

ФИО соискателя Кувакин Александр Сергеевич

Название диссертации **Гетероциклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды**

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт

органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

02 декабря 2024 года

Дата приема к защите

11 декабря 2024 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

16 декабря 2024 года

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

На правах рукописи



Кувакин Александр Сергеевич

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СЕМИКАРБАЗИДЫ И ТИОСЕМИКАРБАЗИДЫ

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в лаборатории направленной функционализации органических молекулярных систем (№ 33)

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории направленной функционализации органических молекулярных систем (№ 33) ИОХ РАН
Шуталев Анатолий Дмитриевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории галогенорганических соединений Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук
Рулёв Александр Юрьевич

доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией биологически активных органических соединений Химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова
Белоглазкина Елена Кимовна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева»

Защита диссертации состоится «19» февраля 2025 г. в «11:00» на заседании диссертационного совета 24.1.092.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте ИОХ РАН: <http://zioc.ru>. Автореферат размещён на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан _____ 202__ г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Учёный секретарь

Диссертационного совета

24.1.092.01 ИОХ РАН

Доктор химических наук



Г. А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Полиазагетероциклические соединения являются важнейшими классами гетероциклов. Они представлены огромным разнообразием структур, различающихся числом атомов азота (три или более), наличием других гетероатомов, количеством и размером циклов, их ненасыщенностью и т. д. Различные представители указанных соединений встречаются во многих природных объектах (циклические пептиды, порфирины, пурины, антибиотики, токсины и т. д.), где выполняют важные функции. Кроме того, многие полиазагетероциклы проявляют широкий спектр биологической активности и других практически полезных свойств. Поэтому неудивительно большое внимание исследователей к разработке новых эффективных и общих стратегий получения полиазациклических соединений, к синтезу оригинальных структур, к изысканию путей их практического использования.

Особое место среди структурного разнообразия полиазотсодержащих гетероциклов занимают циклические семикарбазиды и их тиоксопроизводные, в которых семикарбазидный или тиосемикарбазидный фрагмент является составной частью гетероциклической системы (например, 1,2,4-триазолин-3-оны/тионы, 1,2,4-триазин-3-оны/тионы, 1,2,4-триазепин-3-оны/тионы и т. д.). Интерес к этим гетероциклам обусловлен не только их разносторонней реакционной способностью, но и практической значимостью. Так, некоторые их представители были зарегистрированы и одобрены для применения в клинической практике и сельском хозяйстве. Гетероциклы, включающие (тио)семикарбазидный фрагмент, обладают антибактериальными и фунгицидными свойствами, проявляют противоопухолевую, спазмолитическую, антиоксидантную и другие виды биологической активности. Следует отметить, что одним из современных направлений создания лекарственных препаратов на основе пептидов является синтез циклических азапептидов, которые представляют собой полиазамакроциклы с семикарбазидным фрагментом. Таким образом, исследования в области химии циклических (тио)семикарбазидов, создание оригинальных соединений этого класса гетероциклов является весьма актуальными.

За длительную историю изучения циклических (тио)семикарбазидов было предложено множество подходов к их синтезу. Однако, несмотря на значительные успехи в этом направлении, проблема построения некоторых каркасов всё ещё бросает исследователям серьёзный вызов. Так, наиболее доступными и изученными являются пяти- и шестичленные циклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды, что связано с наличием ряда удобных способов их получения. Однако, синтез некоторых из указанных гетероциклов с определёнными заместителями нередко вызывает большие затруднения. Примерами таких соединений могут служить 5-алкиламещённые 1,2,4-триазолидин-3-оны и их производные – 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-оны. В отличие от пяти- и шестичленных циклических (тио)семикарбазидов, их семичленные аналоги известны в значительно меньшей степени и во многом представлены бензо- и другими конденсированными производными. Что касается (тио)семикарбазидсодержащих циклов большего размера, в том числе макроциклических соединений, то они практически неизвестны. Более того, в некоторых работах по их синтезу образование макроциклических (тио)семикарбазидов только анонсируется, а структура полученных соединений подкрепляется лишь ограниченным числом физико-химических методов исследования.

