / El Kaim L., Le Menestrel I., Morgentin R. // Tetrahedron letters. – 1998. – T. 39, № 38. – C. 6885-6888.

79. Nagendra G. A convenient synthesis of 1, 3, 4-thiadiazole and 1, 3, 4-oxadiazole based peptidomimetics employing diacylhydrazines derived from amino acids / Nagendra G., Lamani R. S., Narendra N., Sureshbabu V. V.// Tetrahedron Letters. – 2010. – T. 51, № 48. – C. 6338-6341.

80. Fugard A. J. Organocatalytic Synthesis of Fused Bicyclic 2, 3-Dihydro-1, 3, 4-oxadiazoles through an Intramolecular Cascade Cyclization / Fugard A. J., Thompson B. K., Slawin A. M., Taylor J. E., Smith A. D. // Organic letters. – 2015. – T. 17, № 23. – C. 5824-5827.

81. Pouliot M.-F. Synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles from 1, 2-diacylhydrazines using [Et 2 NSF 2] BF 4 as a practical cyclodehydration agent / Pouliot M.-F., Angers L., Hamel J.-D., Paquin J.-F. // Organic & biomolecular chemistry. -2012. - T. 10, No 5. - C. 988-993.

82. Shang Z. Oxidative Cyclization of Aromatic Aldehyde N-Acylhydrazones by bis (Trifluoroacetoxy) iodobenzene // Synthetic communications. – 2006. – T. 36, № 20. – C. 2927-2937.

83. Burgess E. Org. Syntheses Coll. Vol VI. 1988: 788–790. Atkins GM, Burgess EM / Burgess E.,
Penton H., Taylor E., Williams W. // J. Am. Chem. Soc. – 1968. – T. 90. – C. 4744-4745.

84. Brain C. T. Novel procedure for the synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles from 1, 2-diacylhydrazines using polymer-supported Burgess reagent under microwave conditions / Brain C. T., Paul J. M., Loong Y., Oakley P. J. // Tetrahedron Letters. – 1999. – T. 40, № 16. – C. 3275-3278.

85. Li C., Dickson H. D. A mild, one-pot preparation of 1, 3, 4-oxadiazoles // Tetrahedron Letters. – 2009. – T. 50, № 47. – C. 6435-6439.

86. Gao P., Wei Y. Efficient oxidative cyclization of N-acylhydrazones for the synthesis of 2, 5disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles using t-BuOI under neutral conditions // Heterocyclic Communications. – 2013. – T. 19,  $N_{2}$  2. – C. 113-119.

87. Rajapakse H. A. A mild and efficient one pot synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles from carboxylic acids and acyl hydrazides / Rajapakse H. A., Zhu H., Young M. B., Mott B. T. // Tetrahedron letters. – 2006. – T. 47, № 28. – C. 4827-4830.

88. Pardeshi S. P., Patil S. S., Bobade V. D. N-Chlorosuccinimide/1, 8-Diazabicyclo [5.4. 0] undec-7ene (DBU)–Mediated Synthesis of 2, 5-Disubstituted 1, 3, 4-Oxadiazoles // Synthetic Communications®. – 2010. – T. 40, № 11. – C. 1601-1606.

89. Stabile P. Mild and convenient one-pot synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles / Stabile P., Lamonica A.,
Ribecai A., Castoldi D., Guercio G., Curcuruto O. // Tetrahedron Letters. – 2010. – T. 51, № 37. – C.
4801-4805.

90. Ren J. Synthesis and biological evaluation of novel  $4\beta$ -(1, 3, 4-oxadiazole-2-amino)podophyllotoxin derivatives / Ren J., Wu L., Xin W. Q., Chen X., Hu K. // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2012. – T. 22, No 14. – C. 4778-4782.

91. Milcent R., Barbier G. Oxydation d'hydrazones par le bioxyde de plomb: Nouvelles synthèses d'oxadiazoles-1,3,4 et de dérivés de l'amino-4 triazol-1,2,4 one-5 // Journal of Heterocyclic Chemistry.
– 1983. – T. 20, № 1. – C. 77-80.

92. Reddy P. S. N., Reddy P. P. Fusion of Aroylhydrazines with Acids. A New Synthesis of 2,
5-Diaryl-1, 3, 4-oxadiazoles //ChemInform. – 1988. – T. 19. – №. 13. – C. 890-891.

93. Rajak H. 2, 5-Disubstituted-1, 3, 4-oxadiazoles/thiadiazole as surface recognition moiety: Design and synthesis of novel hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors / Rajak H., Agarawal A., Parmar P., Thakur B. S., Veerasamy R., Sharma P. C., Kharya M. D.// Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2011. – T. 21, № 19. – C. 5735-5738.

94. Zhang G. Iron (III)/TEMPO-Catalyzed Synthesis of 2, 5-Disubstituted 1, 3, 4-Oxadiazoles by Oxidative Cyclization under Mild Conditions / Zhang G., Yu Y., Zhao Y., Xie X., Ding C.// Synlett. – 2017. – T. 28, № 11. – C. 1373-1377.

95. Kidwai M., Bhatnagar D., Mishra N. K. Polyethylene glycol (PEG) mediated green synthesis of 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles catalyzed by ceric ammonium nitrate (CAN) // Green Chemistry Letters and Reviews. -2010. - T. 3,  $N_{\rm P} 1. - C. 55-59$ .

96. Behalo M. S. An efficient one-pot catalyzed synthesis of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles and evaluation of their antimicrobial activities // RSC Advances. – 2016. – T. 6, № 105. – C. 103132-103136.

97. Dabiri M. A facile procedure for the one-pot synthesis of unsymmetrical 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles / Dabiri M., Salehi P., Baghbanzadeh M., Bahramnejad M. // Tetrahedron Letters. – 2006.
- T. 47, № 39. - C. 6983-6986.

98. Sharma G. Zirconium (IV) Chloride Mediated Cyclodehydration of 1, 2-Diacylhydrazines: A Convenient Synthesis of 2, 5-Diaryl 1, 3, 4-Oxadiazoles / Sharma G., Begum A., Rakesh, Krishna P. R.// Synthetic communications. – 2004. – T. 34, № 13. – C. 2387-2391.

99. Guin S. Cu(II) Catalyzed Imine C–H Functionalization Leading to Synthesis of 2,5-Substituted 1,3,4-Oxadiazoles / Guin S., Ghosh T., Rout S. K., Banerjee A., Patel B. K.// Organic Letters. – 2011.
– T. 13, № 22. – C. 5976-5979.

100. Gibson M. Hydrazones—III: Intramolecular 1, 3-dipolar additions involving nitro-and carbonyl groups // Tetrahedron. – 1962. – T. 18, № 12. – C. 1377-1380.

101. Alekseeva V. Y. Conversion of 2-amino-5-R-phenyl-1, 3, 4-oxadiazoles into 3-R-phenyl-5alkoxy-1, 2, 4-triazoles / Alekseeva V. Y., Boitkov Y. A., Viktorovskii I., V'yunov K. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1986. – T. 22, № 11. – C. 1258-1261.

102. Zhou J.-A. An 1,3,4-oxadiazole-based OFF–ON fluorescent chemosensor for Zn2+ in aqueous solution and imaging application in living cells / Zhou J.-A., Tang X.-L., Cheng J., Ju Z.-H., Yang L.-Z., Liu W.-S., Chen C.-Y., Bai D.-C. // Dalton Transactions. – 2012. – T. 41, № 35. – C. 10626-10632. 103. Rajak H. Novel limonene and citral based 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazoles: a natural product coupled approach to semicarbazones for antiepileptic activity / Rajak H., Thakur B. S., Singh A., Raghuvanshi K., Sah A. K., Veerasamy R., Sharma P. C., Pawar R. S., Kharya M. D. // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2013. – T. 23, № 3. – C. 864-868.

104. Sun X. Design, synthesis, and biological activity of novel tetrahydropyrazolopyridone derivatives as FXa inhibitors with potent anticoagulant activity / Sun X., Hong Z., Liu M., Guo S., Yang D., Wang Y., Lan T., Gao L., Qi H., Gong P.// Bioorganic & medicinal chemistry. – 2017. – T. 25, № 10. – C. 2800-2810.

105. Kumar A., Makrandi J. K. An iodine-mediated green synthesis of 1,3,4-oxadiazoles under solvent-free conditions using grinding technique // Green Chemistry Letters and Reviews. -2011. - T. 4, No 1. - C. 87-89.

106. Yu W. I2-Mediated Oxidative C–O Bond Formation for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles from Aldehydes and Hydrazides / Yu W., Huang G., Zhang Y., Liu H., Dong L., Yu X., Li Y., Chang J. // The Journal of Organic Chemistry. – 2013. – T. 78, № 20. – C. 10337-10343.

107. Liu J. Iodine/Copper Iodide-Mediated C–H Functionalization: Synthesis of Imidazo[1,2a]pyridines and Indoles from N-Aryl Enamines / Liu J., Wei W., Zhao T., Liu X., Wu J., Yu W., Chang J. // The Journal of Organic Chemistry. – 2016. – T. 81, № 19. – C. 9326-9336.

108. Majji G. Iodine-catalysed oxidative cyclisation of acylhydrazones to 2, 5-substituted 1, 3, 4-oxadiazoles / Majji G., Rout S. K., Guin S., Gogoi A., Patel B. K.// RSC Advances. – 2014. – T. 4, No 11. - C. 5357-5362.

109. Shang Z. (PhIO) n Mediated Annulations of Aromatic Aldehyde N-Acylhydrazones for the Synthesis of 1, 3, 4-Oxadiazoles / Shang Z., Ha J., Tao X., Xu L., Liu Q., Wang P. // Bulletin of the Korean Chemical Society. -2013. - T. 34, No 6. - C. 1879-1882.

110. Jedlovská E., Leško J. A Simple One-Pot Procedure for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles //
Synthetic Communications. – 1994. – T. 24, № 13. – C. 1879-1885.

111. Pore D., Mahadik S., Desai U. Trichloroisocyanuric acid-mediated one-pot synthesis of unsymmetrical 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles at ambient temperature // Synthetic Communications. -2008. - T. 38, No 18. - C. 3121-3128.

112. Yang R., Dai L. Hypervalent iodine oxidation of N-acylhydrazones and N-phenylsemicarbazone: an efficient method for the synthesis of derivatives of 1,3,4-oxadiazoles and .DELTA.3-1,3,4-oxadiazolines // The Journal of Organic Chemistry. -1993. - T. 58, No 12. -C. 3381-3383.

113. Sekhar K. V. G. C. Synthesis of 3, 5-diarylisoxazoles under solvent-free conditions using iodobenzene diacetate / Sekhar K. V. G. C., Sasank T. V. N. V. T., Nagesh H. N., Suresh N., Naidu K. M., Suresh A. // Chinese Chemical Letters. – 2013. – T. 24, № 12. – C. 1045-1048.

114. Rao V. S., Chandra Sekhar K. V. G. Iodobenzene Diacetate Mediated Solid-State Synthesis of Heterocyclyl-1,3,4-oxadiazoles // Synthetic Communications. – 2004. – T. 34, № 12. – C. 2153-2157.

115. Kumar D. A Facile and Expeditious One-Pot Synthesis of α-Keto-1, 3, 4-oxadiazoles / Kumar D., Pilania M., Arun V., Mishra B.// Synlett. – 2014. – T. 25, № 08. – C. 1137-1141.

116. Mhaske P. C. Synthesis and Antifungal Screening of 2-(2-Aryl-4-methyl-thiazol-5-yl)-5-((2-aryl/benzylthiazol-4-yl) methyl)-1, 3, 4-oxadiazole Derivatives / Mhaske P. C., Shelke S. H., Gadge K., Shinde A.// Journal of Heterocyclic Chemistry. -2016. - T. 53,  $N_{\rm D}$  1. - C. 129-134.

117. Taha M. Novel thiosemicarbazide–oxadiazole hybrids as unprecedented inhibitors of yeast  $\alpha$ -glucosidase and in silico binding analysis / Taha M., Ismail N. H., Imran S., Wadood A., Ali M., Rahim F., Khan A. A., Riaz M. // RSC Advances. – 2016. – T. 6, No 40. – C. 33733-33742.

118. Dobrotă C. Convenient preparation of unsymmetrical 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles promoted by Dess–Martin reagent / Dobrotă C., Paraschivescu C. C., Dumitru I., Matache M., Baciu I., Ruță L. L.// Tetrahedron Letters. – 2009. – T. 50, № 17. – C. 1886-1888.

119. Jasiak K. Study on DDQ-promoted synthesis of 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles from acid hydrazides and aldehydes / Jasiak K., Kudelko A., Zieliński W., Kuźnikb N. // ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry. – 2017. – T. 2017.

120. Chiba T., Okimoto M. Electrooxidative cyclization of N-acylhydrazones of aldehydes and ketones to .DELTA.3-1,3,4-oxadiazolines and 1,3,4-oxadiazoles // The Journal of Organic Chemistry. -1992. - T. 57, No 5. - C. 1375-1379.

121. Singh S. Electrosynthesis and screening of novel 1, 3, 4-oxadiazoles as potent and selective antifungal agents / Singh S., Sharma L. K., Saraswat A., Siddiqui I. R., Kehri H. K., Singh R. K. P. // RSC Advances. – 2013. – T. 3, № 13. – C. 4237-4245.

122. Singh S. Electrochemical oxidation of aldehyde-N-arylhydrazones into symmetrical-2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazoles / Singh S., Sharma L. K., Saraswat A., Siddiqui I. R., Singh R. K. P. // Research on Chemical Intermediates. -2014. - T. 40, No 3. - C. 947-960.

123. Bentiss F., Lagrenee M., Barbry D. Rapid synthesis of 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles under microwave irradiation // Synthetic Communications. – 2001. – T. 31, № 6. – C. 935-938.

124. Rostamizadeh S., Housaini S. G. Microwave assisted syntheses of 2, 5-disubstituted 1, 3, 4oxadiazoles // Tetrahedron letters. – 2004. – T. 45, № 47. – C. 8753-8756.

125. Kapoorr R. Photocatalytic Oxidative Heterocyclization of Semicarbazones: An Efficient Approach for the Synthesis of 1, 3, 4-Oxadiazoles / Kapoorr R., Singh S. N., Tripathi S., Yadav L. D. S. // Synlett. – 2015. – T. 26, № 09. – C. 1201-1206.

126. Chang P. K. Synthesis of some 5-alkyl-6-azauracils1 // The Journal of Organic Chemistry. – 1958. – T. 23, № 12. – C. 1951-1953.

127. Maslen H. L. 6-Azapyrimidine-2'-deoxy-4'-thionucleosides: Antiviral Agents against TK+ and TK- HSV and VZV Strains / Maslen H. L., Hughes D., Hursthouse M., De Clercq E., Balzarini J., Simons C. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2004. – T. 47, № 22. – C. 5482-5491.

128. Solea A. B. Versatile synthesis of chiral 6-oxoverdazyl radical ligands–new building blocks for multifunctional molecule-based magnets / Solea A. B., Wohlhauser T., Abbasi P., Mongbanziama Y., Crochet A., Fromm K. M., Novitchi G., Train C., Pilkington M., Mamula O. // Dalton Transactions. – 2018. – T. 47, № 14. – C. 4785-4789.

129. El Rady E. A. Facile Route for the Synthesis of Pyridazine Derivatives: Unexpected Pathway to Benzothiazole, Benzimidazole, and Triazole Derivatives // Synthetic Communications. – 2006. – T. 36, No 1. – C. 37-49.

130. Murphy D. E. Efficient synthesis of 2, 6-disubstituted-5-hydroxy-3-oxo-2, 3-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acid ethyl esters / Murphy D. E., Dragovich P. S., Ayida B. K., Bertolini T. M., Li L.-S., Ruebsam F., Stankovic N. S., Sun Z., Zhao J., Zhou Y. // Tetrahedron Letters. – 2008. – T. 49, № 5. – C. 811-815.

131. Derasp J. S., Vincent-Rocan J.-F. o., Beauchemin A. M. Divergent Reactivity of N-Isocyanates with Primary and Secondary Amines: Access to Pyridazinones and Triazinones // Organic letters. – 2016. – T. 18, № 4. – C. 658-661.

132. Meng J. Unexpected O–H Insertion of Rhodium-Azavinylcarbenes with N-Acylhydrazones: Divergent Synthesis of 3,6-Disubstituted- and 3,5,6-Trisubstituted-1,2,4-Triazines / Meng J., Wen M., Zhang S., Pan P., Yu X., Deng W.-P.// The Journal of Organic Chemistry. – 2017. – T. 82, № 3. – C. 1676-1687.

133. Guo Y.-Q. Correction to Copper-Promoted 6-endo-trig Cyclization of  $\beta$ , $\gamma$ -Unsaturated Hydrazones for the Synthesis of 1,6-Dihydropyridazines / Guo Y.-Q., Zhao M.-N., Ren Z.-H., Guan Z.-H.// Organic Letters. – 2018. – T. 20, No 14. – C. 4389-4389.

134. Jiang S.-P. Synthesis of fullerotetrahydropyridazines via the copper-catalyzed heteroannulation of [60]fullerene with hydrazides / Jiang S.-P., Liu Z., Lu W.-Q., Wang G.-W.// Organic Chemistry Frontiers. -2018. - T. 5, No 7. - C. 1188-1193.

135. Attanasi O. A. Cultivating the Passion to Build Heterocycles from 1, 2-Diaza-1, 3-dienes: the Force of Imagination / Attanasi O. A., De Crescentini L., Favi G., Filippone P., Mantellini F., Perrulli F. R., Santeusanio S. // European Journal of Organic Chemistry. – 2009. – T. 2009, № 19. – C. 3109-3127.

136. Zhong X., Lv J., Luo S. [4+ 2] Cycloaddition of in Situ Generated 1, 2-Diaza-1, 3-dienes with Simple Olefins: Facile Approaches to Tetrahydropyridazines // Organic letters. – 2015. – T. 17, № 6. – C. 1561-1564.

137. South M. S. Synthesis and reactions of haloazodienes. A new and general synthesis of substituted pyridazines / South M. S., Jakuboski T. L., Westmeyer M. D., Dukesherer D. R. // The Journal of organic chemistry. – 1996. – T. 61, № 25. – C. 8921-8934.

138. South M. S., Jakuboski T. L. Synthesis and reactions of chloroazodienes. A new and general synthesis of pyridazines // Tetrahedron letters. – 1995. – T. 36, № 32. – C. 5703-5706.

139. Attanasi O. A. A Novel and Convenient Protocol for Synthesis of Pyridazines / Attanasi O. A.,
Favi G., Filippone P., Perrulli F. R., Santeusanio S. // Organic Letters. – 2009. – T. 11, № 2. – C. 309-312.

140. Lobana T. S. Activation of C–H bonds of thiosemicarbazones by transition metals: synthesis, structures and importance of cyclometallated compounds // RSC Advances. -2015. - T. 5, No 47. - C. 37231-37274.

141. Hassan A. A., Shawky A. M., Shehatta H. S. Chemistry and heterocyclization of thiosemicarbazones // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2012. – T. 49, № 1. – C. 21-37.

142. Lobana T. S. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals—an overview / Lobana T. S., Sharma R., Bawa G., Khanna S.// Coordination Chemistry Reviews. – 2009.
– T. 253, № 7-8. – C. 977-1055.

143. Quiroga A. G., Ranninger C. N. Contribution to the SAR field of metallated and coordination complexes: studies of the palladium and platinum derivatives with selected thiosemicarbazones as antitumoral drugs // Coordination Chemistry Reviews. – 2004. – T. 248, № 1-2. – C. 119-133.

144. Yamamoto J. Synthetic studies on mitotic kinesin Eg5 inhibitors: Synthesis and structure–activity relationships of novel 2, 4, 5-substituted-1, 3, 4-thiadiazoline derivatives / Yamamoto J., Amishiro N., Kato K., Ohta Y., Ino Y., Araki M., Tsujita T., Okamoto S., Takahashi T., Kusaka H. // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2014. – T. 24, № 16. – C. 3961-3963.

145. Velikorodov A. Functionalization of methyl 3-acetyl-5-[(methoxycarbonyl) amino]-2-methyl-1Hindole-1-carboxylate / Velikorodov A., Ionova V., Shustova E., Stepkina N. // Russian Journal of Organic Chemistry. -2016. - T. 52,  $N_{2} 6. - C. 834-837$ .

146. Klochkova I. N., Anis'kov A. A. Intramolecular heterocyclization of  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated ketone thiosemicarbazones // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2009. – T. 45, No 1. – C. 146-150.

147. Zelenin K., Kuznetsova O., Alekseev V. Synthesis of derivatives of 1, 2, 4-triazin-3-thione and 5amino-2-acyl-2, 3-dihydro-1, 3, 4-thiadiazolium salts from 1, 2-dicarbonyl compounds and 4substituted thiosemicarbazides // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1992. – T. 28, № 10. – C. 1211-1218.

148. Youssef M. S. K., Abeed A. A. O. Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-thienyl substituted heterocycles // Heterocyclic Communications. – 2014. – T. 20, № 1. – C. 25-31.

149. Anis'kov A. A., Sazonov A. A., Klochkova I. N. Regiodirected synthesis of hydroazolic compounds with the use of thiosemicarbazide // Mendeleev Communications. – 2009. – T. 1,  $N_{2}$  19. – C. 52-53.

150. Sarmiento G. P. Efficient synthesis of chiral Δ 2-1, 3, 4-thiadiazolines from α-pinene and verbenone / Sarmiento G. P., Rouge P. D., Fabian L., Vega D., Ortuño R. M., Moltrasio G. Y., Moglioni A. G.// Tetrahedron: Asymmetry. – 2011. – T. 22, № 20. – C. 1924-1929.

151. Hassan A. A. Synthesis of (E)-2, 5-disubstituted 1, 3, 4-thiadiazolyl-2, 3-diphenylpropenones from alkenylidene-hydrazinecarbothioamides / Hassan A. A., Abdel-Latif F. F., El-Din A. M. N., Mostafa S. M., Nieger M., Braese S. // Tetrahedron. – 2012. – T. 68, № 40. – C. 8487-8492.

152. Aly A. A. Chemistry of cyclopropenones: synthesis of new pyrrolo [2, 1-b]-1, 3, 4-oxadiazoles / Aly A. A., Hassan A. A., Ameen M. A., Brown A. B. // Tetrahedron Letters. – 2008. – T. 49, № 25. – C. 4060-4062.

153. Alho M. M., D'Accorso N. Synthesis and characterization of some heterocyclic derivatives by cyclization of carbohydrate thiosemicarbazone—part II // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2000. – T. 37,  $N_{2}$  4. – C. 811-814.

154. Shih M.-H., Wu C.-L. Efficient syntheses of thiadiazoline and thiadiazole derivatives by the cyclization of 3-aryl-4-formylsydnone thiosemicarbazones with acetic anhydride and ferric chloride // Tetrahedron. – 2005. – T. 61,  $N_{2}$  46. – C. 10917-10925.

155. Feng H. FeCl <sub>3</sub>-promoted synthesis of 1, 3, 4-thiadiazoles under combined microwave and ultrasound irradiation in water / Feng H., Ying X., Peng Y., Van der Eycken E. V., Liu C., Zhao S., Song G. // Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly. -2013. - T. 144, No 5. - C. 681-686.

156. El-Subbagh H. I. Thiadiazolodiazepine analogues as a new class of neuromuscular blocking agents: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study / El-Subbagh H. I., El-Azab A. S., Hassan G. S., El-Messery S. M., Alaa A.-M., El-Taher K. E. // European journal of medicinal chemistry. – 2017. – T. 126. – C. 15-23.

157. Darehkordi A., Zarezadeh Abarqouei B., Rahmani F. Cyclization–oxidation of Benzylidenehydrazinecarbothioamides by FeCl3. 6H2O or ZnCl2. 6H2O Catalysts and Synthesis of New 1, 3, 4-Thiadiazolo-[3, 2- $\alpha$ ] Pyrimidines // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2017. – T. 54, No 3. – C. 1872-1879.

158. Li Z., Xing Y. Mild synthesis of 5-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-aryl-1, 3, 4-thiadiazol-2-amines // Research on Chemical Intermediates. – 2012. – T. 38, № 9. – C. 2223-2228.

159. Zong G. Synthesis, fungicidal evaluation and 3D-QSAR studies of novel 1, 3, 4-thiadiazole xylofuranose derivatives / Zong G., Yan X., Bi J., Jiang R., Qin Y., Yuan H., Lu H., Dong Y., Jin S., Zhang J. // PloS one. – 2017. – T. 12, № 7. – C. e0181646.

160. Niu P. Synthesis of 2-Amino-1, 3, 4-oxadiazoles and 2-Amino-1, 3, 4-thiadiazoles via Sequential Condensation and I2-Mediated Oxidative C–O/C–S Bond Formation / Niu P., Kang J., Tian X., Song

L., Liu H., Wu J., Yu W., Chang J. // The Journal of organic chemistry. – 2014. – T. 80, № 2. – C. 1018-1024.

161. Arafa W. A. A., Abdel-Magied A. F. Utilization of ultrasonic irradiation as green and effective one-pot protocol to prepare a novel series of bis-2-amino-1, 3, 4-oxa (thia) diazoles and bis-tetrazoles // Organic Chemistry. – 2017. № part v. – C. 327-340.

162. Javid M. T. Synthesis, in vitro α-glucosidase inhibitory potential and molecular docking study of thiadiazole analogs / Javid M. T., Rahim F., Taha M., Rehman H. U., Nawaz M., Imran S., Uddin I., Mosaddik A., Khan K. M. // Bioorganic chemistry. – 2018. – T. 78. – C. 201-209.

163. Singh S. J. Synthesis of 2-amino-substituted-1, 3, 4-thiadiazoles via 2, 3-dichloro-5, 6-dicyano-1, 4-benzoquinone (DDQ) mediated intramolecular C–S bond formation in thiosemicarbazones / Singh S. J., Rajamanickam S., Gogoi A., Patel B. K. // Tetrahedron Letters. – 2016. – T. 57, № 9. – C. 1044-1047.

164. Huang Y. Synthesis and antiproliferative activity of novel A-homo-B-norsteroid thiadiazole derivatives / Huang Y., Yang C., Zhan J., Gan C., Liu Z., Pang C., Chen H., Cui J. // Tetrahedron Letters. – 2017. – T. 58, № 30. – C. 2952-2954.

165. Gogoi A. Synthesis of 1, 2, 4-triazoles via oxidative heterocyclization: selective C–N bond over C–S bond formation / Gogoi A., Guin S., Rajamanickam S., Rout S. K., Patel B. K. // The Journal of organic chemistry. – 2015. – T. 80, № 18. – C. 9016-9027.

166. Arndt F., Milde E. Ringschlüsse an schwefelhaltigen Dicarbonhydraziden, I.: Dithio-urazol und Iminothiourazol // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series). – 1921. – T. 54, № 8. – C. 2089-2110.

167. Orlewska C. Reactivity of N 1-Dithioester Substituted Pyridinand Pyrazincarboxamidrazones / Orlewska C., Pancechowska-Ksepko D., Foks H., Zwolska Z., Augustynowicz-Kopec E. // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. – 2006. – T. 181, № 4. – C. 737-744.

168. Toche R. Sulfamic Acid–Mediated, Efficient, One-Pot Synthesis of Novel 5-Substituted 1, 3, 4-Thiadiazol-2-ylcarbamoyl Aliphatic Amide Acid Derivatives and Facile Synthesis of Cyclic Amides / Toche R., Janrao R., Gangurde S., Nikam P. // Synthetic Communications. – 2013. – T. 43, № 18. – C. 2527-2535.

169. Sayed A. R. Synthesis of novel thiadiazoles and bis-thiadiazoles from carbonothioic dihydrazide // Tetrahedron Letters. – 2010. – T. 51, № 34. – C. 4490-4493.

170. Ahn C., Hegde H., Shetty N. S. Synthesis of some novel thiazolyl-azetidinone hybrids // Journal of the Korean Chemical Society. -2016. - T. 60, No 2. - C. 107-110.

171. Desai N., Harsora J. Synthesis, characterization and antimicrobial screening of some quinoline based dihydropyridine and 2-oxo-azetidine derivatives //. - 2012.

172. Pulatov E. K., Isobaev M., Mavlonov B. Hydroxyketones in the thiadiazine cycle formation // Russian Chemical Bulletin. – 2016. – T. 65, № 10. – C. 2475-2478.

173. Wardakhan W. W. Novel Synthesis of 1, 3, 4-Thiadiazine Derivatives and Their Cycloaddition Reactions // Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry. – 2006. – T. 339, № 11. – C. 608-615.

174. Junjappa H., Ila H., Asokan C. α-Oxoketene-S, S-, N, S-and N, N-acetals: versatile intermediates in organic synthesis // Tetrahedron. – 1990. – T. 46, № 16. – C. 5423-5506.

175. Tomita Y. Heterocyclization of 2, 4-disubstituted thiosemicarbazides with haloketones / Tomita Y., Kabashima S., Okawara T., Yamasaki T., Furukawa M.// Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1990. – T. 27, № 3. – C. 707-710.

176. Penta S., Vedula R. R. A facile one-pot synthesis of 1, 3, 4-thiadiazine-5-yl-pyran-2-one derivatives via a multicomponent reaction // Journal of Sulfur Chemistry. -2011. - T. 32, No 4. -C. 327-333.

177. Yadav L. D. S., Sharma S. A New Cyclisation Involving a Methanesulfinyl Leaving Group Yielding 6-Sulfenylated 2-Amino-4H-5, 6-dihydro-1, 3, 4-thiadiazines // Synthesis. – 1993. – T. 1993, № 09. – C. 864-866.

178. Shimada K. A Pummerer-Type Novel Ring Fission of 2-Methylsulfinyl-5, 6-dihydro-4 H-1, 3, 4thiadiazine Derivatives: A Homologation of Aldehydes and Ketones / Shimada K., Otaki A., Yanakawa M., Mabuchi S., Yamakado N., Shimoguchi T., Inoue K., Kagawa T., Shoji K., Takikawa Y. // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1996. – T. 69, № 4. – C. 1043-1054.

179. Noto R. A quantitative study of substituent effects on oxidative cyclization of some 2-methylsubstituted aldehydes. Thiosemicarbazones induced by ferric chloride / Noto R., Meo P. L., Gruttadauria M., Werber G. // Journal of heterocyclic chemistry. – 1996. – T. 33,  $N_{2}$  3. – C. 863-872.

180. El-Sayed H. A. Intermolecular cyclization of cinnamoyl isothiocyanate: A new synthetic entry for pyrimidine, triazine, and triazole candidates / El-Sayed H. A., Abdel Hamid A. M., Assy M. G., Faraj T. S. // Synthetic Communications. – 2018. – T. 48, № 7. – C. 786-794.

181. Tarai A., Baruah J. B. Four-coordinated see-saw N-(aryl)-2-(propan-2-ylidene) hydrazinecarbothioamide complexes of nickel (ii), copper (ii) and zinc (ii) and their propensity for catalytic cyclisation // Dalton Transactions. -2018. - T. 47, No 14. - C. 4921-4930.