Таким образом, разработка эффективных и общих методов синтеза моноциклических (тио)семикарбазидов, в частности, производных 5-алкиламещённых 1,2,4-триазол-3-она, 1,2,4-триазепин-3-тиона и макроциклических тиосемикарбазидов, а также изучение реакционной

способности полученных гетероциклов являются важными задачами химии гетероциклов. Настоящая работа является развитием исследований нашей научной группы и включает простые и оригинальные подходы к созданию указанных гетероциклических систем, основанные на превращениях легкодоступных соединений, а именно, семикарбазонов альдегидов и β -изотиоцианатокетонов.

Цель работы. Общей целью настоящей диссертационной работы является разработка общих методов получения моноциклических (тио)семикарбазидов с различным размером цикла, в частности, производных 5-алкилзамещённых 1,2,4-триазол-3-она, производных 1,2,4-триазепин-3-тиона, 14-членных бис-тиосемикарбазидов, основанных на превращениях семикарбазонов альдегидов и β -изотиоцианатокетонов. Для достижения поставленной цели решались следующие основные задачи:

1. Разработка общего метода получения ранее неизвестных 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-онов, как незамещённых по третьему положению, так к 3-функционально замещённых, путём присоединения HNCS к соответствующим арилиденацетонам.
2. Исследование реакции полученных β -изотиоцианатокетонов с гидразинами, приводящей к соответствующим 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидам. Изучение кольчато-цепной изомерии N2-незамещённых 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидов и 1-амино-6-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов. Синтез гидразонов и семикарбазонов 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидов.
3. Детальное изучение гетероциклизации полученных тиосемикарбазидов в различных условиях с образованием 6-незамещённых и 6-фенилтиозамещённых тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионов, а также макроциклических бис- и трис-тиосемикарбазонов. Исследование влияния условий реакции на направление циклизаций.
4. Проведение модификаций синтезированных 7- и 14-членных циклических тиосемикарбазонов, включающих реакции по тиоамидной группе и по связи C=N (алкилирование, восстановление, комплексообразование, сужение цикла).
5. Изучение кольчато-цепной изомерии семикарбазоны \rightleftharpoons 1,2,4-триазолидин-3-оны. Создание общего подхода к 1,2,4-триазолидин-3-онам и 2-алкил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-онам, основанного на циклизации 2-алкилзамещённых семикарбазонов. Разработка нового метода синтеза 2-алкилсемикарбазидов.
6. Изучение строения полученных соединений, регио- и стереохимических особенностей проведенных реакций, а также их механизмов, в том числе с использованием квантово-химических вычислений.

Научная новизна. Впервые в результате детального изучения реакции присоединения тиоциановой кислоты к бензилиденацетонам, как к незамещённым по третьему положению, так и к 3-функционально замещённым, разработан метод синтеза ранее неизвестных β -изотиоцианатокетонов.

Показано, что 3-незамещённые и 3-фенилтиозамещённые 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-оны при реакции с гидразином превращаются в 1-амино-6-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы, которые в растворах находятся в равновесии с соответствующими 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидами. Найдено, что указанные изотиоцианаты реагируют с метил- и этилгидразином исключительно региоселективно с образованием 2-алкил-4-(3-оксобутил)-тиосемикарбазидов.

Найдено, что 1-амино-6-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы и полученные из них реакцией с избытком гидразина гидразоны 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидов в присутствии

кислотных промоторов подвергаются димеризации/циклизации или тримеризации/циклизации, в результате чего стереоселективно образуются ранее неизвестные 14-членные циклические бис-тиосемикарбазоны или 21-членные циклические трис-тиосемикарбазоны.

Разработан способ получения 6-незамещённых и 6-фенилтиозамещённых тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионов, основанный на внутримолекулярной циклизации соответствующих 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидов в присутствии кислот или оснований.