182. Buscemi S., Gruttadauria M. Photocyclization reaction of some 2-methyl-4-phenyl-substituted aldehyde thiosemicarbazones. Mechanistic aspects // Tetrahedron. – 2000. – T. 56, № 7. – C. 999-1004.

183. Li W. High contrast off–on fluorescence photo-switching via copper ion recognition, trans–cis isomerization and ring closure of a thiosemicarbazide Schiff base / Li W., Gan X., Liu D., Tian X., Yu J., Tian Y., Wu J., Zhou H.// RSC Advances. – 2016. – T. 6, № 50. – C. 44599-44605.

184. Bolm C., Kasyan A., Saladin S. Synthesis of novel silylated 1, 2, 4-triazin-5-ones // Tetrahedron letters. – 2005. – T. 46, № 23. – C. 4049-4051.

185. Tiwari J. Catalyst-free glycerol-mediated green synthesis of 5'-thioxospiro [indoline-3, 3'-[1, 2, 4] triazolidin]-2-ones/spiro [indoline-3, 3'-[1, 2, 4] triazolidine]-2, 5'-diones / Tiwari J., Saquib M., Singh S., Tufail F., Singh J., Singh J. // Synthetic Communications. – 2017. – T. 47, № 21. – C. 1999-2006.

186. Pore D. M. The unprecedented synthesis of novel spiro-1, 2, 4-triazolidinones / Pore D. M., Hegade P. G., Mane M. M., Patil J. D. // RSC Advances. – 2013. – T. 3, № 48. – C. 25723-25726.

187. Kantlehner W. et al. Orthoamide, LXV [1]. Kondensationsreaktionen von Amidinen, Guanidinen, Hydrazin und Hydrazin-Derivaten mit Orthoamiden von Alkincarbonsäuren/Orthoamides, LXV [1]. Condensation Reactions of Amidines, Guanidines, Hydrazine and Hydrazine Derivatives with Orthoamides of Alkyne Carboxylic Acids //Zeitschrift für Naturforschung B. – 2007. – T. 62. –  $N_{2}$ . 8. – C. 1015-1029.

188. Wheeler A. S., Norton R. Diketons. I. The reaction between 4-phenylsemicarbazide andacetyllacetone // Journal of the American Chemical Society. – 1928. – T. 50, № 9. – C. 2488-2490. 189. Ullas G. V. Synthesis of C-nucleoside analog of (S)-9-(2, 3-dihydroxypropyl) adenine and related acyclonucleosides / Ullas G. V., Chu C. K., Ahn M. K., Kosugi Y. // The Journal Of Organic Chemistry. – 1988. – T. 53, № 11. – C. 2413-2418.

190. Beam C. F. The preparation of N-(1H-pyrazol-3-yl) arylamides and 1H-pyrazol-3-amines from polylithiated C ( $\alpha$ ), N-thiosemicarbazones and C ( $\alpha$ ), N-semicarbazones / Beam C. F., Davis S. E., Cordray T. L., Chan K. W., Kassis C. M., Davis J. G. F., Latham G. M., Guion T. S., Hildebran K. C., Church A. C. // Journal of heterocyclic chemistry. – 1997. – T. 34, No 5. – C. 1549-1554.

191. Vashkevich E., Potkin V., Kozlov N. Uncommon heterocyclization into a pyrazole system of Z-3-(2-naphthyl)-3-chloro-2-propenal semicarbazone and thiosemicarbazone // Russian journal of organic chemistry. – 2005. – T. 41, № 5. – C. 739-741.

192. Singh S., Tarar L., Kumar D. A Facile Route for the Synthesis of 1-[5-Hydroxy-3-methyl-1-(2-thiazolyl)-4-pyrazolyl]-1, 3-butanediones from Dehydroacetic Acid // Synthetic communications. – 1993. – T. 23, № 13. – C. 1855-1861.

193. Sravanthi T. Synthesis, docking, and evaluation of novel thiazoles for potent antidiabetic activity / Sravanthi T., Lulu S. S., Vino S., Jayasri M., Mohanapriya A., Manju S. // Medicinal Chemistry Research. – 2017. – T. 26, № 6. – C. 1306-1315.

194. Hassan S. Y. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new pyrazoline and pyrazole derivatives // Molecules. – 2013. – T. 18, № 3. – C. 2683-2711.

195. Tingle J. B., Bates S. Derivatives of camphoroxalic acid. XIII // Journal of the American Chemical Society. – 1910. – T. 32, № 11. – C. 1499-1517.

196. Ashour H. M. Synthesis of some (E)-6-[2-(furan-2-yl) ethenyl]-1, 2, 4-triazin-5-ones and their biological evaluation as antitumor agents / Ashour H. M., El-Wakil M. H., Khalil M. A., Ismail K. A., Labouta I. M.// Medicinal Chemistry Research. – 2013. – T. 22, № 4. – C. 1909-1924.

197. Ibrahim Y. A. Synthesis of thieno [2, 3-e]-1, 2, 4-triazines / Ibrahim Y. A., Abdel-Hady S., Badawy M., Ghazala M. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1982. – T. 19, № 4. – C. 913-915.

198. Oskooie H. A. Synthesis of some nitrogen heterocycles under microwave irradiation in solventless system / Oskooie H. A., Heravi M. M., Nami N., Nazari A. // Heterocyclic Communications. – 2005. – T. 11, № 1. – C. 101-104.

199. Labib G. Synthesis of γ-butyrolactones, quinoxalines, and azauracils from 4-aryl-2-oxobutanoic acid derivatives / abib G., Abdel Rahman M., El-Kilany Y., El-Massry A., El-Ashry E. // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1988. – T. 61, № 12. – C. 4427-4430.

200. Eguchi S., Matsushita Y., Yamashita K. The Aza-Wittic Reaction in Heterocyclic Synthesis. A Review // Organic preparations and procedures international. – 1992. – T. 24, № 2. – C. 209-243.

201. Mohareb R. M., Mohamed M. h., Wardakhan W. W. Reaction of Ethyl 2-Diazo-4, 5, 6, 7-Tetrahydrobenzo [B] Thiophene 3-Carboxylate with Benzoyl Acetonitrile: Synthesis of Pyrazoles, Pyridazines, Pyrimidines and Their Fused Derivatives // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2000. – T. 167,  $N_{0}$  1. – C. 29-45.

202. Lee K.-J. A Convenient Synthesis of 2-Alkylthio-4, 5-dihydro-5-methoxythiazoles / Lee K.-J., Jeong J. U., Choi D. O., Kim S. H., Park H.// Synthesis. – 1991. – T. 1991, № 06. – C. 494-496.

203. Rajendran G., Jain S. R. Unusual structural isomerization of monopropiophenone thiocarbonohydrazone // Organic magnetic resonance. – 1984. – T. 22, № 9. – C. 550-551.

204. Ali T. Synthesis of bioactive 4-oxo-4 H-chromenes bearing heterocyclic systems from hydrazonecarbodithioic acid and thiocarbohydrazone / Ali T., Abdel-Aziz S., El-Shaaer H., Hanafy F., El-Fauomy A. // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. – 2008. – T. 183, № 9. – C. 2139-2160.

205. Losse G., Farr W. Synthese und Reaktionen der Heptriazinone // Journal für Praktische Chemie. – 1959. – T. 8, № 5-6. – C. 298-305.

206. Hasnaoui A., Lavergne J. P., Viallefont P. Recherches en série triazépine XVI. Condensation des composés β-dicarbonylés avec les thiosemicarbazides // Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas. – 1980. – T. 99, № 10. – C. 301-306.

207. Kane J. M., Stewart K. T. The reactions of thiosemicarbazides and 5-halovalerophenones // Journal of heterocyclic chemistry. – 1988. – T. 25, № 5. – C. 1471-1474.

208. Callier-Dublanchet A.-C., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. A new source of nitrogen centered radicals // Tetrahedron letters. – 1995. – T. 36, № 48. – C. 8791-8794.

209. Depature M., Grimaldi J., Hatem J. 3H-Pyrroles, Alkylidene-Pyrrolines and Functionalized Pyrrolidines by Radical Cyclization of  $\beta$ -Allenyliminyl Radicals // European Journal of Organic Chemistry. – 2001. – T. 2001, No 5. – C. 941-946.

210. Krayuskin M. Synthesis of carbamoyl-containing N, S-heterocyclic compounds / Yarovenko V., Es' Kov A., Zavarzin I., Chernoburova E., Martynkin A. Y., Krayuskin M.// Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2003. – T. 178, № 6. – C. 1283-1288.

211. Krasavin M. Continued SAR exploration of 1, 2, 4-thiadiazole-containing scaffolds in the design of free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists / Krasavin M., Lukin A., Bakholdina A., Zhurilo N., Onopchenko O., Borysko P., Zozulya S., Moore D., Tikhonova I. G. // European journal of medicinal chemistry. – 2017. – T. 140. – C. 229-238.

212. Ghosh B. Ruthenium (II/III) complexes of redox non-innocent bis (thiosemicarbazone) ligands: Synthesis, X-ray crystal structures, electrochemical, DNA binding and DFT studies / Ghosh B., Adak P., Naskar S., Pakhira B., Mitra P., Chattopadhyay S. K.// Polyhedron. – 2017. – T. 131. – C. 74-85.

213. Shawali A., Abdallah M., Abbas I., Eid G. New Regioselective Synthesis and Biological Activity of Substituted 1H-[1, 2, 4] Triazolo [3, 4-c][1, 2, 4] Triazoles // Journal of the Chinese Chemical Society. – 2004. – T. 51, № 2. – C. 351-357.

214. Chen S. Syntheses and antitumor activities of N' 1, N' 3-dialkyl-N' 1, N' 3-di-(alkylcarbonothioyl) malonohydrazide: The discovery of elesclomol / Chen S., Sun L., Koya K., Tatsuta N., Xia Z., Korbut T., Du Z., Wu J., Liang G., Jiang J. // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2013. – T. 23, № 18. – C. 5070-5076.

215. Krayushkin M. A convenient modified synthesis of 5-pyridinyl-1, 3, 4-thiadiazole-2carboxamides / Myannik K., Yarovenko V., Rodionova G., Baryshnikova T., Krayushkin M. // Organic Chemistry. – 2017. № part iii. – C. 316-325.

216. Krasavin M. Novel FFA1 (GPR40) agonists containing spirocyclic periphery: polar azine periphery as a driver of potency / Krasavin M., Lukin A., Bagnyukova D., Zhurilo N., Zahanich I., Zozulya S. // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2017. – T. 32, № 1. – C. 29-36.

217. Zavarzin I. V. Steroids fused to heterocycles at positions 16, 17 of the D-ring / Zavarzin I. V., Chertkova V. V., Levina I. S., Chernoburova E. // Russian Chemical Reviews. – 2011. – T. 80, № 7. – C. 661.
218. Krayushkin M. Effect of ω-substituents in the hydrazones of conjugated pregnane 20-ketosteroids on their ability to cyclize to pyrazolines / Kamernitskii A., Chernoburova E., Chertkova V., Yarovenko V., Zavarzin I., Krayushkin M. // Russian chemical bulletin. – 2006. – T. 55, № 11. – C. 2117-2118.

219. Krayushkin M. Acylhydrazones of 20-keto steroids and their transformations: I. Synthesis and properties of 1'-acyl-substituted 3'-methylandrosteno [16, 17-d] pyrazolines / Kamernitsky A., Chernoburova E., Chertkova V., Zavarzin I., Yarovenko V., Krayushkin M. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2007. – T. 33, № 3. – C. 315-319.

220. Zavarzin I. V. Synthesis of 1'-arylcarbamoylthiocarbonyl-3'-methyl-3-oxoandrost-4-eno [16α, 17α-d] pyrazolines / Zavarzin I. V., Kamernitsky A., Chertkova V. V., Chernoburova E. I., Yarovenko V. N., Kraushkin M. M., Kachala V. V. // Arkivoc. – 2008. – T. 4. – C. 62-70.

221. Bamford W., Stevens T. 924. The decomposition of toluene-p-sulphonylhydrazones by alkali // Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1952. – C. 4735-4740.

222. Shapiro R. H., Heath M. J. Tosylhydrazones. V. Reaction of Tosylhydrazones with Alkyllithium Reagents. A New Olefin Synthesis // Journal of the American Chemical Society. – 1967. – T. 89, № 22. – C. 5734-5735.

223. Aggarwal V. K., de Vicente J., Bonnert R. V. A Novel One-Pot Method for the Preparation of Pyrazoles by 1,3-Dipolar Cycloadditions of Diazo Compounds Generated in Situ // The Journal of Organic Chemistry. – 2003. – T. 68, № 13. – C. 5381-5383.

224. Wu L.-L. An efficient one-pot synthesis of 3, 5-disubstituted 1H-pyrazoles / Wu L.-L., Ge Y.-C., He T., Zhang L., Fu X.-L., Fu H.-Y., Chen H., Li R.-X. // Synthesis. – 2012. – T. 44, № 10. – C. 1577-1583.

225. Kong Y., Tang M., Wang Y. Regioselective Synthesis of 1, 3, 5-Trisubstituted Pyrazoles from N-Alkylated Tosylhydrazones and Terminal Alkynes // Organic letters. – 2013. – T. 16, № 2. – C. 576-579.

226. Liu P. A Complementary Approach to 3, 5-Substituted Pyrazoles with Tosylhydrazones and Terminal Alkynes Mediated by TfOH / Liu P., Xu Q.-Q., Dong C., Lei X., Lin G.-q. // Synlett. – 2012. – T. 23, № 14. – C. 2087-2092.

227. Pérez-Aguilar M. C., Valdés C. Regioselective One-Step Synthesis of Pyrazoles from Alkynes and N-Tosylhydrazones:[3+ 2] Dipolar Cycloaddition/[1, 5] Sigmatropic Rearrangement Cascade // Angewandte Chemie. – 2013. – T. 125, № 28. – C. 7360-7364.

228. Li P. Synthesis of 3-Substituted Indazoles from Arynes and N-tosylhydrazones / Li P., Zhao J., Wu C., Larock R. C., Shi F. // Organic letters. – 2011. – T. 13, № 13. – C. 3340-3343.

229. Zhu T.-H. NIS/CHP-mediated reaction of isocyanides with hydrazones: access to aminopyrazoles / Zhu T.-H., Wei T.-Q., Wang S.-Y., Ji S.-J. // Organic Chemistry Frontiers. – 2015. – T. 2, № 3. – C. 259-264.

230. Senadi G. C. I<sub>2</sub>–TBHP-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of N-Sulfonyl Hydrazones and Isocyanides to 5-Aminopyrazoles / Senadi G. C., Hu W.-P., Lu T.-Y., Garkhedkar A. M., Vandavasi J. K., Wang J.-J. // Organic letters. – 2015. – T. 17, № 6. – C. 1521-1524.

231. Chen J. TBAI-catalyzed reaction between N-tosylhydrazones and sulfur: A procedure toward 1,
2, 3-thiadiazole / Chen J., Jiang Y., Yu J.-T., Cheng J. // The Journal of organic chemistry. – 2015. – T.
81, № 1. – C. 271-275.

232. Tang M., Zhang W., Kong Y. DABCO-promoted synthesis of pyrazoles from tosylhydrazones and nitroalkenes // Organic & biomolecular chemistry. – 2013. – T. 11, № 37. – C. 6250-6254.

233. Liu Z. Synthesis of 1 H-indazoles from N-tosylhydrazones and nitroaromatic compounds / Liu Z., Wang L., Tan H., Zhou S., Fu T., Xia Y., Zhang Y., Wang J. // Chemical Communications. – 2014. – T. 50, № 39. – C. 5061-5063.

234. Zhang G. One-pot three-component approach to the synthesis of polyfunctional pyrazoles / Zhang G., Ni H., Chen W., Shao J., Liu H., Chen B., Yu Y. // Organic letters. – 2013. – T. 15, № 23. – C. 5967-5969.

235. Kamal A. One-Pot, Three-Component Approach to the Synthesis of 3, 4, 5-Trisubstituted Pyrazoles / Kamal A., Sastry K. V., Chandrasekhar D., Mani G. S., Adiyala P. R., Nanubolu J. B., Singarapu K. K., Maurya R. A. // The Journal of organic chemistry. – 2015. – T. 80, № 9. – C. 4325-4335.

236. Li X. Copper-Catalyzed Aerobic C (sp2)–H Functionalization for C–N Bond Formation: Synthesis of Pyrazoles and Indazoles / Li X., He L., Chen H., Wu W., Jiang H. // The Journal of organic chemistry. – 2013. – T. 78, № 8. – C. 3636-3646.

237. Tang M., Zhang F.-M. Efficient one-pot synthesis of substituted pyrazoles // Tetrahedron. – 2013. – T. 69, № 5. – C. 1427-1433.

238. Sha Q., Liu H., Wei Y. Design and Synthesis of 3-Trifluoromethyl-3H-pyrazoles and Further Investigations of Their Transformation to 1H-Pyrazoles // European Journal of Organic Chemistry. – 2014. – T. 2014, № 34. – C. 7707-7715.

239. Wilson R. M. Intra-and intermolecular cyclization of olefinic tosylhydrazones under acidic conditions. A facile synthesis of bicyclic azoalkanes / Wilson R. M., Rekers J. W., Packard A. B., Elder R.// Journal of the American Chemical Society. – 1980. – T. 102, № 5. – C. 1633-1641.

240. Padwa A., Ku H. Intramolecular cycloaddition reactions of olefinic tosylhydrazones // The Journal of Organic Chemistry. – 1980. – T. 45, № 19. – C. 3756-3766.

241. Valdes C. Tosylhydrazide-Promoted Diastereoselective Intramolecular 1, 3-Dipolar Cycloadditions: Synthesis of Tetrahydropyrrolo [3, 4-c] pyrazoles / Barroso R., Escribano M., Cabal M. P., Valdes C. // European Journal of Organic Chemistry. – 2014. – T. 2014, № 8. – C. 1672-1683.

242. Lee H.-Y. Total Synthesis of (–)-Crinipellin A / Kang T., Song S. B., Kim W.-Y., Kim B. G., Lee H.-Y. // Journal of the American Chemical Society. – 2014. – T. 136, № 29. – C. 10274-10276.

243. Geum S., Lee H.-Y. Total Synthesis of Panaginsene with Structural Revision // Organic letters. – 2014. – T. 16, № 9. – C. 2466-2469.

244. Hu X. Q. Photocatalytic Generation of N-Centered Hydrazonyl Radicals: A Strategy for Hydroamination of  $\beta$ ,  $\gamma$ -Unsaturated Hydrazones / Hu X. Q., Chen J. R., Wei Q., Liu F. L., Deng Q. H., Beauchemin A. M., Xiao W. J // Angewandte Chemie International Edition. – 2014. – T. 53, Nº 45. – C. 12163-12167.

245. Zhao Q.-Q. A visible-light photocatalytic N-radical cascade of hydrazones for the synthesis of dihydropyrazole-fused benzosultams / Zhao Q.-Q., Hu X.-Q., Yang M.-N., Chen J.-R., Xiao W.-J. // Chemical Communications. – 2016. – T. 52, № 86. – C. 12749-12752.

246. Taber D. F., Guo P. Convenient Access to Bicyclic and Tricyclic Diazenes // The Journal of Organic Chemistry. – 2008. – T. 73, № 23. – C. 9479-9481.

247. Sakai K., Hida N., Kondo K. Reactions of  $\alpha$ -polyhalo ketone tosylhydrazones with sulfide ion and primary amines. Cyclization to 1, 2, 3-thiadiazoles and 1, 2, 3-triazoles // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1986. – T. 59, No 1. – C. 179-183.

248. van Berkel S. S. Traceless Tosylhydrazone-Based Triazole Formation: A Metal-Free Alternative to Strain-Promoted Azide–Alkyne Cycloaddition / van Berkel S. S., Brauch S., Gabriel L., Henze M., Stark S., Vasilev D., Wessjohann L. A., Abbas M., Westermann B. // Angewandte Chemie International Edition. – 2012. – T. 51, № 22. – C. 5343-5346.

249. Bai H.-W. Aerobic oxidative cycloaddition of  $\alpha$ -chlorotosylhydrazones with arylamines: General chemoselective construction of 1, 4-disubstituted and 1, 5-disubstituted 1, 2, 3-triazoles under metal-free and azide-free conditions / Bai H.-W., Cai Z.-J., Wang S.-Y., Ji S.-J.// Organic letters. – 2015. – T. 17, No 12. – C. 2898-2901.

250. Chen Z. Efficient Synthesis of 1, 2, 3-Triazoles by Copper-Mediated C=N and N=N Bond Formation Starting From N-Tosylhydrazones and Amines / Chen Z., Yan Q., Yi H., Liu Z., Lei A., Zhang Y. // Chemistry–A European Journal. – 2014. – T. 20, № 42. – C. 13692-13697.

251. Cai Z.-J. I<sub>2</sub>/TBPB mediated oxidative reaction of N-tosylhydrazones with anilines: practical construction of 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazoles under metal-free and azide-free conditions / Cai Z.-J., Lu X.-M., Zi Y., Yang C., Shen L.-J., Li J., Wang S.-Y., Ji S.-J.// Organic letters. – 2014. – T. 16, N 19. – C. 5108-5111.

252. Chen Z. Metal-Free C=N-and N=N-Bond Formation: Synthesis of 1, 2, 3-Triazoles from Ketones, N-Tosylhydrazines, and Amines in One Pot / Chen Z., Yan Q., Liu Z., Zhang Y.// Chemistry–A European Journal. – 2014. – T. 20, № 52. – C. 17635-17639.

253. Esch S. Sphingolipid profile in the CNS of the twitcher (globoid cell leukodystrophy) mouse: a lipidomics approach / Esch S., Williams T., Biswas S., Chakrabarty A., Levine S. // Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France). -2003. - T. 49, No 5. - C. 779-787.

254. Zhu C. Base-Promoted/Gold-Catalyzed Intramolecular Highly Selective and Controllable Detosylative Cyclization / Zhu C., Qiu L., Xu G., Li J., Sun J. // Chemistry – A European Journal. – 2015. – T. 21, № 37. – C. 12871-12875.

255. Benedetti E. Gold (I)-catalyzed cyclization of β-allenylhydrazones: an efficient synthesis of multisubstituted N-aminopyrroles / Benedetti E., Lemiere G., Chapellet L.-L., Penoni A., Palmisano G., Malacria M., Goddard J.-P., Fensterbank L.// Organic letters. – 2010. – T. 12, № 19. – C. 4396-4399.

256. Belskaya N. P., Bakulev V. A., Fan Z. Synthesis and (3+2) cycloaddition reactions of N, N '-and C, N-cyclic azomethine imines // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2016. – T. 52, No 9. – C. 627-636.

257. Yu X., Pan X., Wu J. An efficient route to diverse H-pyrazolo [5, 1-a] isoquinolines via sequential multi-component/cross-coupling reactions // Tetrahedron. – 2011. – T. 67,  $N_{0}$  6. – C. 1145-1149.

258. Ding Q. Highly efficient electrophilic cyclization of N'-(2-alkynylbenzylidene) hydrazides / Ding
Q., Chen Z., Yu X., Peng Y., Wu J. // Tetrahedron Letters. – 2009. – T. 50, № 3. – C. 340-342.

259. Deshmukh D. S., Bhanage B. M. N-Tosylhydrazone directed annulation via CH/NN bond activation in Ru (II)/PEG-400 as homogeneous recyclable catalytic system: a green synthesis of isoquinolines // Organic & biomolecular chemistry. – 2018.

260. Inamoto K. Efficient synthesis of 3-substituted indazoles using Pd-catalyzed intramolecular amination reaction of N-tosylhydrazones / Inamoto K., Katsuno M., Yoshino T., Suzuki I., Hiroya K., Sakamoto T. // Chemistry letters. – 2004. – T. 33, № 8. – C. 1026-1027.

261. Suryakiran N., Prabhakar P., Venkateswarlu Y. Synthesis of 3-amino-substituted N-alkylindazoles via palladium (II)-catalyzed intramolecular N-arylation of tosylhydrazines // Chemistry letters. – 2007. – T. 36, № 11. – C. 1370-1371.

262. Inamoto K. Palladium-catalyzed C- H activation/intramolecular amination reaction: a new route to 3-aryl/alkylindazoles / Inamoto K., Saito T., Katsuno M., Sakamoto T., Hiroya K. // Organic letters. – 2007. – T. 9, № 15. – C. 2931-2934.

263. Cyr P. Rapid Access to 3-Aminoindazoles from Tertiary Amides / Cyr P., Regnier S., Bechara W.
S., Charette A. B. // Organic letters. – 2015. – T. 17, № 14. – C. 3386-3389.

264. Inamoto K. Synthesis of 3-substituted indazoles and benzoisoxazoles via Pd-catalyzed cyclization reactions: application to the synthesis of nigellicine / Inamoto K., Katsuno M., Yoshino T., Arai Y., Hiroya K., Sakamoto T. // Tetrahedron. – 2007. – T. 63, № 12. – C. 2695-2711.

265. Fernandez M. Organocatalytic enantioselective synthesis of 2, 3-dihydropyridazines / Fernandez M., Vicario J. L., Reyes E., Carrillo L., Badia D. // Chemical Communications. – 2012. – T. 48, № 15. – C. 2092-2094.

266. Krayushkin M. Synthesis of oxamic acids thiohydrazides and carbamoyl-1, 3, 4-thiadiazoles / Yarovenko V., Shirokov A., Krupinova O., Zavarzin I., Krayushkin M. // Russian journal of organic chemistry. – 2003. – T. 39, № 8. – C. 1133-1139.

267. Chupakhin O. 2-Morpholino-5-Phenyl-6H-1, 3, 4-Thiadiazine Corrects Metabolic Disorders during the Development of Alloxan Diabetes Mellitus in Rats / Emelianov V., Savateeva E., Sidorova L., Tseitler T., Gette I., Bulavintseva T., Smirnykh S., Maksimova N., Mochulskaya N., Chupakhin O. // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2016. – T. 162, № 1. – C. 35-37.

268. Krams R. Calcium Sensitizer EMD 57033, But Not the  $\beta$  1-Adrenoreceptor Agonist Dobutamine, Increases Mechanical Efficiency in Stunned Myocardium / Trines S. A., Smits C. A., van der Moer J., Slager C. J., Verdouw P. D., Krams R. // Journal of cardiovascular pharmacology. – 2002. – T. 39, No 1. – C. 61-72.

269. Duncker D. J. Beneficial effects of the Ca2+ sensitizer EMD 57033 in exercising pigs with infarction-induced chronic left ventricular dysfunction / Duncker D. J., Haitsma D. B., Liem D. A., Heins N., Stubenitsky R., Verdouw P. // British journal of pharmacology. -2001. - T. 134, No 3. -C. 553-562.

270. Knak S. Synthesis of Imidazo [2, 1-b][2H-1, 3, 4] thiadiazines and 1, 2, 4-Triazolo [3, 4-b][2H-1,
3, 4] thiadiazines / Knak S., Pfeiffer W. D., Dollinger H., Saghyan A. S., Langer P. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2015. – T. 52, № 2. – C. 463-467.

271. Eggenweiler H., Wolf M. German Patent 10 150 517, 2003 // Chem Abstr. – T. 138 –, 2003. – C. 297702.

272. Verma R. P., Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and
(Q) SARs // Bioorganic & medicinal chemistry. - 2007. - T. 15, № 6. - C. 2223-2268.

273. Georgiadis D., Yiotakis A. Specific targeting of metzincin family members with small-molecule inhibitors: progress toward a multifarious challenge // Bioorganic & medicinal chemistry. -2008. - T. 16, No 19. -C. 8781-8794.

274. Liebscher J., Hassoun A. Synthesis of Pyrimido [2, 1-b] thiadiazinium Salts and 3-Mercaptopyrazolo [1, 5-a] pyrimidines from 1-Amino-2 (1H)-pyrimidinthiones and  $\alpha$ -Haloketones // Journal für Praktische Chemie. – 1990. – T. 332, No 4. – C. 470-474.

275. Molina P. Reaction of 4-thioxo-1, 3-benzothiazines with thiocarbohydrazine: Synthesis and reactivity of 1, 3, 4-triazolo [3, 2-c] quinazoline derivatives / Molina P., Arques A., Cartagena I., Valcarcel M. // Journal of heterocyclic chemistry. – 1986. – T. 23, № 1. – C. 43-48.

276. Knak S. Synthesis and Reactivity of 2-Pyrrolidino-, 2-N-Methylpiperazino-, 2-Piperidino-, and 2-Morpholino-1, 3, 4-thiadiazines / Knak S., Pfeiffer W. D., Dollinger H., Langer P. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2015. – T. 52, № 2. – C. 450-462.

277. Pfeiffer W.-D. Cyclocondensations of Substituted Thiosemicarbazides with 2-Bromo-1, 2diphenylethan-1-one / Pfeiffer W.-D., Gille H., Bulka E., Saghyan A., Langer P. // Zeitschrift für Naturforschung B. – 2013. – T. 68, № 7. – C. 823-830.

278. Katritzky A. R. Ring Contraction of Heterocycles by Sulfur Extrusion // Advances in Heterocyclic Chemistry. – 1996. – T. 65. – C. 40-91.

279. Kasımoğulları R. Design, synthesis, characterization, and antiproliferative activity of novel pyrazole-3-carboxylic acid derivatives / Kasımoğulları R., Duran H., Yağlıoğlu A. Ş., Mert S., Demirtaş İ. // Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly. – 2015. – T. 146, № 10. – C. 1743-1749.

280. Abdel-Hafez E.-S. M. Design, synthesis and biological investigation of certain pyrazole-3carboxylic acid derivatives as novel carriers for nitric oxide / Abdel-Hafez E.-S. M., Abuo-Rahma G. E.-D. A., Abdel-Aziz M., Radwan M. F., Farag H. H. // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2009. – T. 17, № 11. – C. 3829-3837.

281. Bildirici İ., Şener A., Tozlu İ. Further derivatives of 4-benzoyl-1, 5-diphenyl-1H-pyrazole-3carboxylic acid and their antibacterial activities // Medicinal Chemistry Research. – 2007. – T. 16, № 7-9. – C. 418-426.

282. Farag A. M. Synthesis of new N-phenylpyrazole derivatives with potent antimicrobial activity / Farag A. M., Mayhoub A. S., Barakat S. E., Bayomi A. H. // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2008. – T. 16, № 8. – C. 4569-4578.

283. Varano F. Synthesis and biological evaluation of a new set of pyrazolo [1, 5-c] quinazolines as glycine/N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonists / Varano F., Catarzi D., Colotta V., Poli D., Filacchioni G., Galli A., Costagli C. // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2009. – T. 57, № 8. – C. 826-829.

284. Maynard G. et al. Novel aryl substituted tetrahydroindazoles as ligands of the GABA receptor : заяв. пат. 09947702 США. – 2002. 285. Gold B., Aronoff M. R., Raines R. T. 1, 3-Dipolar cycloaddition with diazo groups: Noncovalent interactions overwhelm strain // Organic letters. – 2016. – T. 18, № 18. – C. 4466-4469.