Реакцией *S*-алкилирования 14-членных циклических бис-тиосемикарбазонов получены бис-изотиосемикарбазоны. Показано, что макроциклические бис-тиосемикарбазоны и бис-изотиосемикарбазоны могут эффективно хелатировать катионы Ni(II) с образованием нейтральных комплексов. Показано, что циклические бис-изотиосемикарбазоны под действием кислот претерпевают уникальную реакцию двойного сужения макроцикла с образованием производных дипиримидотетразина.

Разработан метод синтеза 6-фенилтио-1,2,4-триазепан-3-тионов, основанный на восстановлении соответствующих тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионов цианоборгидридом натрия в слабокислой среде.

Изучена кислотнo-катализируемая гетероциклизация семикарбазонов альдегидов и кетонов. Продемонстрировано, что семикарбазоны альдегидов и кетонов способны претерпевать внутримолекулярную циклизацию под действием сильных кислот в апротонных растворителях с образованием соответствующих солей 1,2,4-триазолидин-3-онов. Обнаружено, что последние, а также полученные из них основания легко подвергаются окислению с образованием соответствующих 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-онов. На основе гидрохлорида семикарбазида разработаны препаративные методики синтеза 2-алкил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-онов и 2-алкилсемикарбазидов.

Практическая значимость. Разработан удобный, гибкий и легко масштабируемый подход к труднодоступным 7-, 14- и 21-членным циклическим тиосемикарбазонам, основанный на циклизации 4-(1-арил-3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов и их производных, позволяющий получать целевые соединения в граммовых количествах для последующего изучения их практически полезных свойств.

Предложен препаративный метод синтеза ранее неизвестных 3-незамещённых и 3-функционально замещённых 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-онов, основанный на реакции HNCS с бензилиденацетонами. Полученные изотиоцианаты являются ценными реагентами органического синтеза.

Показано, что полученные макроциклы могут служить лигандами для катионов металлов, что создает возможность их использование в различных направлениях химии.

Разработан и запатентован общий метод получения труднодоступных 2-алкилсемикарбазидов или их гидрохлоридов из гидрохлорида семикарбазидов, заключающийся в образовании семикарбазона ацетона, его алкилировании по атому азота N2 с последующим кислотным гидролизом полученных продуктов.

Синтезированные в работе классы соединений могут служить основой для создания лекарственных препаратов, новых материалов, комплексообразователей и других веществ с практически полезными свойствами.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: Первая всероссийская научная конференция с международным участием «Синтез, анализ и технологии в контексте зеленой химии» (Астрахань, 2017), The 23rd International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (онлайн-конференция MDPI,

2019), VIII Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2019), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021), IX Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2021), VII Всероссийская конференция с международным участием «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2022), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» (Москва, 2022), XXIV Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2023), X Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2023), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023» (Москва, 2023), III Всероссийская конференция им. академика В.И. Овчаренко «Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2023), The 27th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (онлайн-конференция MDPI, 2023), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024» (Москва, 2024).

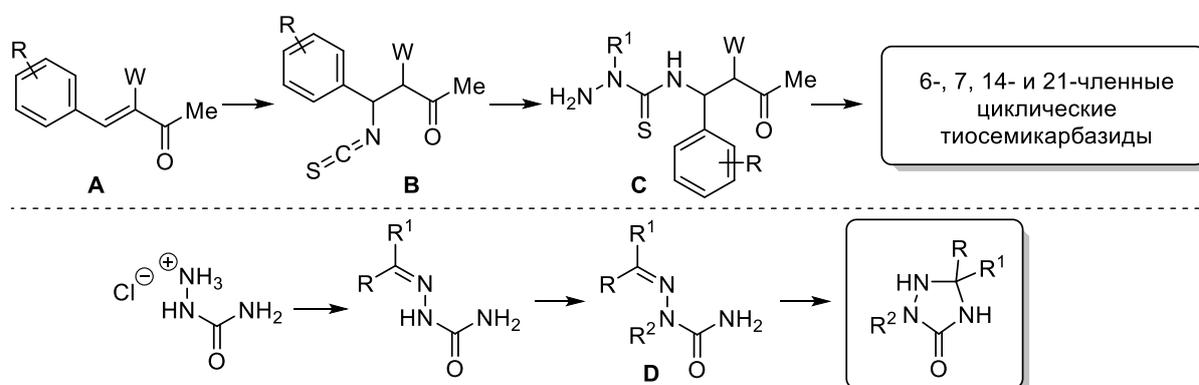
Личный вклад автора состоял в поиске, анализе и систематизации литературных источников, планировании и проведении экспериментов, установлении строения полученных соединений и интерпретации экспериментальных данных.