286. Şener A. Studies on the reactions of cyclic oxalyl compounds with hydrazines or hydrazones: Synthesis and reactions of 4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole- 3-carboxylic acid / Şener A., Şener K. M., Bildmci I., Kasimogullari R., Akcamur Y. // Journal of heterocyclic chemistry. - 2002. - T. 39, № 5. - C. 869-875.

287. Saripinar E., Karataş S. Synthesis and thermolysis of the 2, 3-dihydro-1H-pyrole-2, 3-diones, pseudopericyclic reactions of formyl (N-phenylimidoyl) ketene: Experimental data and PM3 calculations // Journal of heterocyclic chemistry. – 2005. – T. 42, No 5. – C. 787-796.

288. Vicentini C. B. A new synthetic entry to 3-carboxamido-4-carboxylic acid derivatives of isoxazole and pyrazole / Vicentini C. B., Mazzanti M., Morelli C. F., Manfrini M. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2000. – T. 37, № 1. – C. 175-180.

289. Sandstrom J. On the ethyldithiocarbhydrazide and its hydrazones // Arkiv for kemi. – 1952. – T.
4, № 4. – C. 297-323.

290. Gilchrist T. L. Synthesis of aromatic heterocycles // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 2001. № 20. – C. 2491-2515.

291. Fodor L., MacLean D. B. Sulfur extrusion from 1, 4-benzothiazepines: formation of 3-aryl-4carbomethoxyisoquinolines // Canadian journal of chemistry. – 1987. – T. 65, № 1. – C. 18-20.

292. Eghbali N., Harpp D. N. Investigation of sulfur extrusion from a cyclic dialkoxy disulfide // The Journal of organic chemistry. – 2007. – T. 72, № 10. – C. 3906-3908.

293. Traynelis V. J., Livingston Jr J. R. Seven-Membered Heterocycles. III. Homoallylic Resonance and a Unique Sulfur Extrusion Reaction in Seven-Membered Sulfur Heterocycles1-3 // The Journal of Organic Chemistry. -1964. - T. 29, No 5. - C. 1092-1097.

294. Brandt T. A. Development of two synthetic routes to CE-178,253, a CB1 antagonist for the treatment of obesity / Brandt T. A., Caron S., Damon D. B., DiBrino J., Ghosh A., Griffith D. A., Kedia S., Ragan J. A., Rose P. R., Vanderplas B. C. // Tetrahedron. – 2009. – T. 65, № 16. – C. 3292-3304.

295. McElroy W. T. Pyrazoloquinolines as PDE10A inhibitors: discovery of a tool compound / McElroy W. T., Tan Z., Basu K., Yang S.-W., Smotryski J., Ho G. D., Tulshian D., Greenlee W. J., Mullins D., Guzzi M. // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2012. – T. 22, № 3. – C. 1335-1339.

296. Resende S. M., Ornellas F. R. Mechanism and kinetics of the reaction between HS and Cl radicals // The Journal of Physical Chemistry A. -2000. - T. 104, No 51. - C. 11934-11939. 297. Eberhard J. Photoionization spectra and ionization energies of HSCl, HSSSH, SSCl, and HSSCl formed in the reaction system Cl/Cl 2/H 2 S / Eberhard J., Chen W.-C., Yu C.-h., Lee Y.-P., Cheng B.-M. // The Journal of chemical physics. – 1998. – T. 108, № 15. – C. 6197-6204.

298. Chen H. Theoretical study of low-lying excited states of HSX (X= F, Cl, Br, I) / Chen H., Perera A., Watson T., Bartlett R. J. // Chemical Physics Letters. – 2014. – T. 602. – C. 34-39.

299. Traven V. Hydrazones derived from thiooxamohydrazides and 3-formyl-4-hydroxycoumarin: synthesis, structures, and fragmentation / Milevsky B., Solov'eva N., Chibisova T., Yarovenko V., Zayakin E., Chernyshev V., Krayushkin M., Traven V. // Russian Chemical Bulletin. – 2012. – T. 61, № 12. – C. 2311-2321.

300. Johnson J. E. Mechanisms of Acid-Catalyzed Z/E Isomerization of Imines / Johnson J. E., Morales N. M., Gorczyca A. M., Dolliver D. D., McAllister M. A. // The Journal of Organic Chemistry. – 2001. – T. 66, № 24. – C. 7979-7985.

301. Volkmann R. A. Nucleophilic Addition to Imines and Imine Derivatives. // Comprehensive Organic Synthesis. – 1991.10.1016/B978-0-08-052349-1.00012-3. – C. 355-396.

302. Raghavendra M., Bhojya Naik H., Sherigara B. One pot synthesis of some new 2-hydrazino-[1, 3, 4] thiadiazepino [7, 6-b] quinolines under microwave irradiation conditions // Arkivoc. – 2006. – T. 15. – C. 153-159.

303. Khalil M., El-Sayed O., El-Shamy H. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel Oxa (thia) diazolylquinolines and Oxa (thia) diazepino [7, 6-b] quinolines // Archiv der Pharmazie. – 1993. – T. 326, № 8. – C. 489-492.

304. Onishi E. Comparative effects of crude drugs on serum lipids / Onishi E., Yamada K., Yamada T., Kaji K., Inoue H., Seyama Y., Yamashita S.// Chemical and pharmaceutical bulletin. – 1984. – T. 32, № 2. – C. 646-650.

305. Hassan A. A. (Hex-2-en-ylidene)-N-Substituted Hydrazinecarbothioamides and 2, 3-Dichloro-1, 4-naphthoquinone: Nucleophilic Substitution Reactions and Synthesis of Naphtho [2, 3-f][1, 3, 4] thiadiazepines and Naphtho [2, 3-d] thiazoles / Hassan A. A., Mohamed N. K., Makhlouf M. M., Braese S., Nieger M., Hopf H.// Synthesis. – 2016. – T. 48, № 18. – C. 3134-3140.

306. Barton T. J., Martz M. D., Zika R. G. Facile bridge expulsion of sulfur heterocycles. 7-Thiabicyclo [2.2. 1] hepta-2, 5-diene and 7-thiabicyclo [4.1. 0] hepta-2, 4-diene systems in thiepin synthesis // The Journal of Organic Chemistry. – 1972. – T. 37, № 4. – C. 552-554.

307. Kobayashi K., Mutai K., Kobayashi H. The rearranged products in thermal decomposition of 2, 5diaryl-1, 4-dithiin. Evidence for valence isomerization of 1, 4-dithiin system // Tetrahedron Letters. –  $1979. - T. 20, N_{2} 52. - C. 5003-5006.$  308. Loudon J., Young L. 1044. Extrusion of sulphur. Part VI. Novel ring-contractions giving pyridazines and pyrazoles // Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1963. – C. 5496-5502.

309. Murata I. Some new aspects of thiepine and thiazepine chemistry // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. -1989. - T. 43, No 3-4. - C. 243-259.

310. Yamamoto K. Ein stabiles, monocyclisches 1, 4-Thiazepin-Synthese und Charakterisierung von 2, 7-Di-tert-butyl-5-methoxy-1, 4-thiazepin / Yamamoto K., Yamazaki S., Osedo H., Murata I. // Angewandte Chemie. – 1986. – T. 98, № 7. – C. 639-640.

311. Trost B. M., Gutierrez A. C. Ruthenium-catalyzed cycloisomerization–  $6\pi$ -cyclization: a novel route to pyridines // Organic letters. – 2007. – T. 9, No 8. – C. 1473-1476.

312. Beccalli E. M., Clerici F., Gelmi M. L. Isothiazoles. Part 11: 3-Azahexatrienes from 2-Arylpropenamidines: Electrocyclization to 6-Aminonicotinic Acid Derivatives // Tetrahedron. – 2000.
– T. 56, № 27. – C. 4817-4821.

313. Kleine T. Cyclization Reactions of 3, 4-Diazaheptatrienyl Metal Compounds. Pyridines from an Anionic Analogue of the Fischer Indole Synthesis: Experiment and Theory / Kleine T., Fröhlich R., Wibbeling B., Würthwein E.-U. // The Journal of organic chemistry. – 2011. – T. 76, № 11. – C. 4591-4599.

314. Trost B. M., Biannic B. Redox Cycloisomerization Approach to 1, 2-Dihydropyridines // Organic letters. – 2015. – T. 17, № 6. – C. 1433-1436.

315. Colby D. A., Bergman R. G., Ellman J. A. Synthesis of dihydropyridines and pyridines from imines and alkynes via C– H activation // Journal of the American Chemical Society. -2008. - T. 130, No 11. -C. 3645-3651.

316. Landreau C. Cationic 1, 3-diazadienes in annulation reactions. Synthesis of pyrimidine, thiadiazinedioxide and triazine derivatives / Landreau C., Deniaud D., Reliquet A., Reliquet F., Meslin J. C.// Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2001. – T. 38, № 1. – C. 93-98.

317. Müller S., List B. Eine katalytische asymmetrische  $6\pi$ -Elektrocyclisierung: enantioselektive Synthese von 2-Pyrazolinen // Angewandte Chemie. – 2009. – T. 121, No 52. – C. 10160-10163.

318. Müller S., List B. A Catalytic Asymmetric  $6\pi$  Electrocyclization: Enantioselective Synthesis of 2-Pyrazolines // Angewandte Chemie International Edition. – 2009. – T. 48, No 52. – C. 9975-9978.

319. Maynard D. F., Okamura W. H. 6. pi.-Electrocyclization of 1-Azatrienes to 1, 2-Dihydropyridines // The Journal of Organic Chemistry. – 1995. – T. 60, № 6. – C. 1763-1771.

320. Volla C. M. Fluorine effects in organocatalysis–asymmetric Brønsted acid assisted Lewis base catalysis for the synthesis of trifluoromethylated heterocycles exploiting the negative hyperconjugation of the CF 3-group / Volla C. M., Das A., Atodiresei I., Rueping M.// Chemical Communications. – 2014. – T. 50, No 58. – C. 7889-7892.

321. Aggarwal S. An overview on 5α-reductase inhibitors / Aggarwal S., Thareja S., Verma A., Bhardwaj T. R., Kumar M. // Steroids. – 2010. – T. 75, № 2. – C. 109-153.

322. Gupta A., Kumar B. S., Negi A. S. Current status on development of steroids as anticancer agents // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2013. – T. 137. – C. 242-270.

323. Talbot A. Solid-phase synthesis of libraries of ethynylated aminosteroid derivatives as potential antileukemic agents / Talbot A., Maltais R., Kenmogne L. C., Roy J., Poirier D. // Steroids. – 2016. – T. 107. – C. 55-64.

324. Yu B. Efficient synthesis of novel antiproliferative steroidal spirooxindoles via the [3+ 2] cycloaddition reactions of azomethine ylides / Yu B., Sun X.-N., Shi X.-J., Qi P.-P., Zheng Y.-C., Yu D.-Q., Liu H.-M. // Steroids. – 2015. – T. 102. – C. 92-100.

325. Szychowski J., Truchon J.-F. o., Bennani Y. L. Natural products in medicine: transformational outcome of synthetic chemistry // Journal of medicinal chemistry. – 2014. – T. 57, № 22. – C. 9292-9308.

326. Taylor S. J. Structure guided design of 5-arylindazole glucocorticoid receptor agonists and antagonists / Yates C. M., Brown P. J., Stewart E. L., Patten C., Austin R. J., Holt J. A., Maglich J. M., Angell D. C., Sasse R. Z., Taylor S. J. // Journal of medicinal chemistry. – 2010. – T. 53, № 11. – C. 4531-4544.

327. Hoyte R. M. Synthesis of halogen-substituted pyridyl and pyrimidyl derivatives of [3, 2-c] pyrazolo corticosteroids: strategies for the development of glucocorticoid receptor mediated imaging agents / Hoyte R. M., Zhang J.-x., Lerum R., Oluyemi A., Persaud P., O'Connor C., Labaree D. C., Hochberg R. B. // Journal of medicinal chemistry. – 2002. – T. 45, № 24. – C. 5397-5405.

328. Kovács D. Synthesis, characterization and biological evaluation of some novel 17-isoxazoles in the estrone series / Kovács D., Kádár Z., Mótyán G., Schneider G., Wölfling J., Zupkó I., Frank É. // Steroids. – 2012. – T. 77, № 11. – C. 1075-1085.

329. Carlini P. Formestane, a steroidal aromatase inhibitor after failure of non-steroidal aromatase inhibitors (anastrozole and letrozole): Is a clinical benefit still achievable? / Carlini P., Frassoldati A., De Marco S., Casali A., Ruggeri E., Nardi M., Papaldo P., Fabi A., Paoloni F., Cognetti F. // Annals of oncology. – 2001. – T. 12, № 11. – C. 1539-1543.

330. Thiel W., Mayer R. Thiohydrazide und 1, 3, 4-Thiadiazole durch Hydrazinolyse von Dithioestern // Journal für Praktische Chemie. – 1989. – T. 331, № 4. – C. 649-658.

331. Yan F.-l. Facile and Efficient Method for a-Monobromination of Dicarbonyl Compounds with N-Bromosuccinimide / Fang L.-z., Shen J.-m., Lv Q.-h., Yan F.-l. // Asian Journal of Chemistry. – 2011. – T. 23, № 8. – C. 3425.

332. Yusubov M. S. M-iodosylbenzoic acid as a convenient recyclable hypervalent iodine oxidant for the synthesis of  $\alpha$ -iodo ketones by oxidative iodination of ketones / Yusubov M. S., Yusubova R. Y., Funk T. V., Chi K.-W., Kirschning A., Zhdankin V. V. // Synthesis. – 2010. – T. 2010, No 21. – C. 3681-3685.

333. Li L. Expanding Blaise-Type Reactions towards Indium-Mediated Transformations of α-Bromo-β-keto Esters with Nitriles / Li L., Babaoglu E., Harms K., Hilt G. // European Journal of Organic Chemistry. – 2017. – T. 2017, № 31. – C. 4543-4547.

334. Dhakane V. D. Novel ibuprofen prodrugs with improved pharmacokinetics and non-ulcerogenic potential / Dhakane V. D., Chavan H. V., Thakare V. N., Adsul L. K., Shringare S. N., Bandgar B. P. // Medicinal Chemistry Research. – 2014. – T. 23, № 1. – C. 503-517.

335. Dey R. R., Paul B., Dhar S. S. Novel Metal-and Mineral-Acid–Free Synthesis of Organic Ammonium Tribromides and Application of Ethylenephenanthrolium Bistribromide for Bromination of Active Methylene Group of 1, 3-Diketones and  $\beta$ -Ketoesters // Synthetic Communications. – 2015. – T. 45, No 6. – C. 714-726.

336. Mhasni O., Erray I., Rezgui F. General and Efficient Transesterification of  $\beta$ -Keto Esters with Various Alcohols Using Et3N as a Brønsted Base Additive // Synthetic Communications. – 2014. – T. 44, No 22. – C. 3320-3327.

337. Sun J. TBHP/AIBN-Mediated Synthesis of 2-Amino-thioazoles from Active Methylene Ketones and Thiourea under Metal-free Conditions / Sun J., Ge H., Zhen X., An X., Zhang G., Zhang-Negrerie D., Du Y., Zhao K. // Tetrahedron. – 2018. – T. 74, № 17. – C. 2107-2114.

338. Shapiro S. L., Weinburg K., Freedman L. Notes - Long-Acting Androgens // The Journal of Organic Chemistry. – 1956. – T. 21, № 11. – C. 1300-1302.

339. Ohnmacht Jr C. J. Synthesis and carbon-13 NMR study of 2-benzyl, 2-methyl, 2-aryloctahydropyrrolo [3, 4-c] pyrroles and the 1, 2, 3, 5-tetrahydropyrrolo [3, 4-c] pyrrole ring system / Ohnmacht Jr C. J., Draper C. W., Dedinas R. F., Loftus P., Wong J. // Journal of Heterocyclic Chemistry. -1983. - T. 20, No 2. -C. 321-329.

340. Tabyaoui B. Synthesis and Thermolysis of Cycloalkenyl Azides and Iminophosphoranes Aldehydes: A New Pathway to Bisannelated Pyridines / Tabyaoui B., Aubert T., Farnier M., Guilard R. // Synthetic Communications. – 1988. – T. 18, № 13. – C. 1475-1482.

341. Schulze B. Zur Oxidation von 1, 2-Thiazolen: Ein einfacher Zugang zu 1, 2-Thiazol-3 (2H)-on-1, 1-dioxiden / Schulze B., Kirsten G., Kirrbach S., Rahm A., Heimgartner H.// Helvetica chimica acta. – 1991. – T. 74, № 5. – C. 1059-1070.

342. Gagan J. M. F., Lane A. G., Lloyd D. The stereochemistry of  $\beta$ -chlorovinyl-aldehydes //Journal of the Chemical Society C: Organic. – 1970. – No. 18. – C. 2484-2488.

343. Su W. K A convenient synthesis of  $\beta$ -chlorovinylaldehydes with bis-(trichloromethyl) carbonate / Su W. K., Zhuang Y. G., Wu D. Z., Zhong W. H. //Organic preparations and procedures international.  $-2007. - T. 39. - N_{\odot}. 2. - C. 195-199.$ 

344. Chakraborty A., Ray J. K. On the Regio and Stereo Selective Formylations of Acyclic Alpha Methylene Ketones towards Vilsmeier Haack Reagent // Synthetic Communications. – 1995. – T. 25, № 12. – C. 1869-1876.

345. Антонов Я.С. Синтез стероидных структур,содежращий гетероциклические фрагменты // Диссертация на соискание степени кандидата химических наук. – 2013.

346. Chavan S. P. L., Pradeep Bhaskarrao Assignee. Novel metal free process for allylic oxidation // Council of Scientific & Industrial Research. – 2015. – T. WO 2015015511 A1.

347. Li, Z. S. Y., Zhong W. Synthesis of 2-Oxo-5,6,7,7a-tetrahydrothieno [3,2-c] pyridine // Chinese Journal of Pharmaceuticals –2013. № 1. – C. 13-16.

348. Bandgar B. P., Gawande S. S. Synthesis and biological screening of a combinatorial library of  $\beta$ chlorovinyl chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antimicrobial agents // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2010. – T. 18, No 5. – C. 2060-2065.

349. Glazier E. R. Bromination with Cupric Bromide. II.1,2 Bromination in the Presence of an Olefinic Bond // The Journal of Organic Chemistry. – 1962. – T. 27, № 12. – C. 4397-4399.

350. Ruiz A. Diastereoselective Synthesis of C60/Steroid Conjugates / Ruiz A., Coro J., Almagro L.,
Ruiz J. A., Molero D., Maroto E. E., Filippone S., Herranz M. Á., Martínez-Álvarez R., Sancho-García J. C., Meo F. D., Suárez M., Martín N. // The Journal of Organic Chemistry. – 2013. – T. 78, № 7. – C. 2819-2826.

# ПРИЛОЖЕНИЕ

Рисунок S1. <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) спектр 17*а*-(3'((4''-этилфенил)карбамоил)-5'метил-1'*H*-пиразол-4'-карбокси)-3-оксо-андрост-4-ена (14).



Рисунок S2. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) спектр 17*а*-(3'((4''-этилфенил)карбамоил)-5'метил-1'*H*-пиразол-4'-карбокси)-3-оксо-андрост-4-ена (14).



Рисунок S3. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) спектр 17*α*-(3'((4''-этилфенил)карбамоил)-5'метил-1'*H*-пиразол-4'-карбокси)-3-оксо-андрост-4-ена (14).



1 41 2 đ 3 1 4 5 ŧ - 6 <u>،</u> ۱ **st**) f1 (мд) - 7 Å 41 - 8 9 10 - 11 12 13 - 14 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 f2 (мд) 13.5 12.5 11.5 10.5

Рисунок S4. <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 600 МГц) спектр гидразона 27.

Рисунок S5. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 600 МГц) спектр гидразона 27.



Рисунок S6. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 600 МГц) спектр гидразона 27.



**Рисунок S7.** <sup>1</sup>Н ЯМР мониторинг раствора гидразона **27** в CDCl<sub>3</sub> (500 МГц) с добавлением 10 мол.% TsOH. Спектры были записаны после растворения гидразона **27** (52 мг, 0.14 ммоль) и TsOH (3 мг, 0.016 ммоль) в CDCl<sub>3</sub> (0.5 мл) при 25 °C. CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> использовался в качестве внутреннего стандарта.



**Рисунок S8.** <sup>1</sup>Н ЯМР мониторинг раствора гидразона **27** в ДМСО-d<sub>6</sub> (500 МГц) с добавлением 10 мол.% TsOH. Спектры были записаны после растворения гидразона **27** (52 мг, 0.14 ммоль) и TsOH (3 мг, 0.016 ммоль) в ДМСО-d<sub>6</sub> (0.5 мл) при 25 °C. CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> использовался в качестве внутреннего стандарта.



Таблица S1. Компьютерные расчеты (Расчетные данные (в а.u.) для всех структур в газовой фазе (без выделения), CHCl<sub>3</sub> (выделено желтым) и ДМСО (выделено серым) для оптимальной геометрии (B3LYP/6-31+G(d,p))).

Структура <sup>а</sup>	Соединение <sup>ь</sup>	Полная энергия	Энтальпия	Свободная энергия Гиббса	
	<b>1</b> ( <i>Е</i> - <b>27-</b> тион)	-1793.60945546 <mark>-1793.61918297</mark> -1793.62337071	-1793.260992 <mark>-1793.270628</mark> -1793.275880	-1793.338548 <mark>-1793.349743</mark> -1793.350876	
	<b>2</b> ( <i>Z</i> - <b>27-</b> тион)	-1793.58403086 <mark>-1793.59858823</mark> -1793.60204111	-1793.241416 <mark>-1793.251004</mark> -1793.254566	-1793.318405 <mark>-1793.325363</mark> -1793.329174	
	<b>3</b> ( <b>27</b> -тиазолин)	-1793.57393839 <mark>-1793.60444995</mark> -1793.60853650	-1793.245937 <mark>-1793.256534</mark> -1793.260764	-1793.322607 <mark>-1793.330285</mark> -1793.334927	
CI N=N S R	4	-1793.58203500 <mark>-1793.59130534</mark> -1793.59532513	-1793.234274 <mark>-1793.244686</mark> -1793.248776	-1793.311044 <mark>-1793.319661</mark> -1793.323743	
CI N=N S'''R	5	-1793.57229041 <mark>-1793.58980556</mark> -1793.59396539	-1793.232575 <mark>-1793.242236</mark> -1793.247367	-1793.309426 <mark>-1793.320118</mark> -1793.321471	
	6	-1793.58965561 <mark>-1793.60044109</mark> -1793.60496733	-1793.240875 <mark>-1793.252846</mark> -1793.257431	1793.317794 <mark>1793.327151</mark> 1793.332122	
	<b>7</b> ( <i>E,Z-</i> <b>27</b> -тиол)	1793.58330869 <mark>1793.60465915</mark> 1793.60830740	-1793.238379 <mark>-1793.259463</mark> -1793.264239	-1793.317652 <mark>-1793.338819</mark> -1793.340022	
CI N-N-SH R	<b>8</b> ( <i>E,E-</i> <b>27</b> -тиол)	-1793.58704466 <mark>-1793.59592853</mark> -1793.59977720	-1793.241716 <mark>-1793.251828</mark> -1793.255770	-1793.319949 <mark>-1793.327991</mark> -1793.331958	
	<b>9</b> ( <i>Z,Z-</i> <b>27</b> -тиол)	-1793.57705878 <mark>-1793.58528977</mark> -1793.58907838	-1793.231956 <mark>-1793.241352</mark> -1793.245313	-1793.311246 <mark>-1793.317210</mark> -1793.322677	
	<b>10</b> ( <i>Z,E-</i> <b>27</b> -тиол)	-1793.56896553 <mark>-1793.57788401</mark> -1793.58174375	-1793.223905 <mark>-1793.233885</mark> -1793.237845	-1793.302824 <mark>-1793.309584</mark> -1793.314048	
	<b>9а<sup>с,d</sup></b> <i>(Z,Z</i> - <b>27</b> -тиол)	-1793.62764568 <mark>-1793.63767130</mark> -1793.64179891	-1793.288216 <mark>-1793.299436</mark> -1793.303707	-1793.360026 <mark>-1793.367963</mark> -1793.372526	
	<b>9s</b> <sup>с,d</sup> (Z,Z- <b>27</b> -тиол)	-1793.62643977 <mark>-1793.63627065</mark> -1793.64033805	-1793.286075 <mark>-1793.297124</mark> -1793.301334	-1793.360171 <mark>-1793.368902</mark> -1793.374184	
	<b>10a</b> <sup>с,d</sup> <i>(Z,E</i> -27-тиол)	-1793.61787681 <mark>-1793.62804407</mark> -1793.63232492	-1793.278621 <mark>-1793.289102</mark> -1793.294332	-1793.351273 <mark>-1793.363300</mark> -1793.363060	
	<b>10s</b> <sup>с,d</sup> <i>(Z,E</i> - <b>27</b> -тиол)	-1793.61157176 <mark>-1793.62139471</mark> -1793.62558468	-1793.272312 <mark>-1793.282361</mark> -1793.286602	-1793.340738 <mark>-1793.351147</mark> -1793.355451	

	I	-1793.62953183 <mark>-1793.63954920</mark> -1793.64391994	-1793.285913 <mark>-1793.296092</mark> -1793.301492	-1793.359557 <mark>-1793.370607</mark> -1793.372434			
	ľ	-1793.62953185 <mark>-1793.63967148</mark> -1793.64416954	-1793.285913 <mark>-1793.296252</mark> -1793.300878	-1793.359559 <mark>-1793.369725</mark> -1793.374513			
CI <sup>R</sup> SH N	<b>I</b> "	-1793.62726621 <mark>-1793.63053632</mark> -1793.63443572	-1793.278221 <mark>-1793.287547</mark> -1793.291567	-1793.353310 <mark>-1793.361777</mark> -1793.365744			
	<b>I</b> ,	-1793.62143379 <mark>-1793.63053633</mark> -1793.63443575	-1793.278221 <mark>-1793.287551</mark> -1793.291567	-1793.353326 <mark>-1793.361817</mark> -1793.365742			
	F	-1793.62652368 <mark>-1793.63964836</mark> -1793.64552987	-1793.280184 <mark>-1793.293375</mark> -1793.299329	-1793.354505 <mark>-1793.367269</mark> -1793.373489			
	F'	-1793.63205701 <mark>-1793.64348398</mark> -1793.64865544	-1793.285477 <mark>-1793.297088</mark> -1793.302363	1793.359762 <mark>1793.371630</mark> 1793.377113			
	F"	-1793.64383405 <mark>-1793.65521358</mark> -1793.66026058	-1793.297403 <mark>-1793.309823</mark> -1793.314982	-1793.370834 <mark>-1793.380438</mark> -1793.385951			
	F""	-1793.64191152 <mark>-1793.64914371</mark> -1793.65381831	-1793.291922 <mark>-1793.303860</mark> -1793.308584	-1793.365701 <mark>-1793.375353</mark> -1793.380289			
S N N	G	-1332.83216668 <mark>-1332.84278675</mark> -1332.84735784	-1332.501306 <mark>-1332.512115</mark> -1332.516786	-1332.571953 <mark>-1332.582804</mark> -1332.587585			
S N N N	н	-1332.81718623 <mark>-1332.82710749</mark> -1332.83163728	-1332.486080 <mark>-1332.496260</mark> -1332.500958	-1332.555521 <mark>-1332.566316</mark> -1332.571244			
S., R N N N	H'	-1332.81648299 <mark>-1332.82631539</mark> -1332.83062906	-1332.485356 <mark>-1332.496332</mark> -1332.500758	-1332.555044 <mark>-1332.563406</mark> -1332.568222			
R N-N	24g	-934.690160618 <mark>-934.699804736</mark> -934.703920737	-934.361334 <mark>-934.371173</mark> -934.375396	-934.427914 <mark>-934.438160</mark> -934.442726			
<sup>a)</sup> R = CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe-4. <sup>b)</sup> Нумерация соединений в скобках соответствует нумерации в тексте диссертацииt. <sup>c)</sup> Конформеры 9 ( <i>Z</i> , <i>Z</i> -27-тиол) и 10 ( <i>Z</i> , <i>E</i> -27-тиол). Структуры представлены ниже (Рисунок S9). <sup>d)</sup> посчитано на уровне B3LYP/6-31+G(d,p)//PM6, поскольку B3LYP имеет ограничения для полиеновых систем. солержащих							

электронодонорные и электроноакцепторные группы (как в соединениях 9 и 10).<sup>1</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> (a) Matsuda, S. P. T.; Wilson, W. K.; Xiong, Q. Mechanistic Insights into Triterpene Synthesis from Quantum Mechanical Calculations. Detection of Systematic Errors in B3LYP Cyclization Energies. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 530-543. (b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Assessment of Density Functionals for  $\pi$  Systems: Energy Differences between Cumulenes and Poly-ynes; Proton Affinities, Bond Length Alternation, and Torsional Potentials of Conjugated Polyenes; and Proton Affinities of Conjugated Shiff Bases. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10478-10486.



Таблица S2. Расчеты для переходных состояний, энергии активации и свободные энергии, посчитанные на уровне B3LYP/6-31+G(d,p) в газовой фазе (без выделения), DMSO (выделены желтым).<sup>а</sup>

Переходное состояние	Полная энергия	Энтальпия	Свободная энергия Гиббса	Реакция	Ea	∆ <b>G</b> ‡
TSS1	-1793.57724793 <mark>-1793.278787</mark>	-1793.237586 <mark>-1793.258224</mark>	-1793.308162 <mark>-1793.325689</mark>	10s <b>→</b> I"	21.40 <mark>18.00</mark>	20.44 <mark>18.67</mark>
TSS2	-1793.58286863 <mark>-1793.284428</mark>	-1793.243148 <mark>-1793.263859</mark>	-1793.313802 <mark>-1793.331459</mark>	10a <del>→</del> 6	22.21 <mark>19.08</mark>	23.51 <mark>19.82</mark>
TSS3	-1793.269830 <mark>-1793.283262</mark>	-1793.248504 <mark>-1793.261849</mark>	-1793.318133 <mark>-1793.332018</mark>	9s <b>→</b> 3	24.03 <mark>24.72</mark>	26.37 <mark>26.45</mark>
TSS4	-1793.272782 <mark>-1793.286248</mark>	-1793.251399 <mark>-1793.264783</mark>	-1793.321289 <mark>-1793.335228</mark>	9a <b>→</b> 4	23.00 <mark>23.77</mark>	24.30 <mark>23.40</mark>

TSS1









TSS4



<sup>а)</sup> Полные энергии и термохимические данные приведены в хартри, энергии активации и свободные энергии в ккал/моль<sup>-1</sup>. <sup>b)</sup> TSS1 соответствует TS2 в тексте.

Таблица S3. Декартовы координаты соединений и интермедиатов стадии электроциклизации.