Структура и объем работы. Материал настоящей диссертационной работы изложен на 247 страницах, и состоит из списка сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Материал диссертации включает в себя 199 схем, 17 рисунков и 18 таблиц. Библиографический список включает 239 наименований.

Публикации. По результатам работы опубликованы 4 статьи, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 1 патент и 12 тезисов докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Диссертационная работа посвящена разработке методов синтеза и изучению превращений новых представителей 5-, 6-, 7-, 14- и 21-членных циклических семикарбазидов и тиосемикарбазидов на основе легкодоступных исходных соединений. Синтез 6-, 7-, 14- и 21-членных циклических тиосемикарбазидов заключался в присоединении HNCS к бензальацетонам **A**, реакции полученных β -изотиоцианатокетонов **B** с гидразином или алкилгидразинами с последующим одно-двух стадийным превращением образовавшихся β -(4-тиосемикарбазидо)кетонов **C** (или их циклических изомеров) в целевые гетероциклы.



Для конструирования 5-членных циклических семикарбазидов, 5-алкилзамещённых производных 1,2,4-триаколидин-3-она, нами разработана оригинальная процедура, включающая

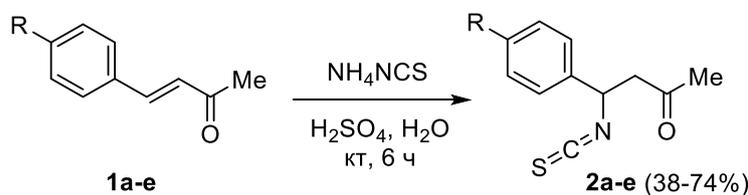
двухстадийное превращение гидрохлорида семикарбазида в 2-алкилсемикарбазоны алифатических альдегидов и кетонов **D** с их последующей циклизацией.

1. Синтез циклических тиосемикарбазидов на основе β -изотиоцианатокетонов

1.1. Синтез исходных β -изотиоцианатокетонов на основе 3-незамещённых и 3-функционально замещённых бензилиденацетонов

Благодаря наличию двух активных электрофильных центров, β -изотиоцианатоальдегиды и кетоны находят широкое применение в органическом синтезе, в частности, в синтезе разнообразных гетероциклов. Один из способов получения указанных изотиоцианатов основан на присоединении HNCS к α,β -непредельным карбонильным соединениям. Особенность этой реакции заключается в её обратимости и восприимчивости к структуре субстрата. До настоящего времени в литературе отсутствовали данные по использованию в этой реакции 4-арилбут-3-ен-2-онов, в том числе содержащих функциональные группы при атоме С-3.

Нами изучена реакция кетонов **1a-e** с 6-ти кратным избытком HNCS, генерируемой *in situ* при обработке NH_4NCS разб. H_2SO_4 , приводящая к образованию изотиоцианатов **2a-e**.