#### **Compound 1a**

C -4.26488635 2.70876562 -1.07436900 C -3.62973424 3.00580913 0.28975106 C -2.87490614 1.78019546 0.82456752 C -3.69478241 0.52287129 0.71689528 C -4.75152494 0.45288754 -0.10743236 C -5.26590486 1.54520874 -0.98066283 C -3.29352862 -0.62856933 1.55178313 N -2.13717923 -1.20467234 1.64253475 N -0.99445450 -0.74203403 1.09779076 C -0.44175055 -1.23905560 0.04666771 CI -5.67250631 -1.01757184 -0.20395531 C 0.92709272 -0.78073120 -0.41635165 O 1.14093287 -0.58019777 -1.59497269 N 1.87132261 -0.66525627 0.60297559 C 3.24305679 -0.27767044 0.42248142 C 4.02733907 -0.12023733 1.58998272 C 5.36193017 0.24093285 1.48409171 C 5.91623646 0.44737348 0.20172630 C 5.15183622 0.29618854 -0.95937370 C 3.80761290 -0.06873503 -0.84458833 S -1.06683029 -2.40010247 -1.12322453 O 7.24812739 0.80197862 0.25233745 C 7.93017246 1.03338626 -1.00334452 H -4.77341843 3.60942604 -1.46576568 H -3.47250856 2.45905038 -1.80864135 H -4.41236396 3.30999692 1.01192435 H -2.93709551 3.86490147 0.20776647 H -2.57049493 1.94976432 1.87768795 H -1.92731401 1.64024155 0.25772490 H -6.23908174 1.90318386 -0.57716897 H -5.49055808 1.15824432 -1.99835809 H -4.09770105 -1.06628464 2.17704702 H 1.57212736 -0.81320939 1.57261371 H 3.59124484 -0.28110647 2.57539315 H 5.98974003 0.36838052 2.36422647 H 5.57743682 0.45501912 -1.94589692 H 3.20117687 -0.18858608 -1.75087630 H -2.04275180 -2.95227390 -0.36563273 H 8.94279943 1.28790785 -0.66377137

H 7.93747151 0.12106202 -1.60660743 H 7.47332660 1.87241471 -1.53580527

## TSS4

C -1.77327600 2.57411600 -1.87006900 C -0.90373100 2.73982900 -0.61971500 C -1.72605800 2.56926600 0.66574900 C -2.65805600 1.38653700 0.60159400 C -2.99521800 0.81555900 -0.56770900 C -2.43474500 1.18694500 -1.90224700 C -3.02914800 0.81840300 1.91611700 N -2.86170100 -0.43927600 2.22020100 N -2.58539300 -1.34901700 1.26757800 C -1.53636200 -1.46095600 0.52772900 CI -4.32834600 -0.29234400 -0.67401200 C -0.19861300 -0.75617700 0.60693200 O -0.08179200 0.32762100 1.15289600 N 0.89033800 -1.44259200 0.06770200 C 2.23569900 -0.93139900 0.01805900 C 3.15472900 -1.63375400 -0.79902800 C 4.47044400 -1.20744000 -0.88817900 C 4.87234900 -0.06725500 -0.15694000 C 3.97537300 0.63600300 0.65228800 C 2.65055200 0.19711500 0.73901800 S -1.59454800 -2.78590900 -0.64764100 O 6.20307300 0.23886400 -0.34534400 C 6.73869200 1.37989800 0.36679900 H -1.16464000 2.71942100 -2.78197800 H -2.55489600 3.35869600 -1.89156300 H -0.08498900 1.98886600 -0.62397300 H-0.41196400 3.72973600 -0.62255400 H -1.02635600 2.45089000 1.52410400 H -2.32959000 3.47840800 0.86497300 H -1.69307000 0.41218900 -2.19949500 H -3.21650800 1.16555800 -2.69058900 H -3.40002000 1.49708600 2.69533700 H 0.78182900 -2.38245700 -0.32718200 H 2.83561400 -2.51046200 -1.36239800 H 5.19884400 -1.72879800 -1.50705500 H 4.28357700 1.51172400 1.21567100

H 1.94291500 0.74327400 1.37396900 H -2.88136700 -3.18137200 -0.47460700 H 7.78643100 1.37607600 0.03802200 H 6.66714900 1.22280900 1.44684500 H 6.23294900 2.29693500 0.05173100

#### Compound 4

C 3.63619725 -2.42118721 0.46540642 C 4.65818854 -1.89920747 -0.55757073 C 4.93467057 -0.39621949 -0.42633543 C 3.68243914 0.41683003 -0.49821575 C 2.40958590 -0.25449326 -0.00946036 C 2.69895765 -1.33993652 1.02183219 C 3.63599989 1.68402079 -0.96124921 N 2.41124541 2.43637363 -0.94467860 N 1.40196078 2.04995291 -0.36005850 C 1.33895597 0.77884767 0.41247284 CI 1.70622193 -1.06445663 -1.48087145 C -0.07304055 0.14373597 0.42975310 O -0.22293162 -0.97179605 0.89193743 N -1.11021657 0.93768973 -0.04910398 C -2.49396077 0.54971483 -0.09676862 C -3.39542970 1.47012572 -0.68342540 C -4.74720930 1.16902470 -0.75096381 C -5.20138968 -0.06241596 -0.23000077 C -4.32143710 -0.98134209 0.34947782 C -2.96016935 -0.67023485 0.41437263 S 1.63689471 1.28741497 2.14022421 O -6.56492972 -0.22310963 -0.36546010 C -7.14808236 -1.45388697 0.12450705 H 3.02903599 - 3.21867857 - 0.01187083 H 4.15982978 -2.90707349 1.31110521 H 4.29387815 -2.11266842 -1.58446229 H 5.60756039 -2.45888664 -0.45568914 H 5.65979167 -0.07947717 -1.20484723 H 5.43163906 -0.18759619 0.54926126 H 1.73818361 -1.80820537 1.35178834 H 3.14887571 -0.89311127 1.93268975 H 4.48374757 2.23548756 -1.36966608 H -0.89405204 1.85161424 -0.46705256 H -3.03558109 2.41687875 -1.08559786 H -5.46316104 1.85748829 -1.19625093

H -4.66963613 -1.92942064 0.74838491 H -2.26317209 -1.38785702 0.86468840 H 0.98007028 2.47227974 2.11800342 H -8.21003976 -1.30799657 -0.11282858 H -6.73992562 -2.31124231 -0.41832584 H -6.99682551 -1.54353528 1.20397461

#### Compound 1s

C 4.67918390 2.79117027 -0.62291857 C 3.25178966 2.82221852 -0.06194545 C 3.09802893 1.86255560 1.12766344 C 3.69660817 0.51333121 0.83927910 C 4.58221172 0.33962652 -0.15258668 C 5.05582626 1.38048739 -1.10636697 C 3.29194525 -0.61399449 1.70749409 N 2.12856682 -1.17407449 1.80016819 N 0.99567674 -0.72188654 1.23332754 C 0.53212045 -1.09247660 0.09090215 CI 5.24290449 -1.24364109 -0.43715457 C -0.84578166 -0.66540906 -0.37865315 O -1.04008471 -0.41709214 -1.55191489 N -1.81811768 -0.63450242 0.61968500 C -3.19762960 -0.28477521 0.42240714 C -4.01615739 -0.21746197 1.57508628 C -5.35958772 0.10324022 1.45261365 C -5.88851678 0.35965117 0.16851836 C -5.09038247 0.29750675 -0.97792004 C -3.73733051 -0.02708748 -0.84648874 S 1.27215083 -2.04187896 -1.19587438 O -7.23300292 0.66549260 0.20200341 C -7.89118972 0.94061979 -1.05757064 H 4.77667435 3.50985093 -1.45834482 H 5.39531983 3.12272818 0.15433767 H 2.53004116 2.54643642 -0.85753161 H 2.98588971 3.85010844 0.24831312 H 2.02327941 1.76042887 1.38955015 H 3.59018329 2.28552782 2.02935760 H 4.60701763 1.18308140 -2.10653260 H 6.15437194 1.30916165 -1.25454067 H 4.09282612 -1.03713222 2.34360719 H -1.53818933 -0.82131041 1.58896294 H -3.59941576 -0.41658348 2.56195100

H -6.01341584 0.16144347 2.32103098 H -5.49644693 0.49472818 -1.96572996 H -3.10452638 -0.07717449 -1.74124713 H 2.41019593 -2.41476631 -0.56457033 H -8.92041116 1.14176635 -0.73239874 H -7.45126361 1.82216478 -1.53246898 H -7.85093071 0.06232685 -1.70818480

#### TSS3

C 1.78636000 2.51910300 -1.90310000 C 0.92887100 2.74060500 -0.65314300 C 1.75209500 2.58139700 0.63332000 C 2.66485300 1.38283800 0.59317200 C 2.98466519 0.77559820 -0.56380827 C 2.41103500 1.11453200 -1.90083400 C 3.03138900 0.83658400 1.91827300 N 2.85237700 -0.41623800 2.23895200 N 2.57649000 -1.33087500 1.28977100 C 1.53900381 -1.42804920 0.53059527 CI 4.32784819 -0.32260780 -0.65665627 C 0.20036281 -0.72235620 0.59970927 O 0.08183081 0.37379380 1.11938727 N -0.88919819 -1.42825820 0.08717327 C -2.23727119 -0.92468120 0.03290927 C -3.15849019 -1.65346920 -0.75816273 C -4.47673119 -1.23566620 -0.85003573 C -4.87901719 -0.07748620 -0.14782973 C -3.97991019 0.65185380 0.63552527 C -2.65250519 0.22142780 0.72528927 S 1.59647481 -2.75227020 -0.64629773 O -6.21237619 0.21733180 -0.33547973 C -6.74841819 1.37548380 0.34815327 H 1.17619400 2.65564800 -2.81532900 H 2.58815800 3.28189100 -1.95000200 H 0.09036800 2.01175700 -0.63438100 H 0.46366100 3.74290900 -0.67951600 H 1.05285400 2.49414400 1.49555100 H 2.37266000 3.48360600 0.81160400 H 1.64437600 0.35055100 -2.15999600 H 3.17748600 1.04684100 -2.70136000 H 3.40406500 1.52419700 2.68811800 H -0.77920019 -2.37894220 -0.28087173 H -2.83906219 -2.54394820 -1.29932973 H -5.20684719 -1.77716220 -1.44929573 H -4.28838819 1.54144080 1.17659427 H -1.94324519 0.78804680 1.34014327 H 2.88061981 -3.15387920 -0.46693673 H -7.79829419 1.35790880 0.02671827 H -6.66897419 1.24894280 1.43165127 H -6.24895919 2.28555380 0.00417927

#### Compound 3

C -3.79982618 -2.32645996 0.38934904 C -5.07421416 -1.53031510 0.09031482 C -4.80918797 -0.44737514 -0.96339530 C -3.62616453 0.41160025 -0.64359215 C -2.39178251 -0.27562656 -0.08309890 C -2.70069872 -1.39564580 0.90837148 C -3.58570272 1.72677540 -0.94977748 N -2.39031752 2.50244948 -0.77764134 N -1.39142038 2.06925248 -0.20837141 C -1.33153725 0.72948332 0.43212680 CI -1.63398912 -1.04444839 -1.55755721 C 0.08321991 0.09812347 0.41437528 O 0.23016405 -1.04963209 0.78999118 N 1.12236392 0.92836105 0.00671144 C 2.50770609 0.54828685 -0.05644530 C 3.41466062 1.51913347 -0.54504190 C 4.76773776 1.22631978 -0.62297634 C 5.21766224 -0.04721243 -0.21099044 C 4.33226144 -1.01579168 0.27122712 C 2.96974980 -0.71289423 0.34715072 S -1.62581304 1.10446514 2.19798806 O 6.58304552 -0.19402590 -0.34364913 C 7.16241576 -1.46365333 0.04019794 H-4.00567280-3.11322685 1.14074299 H -3.45600792 -2.86285933 -0.51830128 H -5.45938674 -1.06556178 1.01946110 H -5.87397362 -2.20767689 -0.26586722 H -5.72117834 0.16844141 -1.10525075 H -4.61665307 -0.93107779 -1.95181323 H -3.02036033 -0.98169845 1.88862527 H -1.76459669 -1.97180073 1.11611636 H -4.41763383 2.29610671 -1.36812488

H 0.90886566 1.87427617 -0.33355516 H 3.05823848 2.49856738 -0.86312869 H 5.48790616 1.95311207 -0.99441734 H 4.67725116 -1.99602325 0.58647856 H 2.26853071 -1.46897071 0.72178074 H -0.96991496 2.28838748 2.26303726 H 8.22697613 -1.29600699 -0.16948443 H 6.99782343 -1.65082776 1.10511816 H 6.76275417 -2.26864714 -0.58315362

## **Compound 2a**

C 0.0000000 0.0000000 0.0000000 C 0.0000000 0.0000000 1.53365343 C 1.43464009 0.0000000 2.08075833 C 2.29214040 -1.04166833 1.41304278 C 1.94015986 -1.56819630 0.22897411 C 0.71509080 -1.24258741 -0.55534916 C 3.52634008 -1.46304178 2.10695524 N 4.45211529 -0.73312809 2.64269546 N 4.39275710 0.60032122 2.83449216 C 4.99487288 1.47806233 2.10960102 CI 2.94680143 -2.76935538 -0.51943760 C 5.68046203 1.37721865 0.76261695 O 5.30075914 2.01909283 -0.19468072 N 6.77069328 0.50624289 0.76431940 C 7.61541644 0.22848271 -0.36471809 C 8.63607263 -0.73527618 -0.18470233 C 9.48981034 -1.04363658 -1.23291011 C 9.32118330 -0.38447190 -2.47042294 C 8.31605049 0.56855368 -2.66151796 C 7.45972726 0.87442369 -1.60001015 S 5.03156648 3.14476576 2.66952708 O 10.23949327 -0.79170225 -3.41565983 C 10.16744695 -0.18462125 -4.72773140 H -1.03588342 0.03931679 -0.38490204 H 0.50233740 0.91540472 -0.37323568 H -0.54701339 -0.88572213 1.91142333 H -0.54585186 0.88381320 1.91446485 H 1.42428448 -0.15894162 3.17851047 H 1.89817238 0.99992946 1.92546901 H 0.03241222 -2.12105843 -0.53993508 H 0.97006989 -1.08315967 -1.62585048

H 3.68936771 -2.55850021 2.16839157 H 6.99334292 -0.00819030 1.62271492 H 8.75778877 -1.24007507 0.77318554 H 10.28390681 -1.78018094 -1.12381642 H 8.18540834 1.07521770 -3.61317446 H 6.66808149 1.62009680 -1.74246738 H 4.51734835 2.96163205 3.90819479 H 10.99265430 -0.68526831 -5.25103604 H 9.20810727 -0.41295586 -5.20077434 H 10.34375286 0.89262716 -4.65910353

#### TSS2

C 3.10049200 2.66493400 1.27310600 C 3.74486400 2.49371800 -0.10541900 C 4.57031000 1.20172500 -0.16284300 C 3.77864500 0.01253000 0.32176200 C 2.74396600 0.16269200 1.17097100 C 2.18567700 1.48009600 1.61556300 C 4.16241600 -1.26753700 -0.30677300 N 3.30886600 -2.09177800 -0.85011500 N 1.99700200 -1.97673400 -0.62963200 C 1.20320400 -1.02536500 -0.96674900 CI 2.03279800 -1.16427700 2.00723400 C -0.25506800 -1.14279900 -0.55420800 O -0.67197600 -2.09862600 0.06648300 N -1.05728000 -0.04657900 -0.89513800 C -2.45272400 0.07495500 -0.56836700 C -3.14280100 1.17941500 -1.12380500 C -4.48432500 1.37819200 -0.83383600 C -5.14386300 0.46353600 0.01551900 C -4.47623400 -0.63386100 0.56755300 C -3.12390300 -0.82619500 0.27158800 S 1.59437700 0.25545900 -2.14951400 O -6.46985600 0.78833500 0.21575000 C -7.25760100 -0.09201900 1.05218100 H 2.52386500 3.60858100 1.31541400 H 3.89131500 2.75783700 2.04491300 H 2.95057900 2.45929400 -0.89039400 H 4.37939600 3.36620300 -0.34856400 H 4.94605900 1.03770500 -1.19368800 H 5.47601500 1.29766100 0.47567500 H 1.18226000 1.61220900 1.15268000