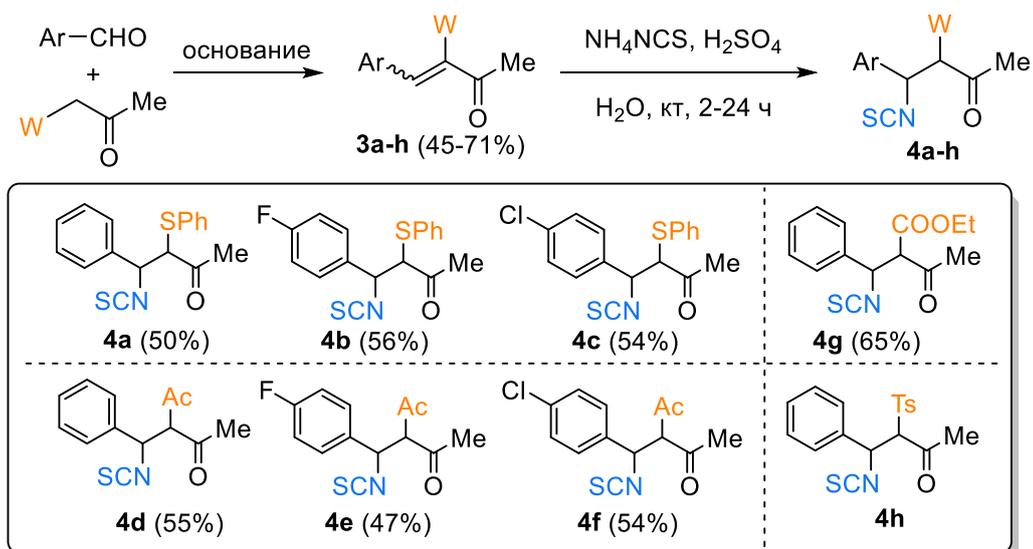


1,2 a R = H, **b** R = Me, **c** R = Et, **d** R = MeO, **e** R = F.

Найдено, что для реакции характерно неполное превращение исходных непредельных кетонов **1** в изотиоцианаты **2**, а также высокая чувствительность к температурному режиму. Так, нагревание до 40, 50 или 65 °С увеличивало скорость реакции, одновременно с этим приводя к снижению степени превращения исходных кетонов **1a-e** по сравнению с аналогичными реакциями, проводимыми при комнатной температуре. В результате проведённой оптимизации условий реакции удалось достичь достаточно высоких степеней конверсии (73–94%) кетонов **1a-e** в изотиоцианаты **2a-e**, что позволило получать соединения **2a-e** с хорошими выходами после очистки колоночной хроматографией. Хорошая масштабируемость предложенной методики позволила легко набирать большие (до 21 грамма) количества изотиоцианатов.

Разработанная процедура синтеза изотиоцианатокетонов **2a-e** была успешно применена для синтеза изотиоцианатов на основе 3-функционально замещённых бензилиденацетонов **3a-h**. Последние были синтезированы реакцией Кнёвенагеля ароматических альдегидов с СН-кислотами, в качестве которых мы использовали ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, фенилтиоацетон и тозилацетон. Для всех исходных соединений, за исключением **3h** (W = Ts), были определены оптимальные условия превращения ($3/\text{NH}_4\text{NCS}/\text{H}_2\text{SO}_4 = 1:6:3$, H_2O , кт, 2–24 ч), которые обеспечивали высокие показатели конверсии и чистоты изотиоцианатов.

Необходимо отметить, что изотиоцианаты **4a-c,g** образовывались в виде смесей двух диастереомеров (~1:1). Для соединений **4a-c** относительная конфигурация была определена на основе анализа спектров ^1H ЯМР продуктов их реакции с гидразином (см. далее). Чистые образцы изотиоцианатов (R^*,S^*)-**4a-c** в виде белых порошков были выделены после очистки колоночной хроматографией. Выделение индивидуальных изотиоцианатов (R^*,R^*)-**4a-c** хроматографией осложнялось их крайне близкой с кетонами **3a-c** хроматографической подвижностью. Соединения **4d-f** (W = Ac) были очищены флеш-хроматографией.