H 1.99199900 1.47366900 2.71188100 H 5.23167600 -1.51009900 -0.37995700 H -0.69478100 0.69764700 -1.50084200 H -2.62875600 1.87734400 -1.78343400 H -5.03873000 2.21847300 -1.24744500 H -4.98340100 -1.34059500 1.21798900 H -2.59743100 -1.68941600 0.69806800 H 2.18112100 1.19063200 -1.34275300 H -8.24139800 0.39446500 1.02457500 H -6.85736600 -0.10911100 2.06983000 H -7.30381100 -1.09327700 0.61416800

#### **Compound 6**

C -2.54500620 2.43010218 -1.17365109 C -3.70924128 2.76084721 -0.23930502 C -3.47979027 2.12931016 1.13818509 C -2.86682022 0.76698306 1.09318208 C -2.61051320 0.06383300 -0.23825902 C -2.53037819 0.93189307 -1.49446412 C -2.58255720 0.09249701 2.23317517 N -2.01593515 -1.22856810 2.20289317 N -1.49675612 -1.69362313 1.19085009 C -1.40754911 -0.90658807 -0.08044701 CI -4.11969131 -0.97484507 -0.37888303 C -0.03671300 -0.17225501 -0.11452201 O 0.04084800 1.03409708 -0.25806602 N 1.05970008 -1.01135408 0.03841400 C 2.43405518 -0.58807005 0.04614700 C 3.40966626 -1.59274612 0.25706002 C 4.75477136 -1.25973810 0.27156602 C 5.12935739 0.08835001 0.07431701 C 4.17647932 1.08955909 -0.13407001 C 2.82122022 0.74529806 -0.14751901 S -1.28071310 -2.11663016 -1.42490611 O 6.49569751 0.26778602 0.11415701 C 7.00376651 1.61030712 -0.07333901 H -2.61643920 3.01347823 -2.11017816 H -1.57588112 2.71544621 -0.70656506 H -4.66104735 2.39346718 -0.67298805 H -3.82426229 3.85623429 -0.13539901 H -4.44228234 2.08519116 1.69498013 H -2.81779222 2.79361621 1.74102613

H -3.36069526 0.69633706 -2.19460517 H -1.60921512 0.69959905 -2.07324716 H -2.76667621 0.46731004 3.24079025 H 0.90631107 -2.01962115 0.18227701 H 3.11075224 -2.63006720 0.40916903 H 5.52690340 -2.01055615 0.43146603 H 4.46348634 2.12587216 -0.28507102 H 2.06890916 1.52625112 -0.30923702 H -2.22902417 -2.99576323 -1.01953908 H 8.08738462 1.45184711 0.00677800 H 6.73523049 1.98396115 -1.06551508 H 6.64459349 2.26809717 0.72320506

#### Compound 2s

C 0.0000000 0.0000000 0.0000000 C 0.0000000 0.0000000 1.53336170 C 1.43255049 0.0000000 2.08703875 C 2.30645986 -1.01776582 1.39902614 C 1.96197855 -1.54442614 0.21490127 C 0.71763601 -1.24239583 -0.55068550 C 3.55531390 -1.34420034 2.11944522 N 3.97964908 -2.49014612 2.54988244 N 3.24301272 - 3.62480054 2.54075287 C 3.50831412 -4.64159814 1.79922460 CI 2.98104961 -2.71343458 -0.56087225 C 4.45411384 -4.82995617 0.62907069 O 4.06506905 -5.40517652 -0.37481890 N 5.74821412 -4.36413737 0.82922485 C 6.81812510 -4.44144953 -0.12800371 C 6.65317682 -5.00797166 -1.40043586 C 7.73133677 -5.05732988 -2.28846882 C 8.96550034 -4.53600204 -1.88803956 C 9.14672001 -3.96233953 -0.61023454 C 8.07243528 - 3.91714376 0.26521549 S 2.58944552 -6.11606320 2.12672206 O 10.11667266 -4.51024130 -2.64692350 C 10.05798871 -5.07869052 -3.97696439 H -1.03716726 0.03320678 -0.38321507 H 0.49678174 0.91582116 -0.37611782 H -0.54324804 -0.89089510 1.90807019 H -0.55116773 0.87902335 1.91629277 H 1.40805229 -0.20133580 3.17876516

H 1.88769472 1.00563151 1.96701536 H 0.04628754 -2.12985356 -0.50238578 H 0.94481057 -1.10262375 -1.62931722 H 4.20871439 -0.47755226 2.33463264 H 5.97612818 -3.89459526 1.71320537 H 5.68135550 -5.41519440 -1.70635218 H 7.59153965 -5.49878945 -3.27082538 H 10.12337153 -3.56780672 -0.33549254 H 8.20317266 -3.47754300 1.25369496 H 2.61961550 -6.61385107 0.86139529 H 11.08599889 -4.92535915 -4.33081335 H 9.81673523 -6.14426990 -3.92538973 H 9.34451844 -4.52699268 -4.59564313

#### TSS1

C -2.89080600 2.71627600 1.19705400 C -3.66296700 2.52020300 -0.11043900 C -4.51865800 1.24842400 -0.05158300 C -3.71825400 0.05355900 0.40467700 C -2.60863800 0.20159700 1.15546900 C -1.97788200 1.51832100 1.49531000 C -4.18398600 -1.23143800 -0.15552700 N -3.38967700 -2.09274800 -0.73338000 N -2.06606800 -1.99836700 -0.58048600 C -1.27329400 -1.05951500 -0.95423500 CI -1.87794300 -1.10553100 2.00746600 C 0.19038600 -1.17770500 -0.55958600 O 0.61543000 -2.13374400 0.05456100 N 0.98385100 -0.07438400 -0.89983600 C 2.38095900 0.05209600 -0.58177100 C 3.06988200 1.14579100 -1.15917500 C 4.41190800 1.35002700 -0.87516300 C 5.07300500 0.45129300 -0.01018100 C 4.40646000 -0.63583800 0.56323700 C 3.05362700 -0.83354200 0.27342100 S -1.66362600 0.17813600 -2.18217800 O 6.39920800 0.77987700 0.18181000 C 7.18893200 -0.08554600 1.03189100 H -2.28985700 3.64468700 1.15528500 H -3.60511300 2.85487000 2.03399100 H -2.94538000 2.44294900 -0.96369000 H -4.29754200 3.40081100 -0.32249200

H -4.98727600 1.06179500 -1.03965000 H -5.36263800 1.38824800 0.65962400 H -1.01938000 1.60484100 0.93639700 H -1.68065400 1.54644400 2.56800400 H -5.26151600 -1.44370200 -0.15030400 H 0.61692000 0.66339400 -1.51041600 H 2.55484500 1.83087900 -1.83133400 H 4.96560400 2.18238600 -1.30543100 H 4.91500300 -1.33058000 1.22543600 H 2.52792100 -1.68897300 0.71607300 H -2.24370500 1.14980500 -1.41454000 H 8.17263500 0.40041600 0.99338900 H 6.79104700 -0.08461500 2.05059700 H 7.23423100 -1.09439700 0.61154500

#### **Compound 5**

C 3.59560127 2.02866915 -1.41100611 C 3.47580526 2.86929422 -0.13608101 C 3.69428128 2.00345115 1.11020908 C 2.88593122 0.74610506 1.11948008 C 2.57861520 0.05185200 -0.20422202 C 2.50644719 0.95332107 -1.42941911 C 2.54229019 0.12364601 2.27081517 N 1.91568115 -1.17053709 2.25881917 N 1.40550311 -1.64619713 1.24754210 C 1.35307711 -0.88734507 -0.04325400 CI 4.06434631 -1.00672808 -0.40989903 C -0.01660000 -0.14939401 -0.09684101 O -0.09204901 1.05778808 -0.24276602 N -1.11722809 -0.98306908 0.04816900 C -2.49005819 -0.55384004 0.04041200 C -3.47214426 -1.55823912 0.22047102 C -4.81618737 -1.22076309 0.21962802 C -5.18323439 0.13158101 0.03769600 C -4.22389532 1.13249609 -0.14031101 C -2.86972422 0.78375506 -0.13814301 S 1.21932309 -2.11939616 -1.36704510 O -6.54932052 0.31526302 0.05921400 C -7.04993755 1.66249813 -0.11436901 H 3.49812427 2.67274820 -2.30602318 H 4.59996935 1.56468212 -1.47788512 H 2.47507219 3.34631925 -0.09105601

H 4.20982532 3.69691228 -0.14914801 H 3.49126327 2.60506820 2.02145715 H 4.77050537 1.71307813 1.17577509 H 1.50694812 1.45461711 -1.46903011 H 2.57257420 0.34866203 -2.35789618 H 2.73621921 0.50886104 3.27250025 H -0.97017607 -1.99135715 0.19958802 H -3.17909324 -2.59893620 0.36057603 H -5.59316444 -1.97123315 0.35589803 H -4.50501135 2.17211117 -0.27947502 H -2.11259616 1.56484912 -0.27589902 H 2.13899516 -3.01381223 -0.93057607 H -8.13517864 1.50669012 -0.05339800 H -6.70078349 2.30609418 0.69808105 H -6.76489850 2.05105315 -1.09616809

## Compound 7

C 5.62330061 0.02336647 -0.78396049 C 5.86893500 0.10767878 0.72562929 C 4.72259889 0.79049363 1.48945180 C 3.36153330 0.72189905 0.76019084 C 3.26793874 -0.58136140 -0.03954858 C 4.31871691 -0.71552228 -1.13297379 C 3.18170441 1.90704093 -0.16515973 N 2.07954268 2.30164267 -0.72321475 N 0.86792179 1.74447634 -0.54571916 C 0.59459410 0.48428778 -0.58840545 S 1.61754704 -0.93804965 -0.78294367 C -0.83517837 -0.03311457 -0.60509510 N -1.79116419 0.82802510 -0.07670584 O -1.05367203 -1.14708273 -1.04196485 C -3.19616091 0.54107743 0.02306376 C -4.03448859 1.58388916 0.48421380 C -5.39733769 1.36761501 0.61927150 C -5.92618399 0.10029315 0.28880683 C -5.10871888 -0.93722143 -0.17031016 C -3.73580010 -0.71194003 -0.30298390 CI 3.46066611 -1.93885082 1.13658931 H 2.55395607 0.74158936 1.54243357 O -7.29097847 0.03279714 0.47286514 C -7.95046324 -1.21776936 0.16129785 H 6.47557586 -0.49038292 -1.27096928

H 5.60231122 1.04216558 -1.21796257 H 6.02469700 -0.91524668 1.12777400 H 6.81586107 0.64766565 0.91874414 H 4.61907625 0.31089689 2.48506979 H 4.97788536 1.84714162 1.69784606 H 4.53510738 -1.78678331 -1.33617774 H 3.93140850 -0.31969488 -2.09794896 H 4.08257159 2.50841321 -0.37389649 H -1.50612168 1.77366307 0.20477768 H-3.61799626 2.55939921 0.73393778 H -6.06684407 2.15034398 0.97172239 H -5.51492860 -1.91147725 -0.42633150 H -3.08835989 -1.52035325 -0.66517746 H -8.99718674 -0.98220846 0.39457664 H -7.83023411 -1.45783709 -0.89900884 H -7.57569478 -2.01703435 0.80701651

#### Compound 8

C 5.62330743 0.02335313 -0.78392817 C 5.86892114 0.10768301 0.72566483 C 4.72257536 0.79050861 1.48946328 C 3.36151906 0.72190500 0.76018426 C 3.26793619 -0.58136448 -0.03954075 C 4.31872694 -0.71553649 -1.13295255 C 3.18170399 1.90703535 -0.16518258 N 2.07954753 2.30163366 -0.72325207 N 0.86792513 1.74447009 -0.54575922 C 0.59459730 0.48428062 -0.58843369 S 1.61755430 -0.93805290 -0.78296056 C -0.83517671 -0.03311574 -0.60512493 N -1.79115604 0.82801854 -0.07671251 O -1.05367780 -1.14707582 -1.04200972 C -3.19615238 0.54107337 0.02306220 C -4.03447323 1.58387974 0.48424005 C -5.39732086 1.36760842 0.61930513 C -5.92617574 0.10029445 0.28882031 C -5.10871901 -0.93721324 -0.17032398 C -3.73579971 -0.71193458 -0.30300566 CI 3.46064441 -1.93884022 1.13661204 H 2.55393152 0.74160412 1.54241522 O -7.29096826 0.03280095 0.47289058 C -7.95046001 -1.21775757 0.16130725

H 6.47558888 -0.49040374 -1.27091839 H 5.60232677 1.04214773 -1.21794198 H 6.02467552 -0.91523856 1.12782305 H 6.81584509 0.64767219 0.91878531 H 4.61903809 0.31092587 2.48508661 H 4.97785858 1.84715961 1.69784737 H 4.53511698 -1.78679998 -1.33614494 H 3.93143019 -0.31971599 -2.09793467 H 4.08257407 2.50840320 -0.37391958 H -1.50610903 1.77365252 0.20477989 H -3.61797369 2.55938302 0.73397852 H -6.06682211 2.15033261 0.97177700 H -5.51493199 -1.91146341 -0.42636129 H -3.08836785 -1.52034377 -0.66522142 H -8.99718123 -0.98219646 0.39459463 H -7.83023808 -1.45780966 -0.89900409 H -7.57569176 -2.01703378 0.80701263

Рисунок S10. ИК спектры растрова гидразона 27 в CHCl<sub>3</sub>, снятые через 5 минут и 26 часов.









Рисунок S12. УФ спектры раствора гидразона 27 и продукта 24g в CHCl<sub>3</sub>.





## Таблица S3. Влияние оснований на протекание реакции<sup>а</sup>



<sup>а)</sup> *Условия реакции*: 2-Хлороциклогексен-1-карбальдегид **23g** (50 мг, 0.34 ммоль), тиогидразид **3b** (60 мг, 0.27 ммоль) и основание (1 экв) в соответствующем растворителе (1.0 мл). <sup>b)</sup> Выход определен методом <sup>1</sup>Н ЯМР с использованием CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> в качестве внутреннего стандарта. <sup>c)</sup> Реакция останавливалась на стадии образования тиогидразона **27**.

Рисунок S14. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>С HMBC ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) спектр 17α,17β-диметил-18-нор-5α-андроста-2,13-диен[3,2-d]3'-[N-(4-метоксифенил)карбамоил]пиридазина (34а).



Рисунок S15. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) спектр 17α,17β-диметил-18-нор-5α-андроста-2,13-диен[3,2-d]3'-[N-(4-метоксифенил)карбамоил]пиридазина (34а).



Рисунок S16. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) спектр 17β-гидрокси-5α-андрост-2-ено[3,2-d]3'-[N-(4-хлоро-фенил)карбамоил]пиридазина (37).



Рисунок S17. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) спектр 17β-гидрокси-5α-андрост-2-ено[3,2-d]3'-[N-(4-хлоро-фенил)карбамоил]пиридазина (37).



Рисунок S18. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) спектр 6'-[N-(4-(трифторометилфенил)карбамоил]-*3β*-ацетокси-андрост-5-ено[16,17-d]пиридазина (40b).