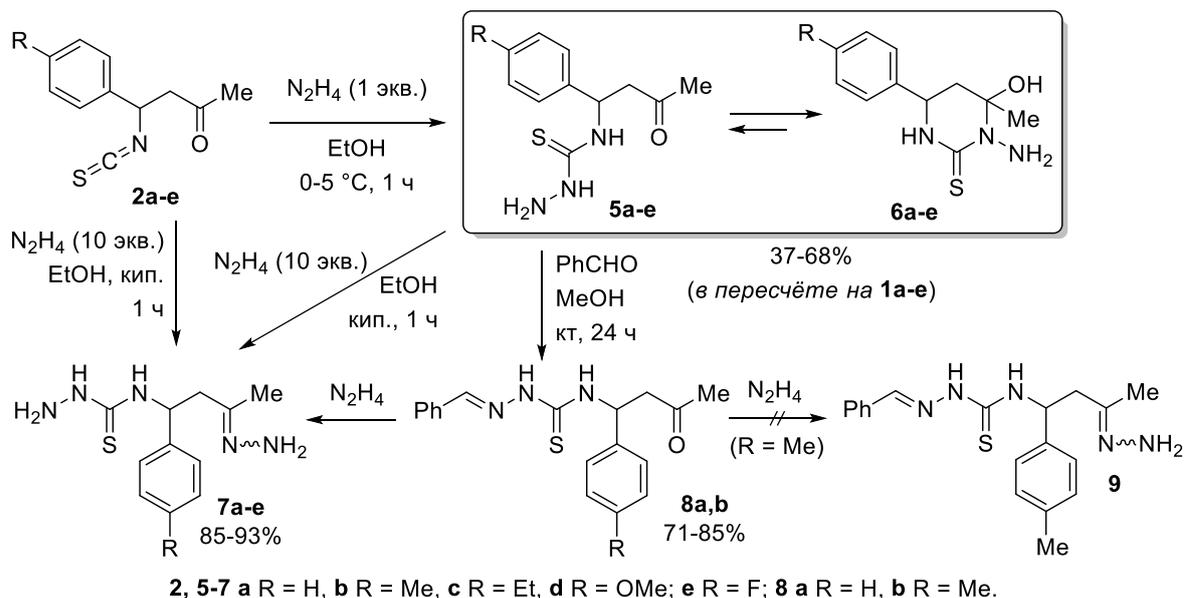
Все полученные изотиоцианатокетоны оказались склонны к самопроизвольному отщеплению молекулы HNCS. В частности, все соединения в той или иной степени разлагались при очистке экстрактов реакционных масс на силикагеле.

Строение изотиоцианатов **2a-e** и **4a-g** установлено на основании данных ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, элементных анализов или HRMS (ESI-TOF). Так, данные ИК и ЯМР спектроскопии позволили сделать вывод, что в реакции кетонов **1a-e** и **3a-h** с HNCS получаются исключительно изотиоцианатокетоны, а не изомерные им тиоцианатокетоны, образование которых возможно вследствие амбидентной природы тиоцианат-аниона.

1.2. Синтез циклических тиосемикарбазидов реакцией β -изотиоцианатокетонов с гидразином и алкилгидразинами

1.2.1. Реакция 3-незамещённых β -изотиоцианатокетонов с гидразином. Синтез 6-членных циклических тиосемикарбазидов и их производных

Мы показали, что изотиоцианатокетоны **2a-e** легко реагируют с 1 эквивалентом гидразина (EtOH, 0 °C, 1 ч) с образованием гидроксипиридинтионов **6a-e** с хорошими выходами.



Важно отметить, что в качестве исходных соединений для синтеза пиримидинтионов **6a-e** могут использоваться не только чистые изотиоцианаты **2a-e**, но также их смеси с бензальацетонами **1a-e**, выделенные методом флеш-хроматографии продуктов присоединения HNCS к последним. Таким образом, благодаря наблюдаемой селективности в реакции с гидразином вся процедура синтеза пиримидинов **6a-e** значительно упрощается.

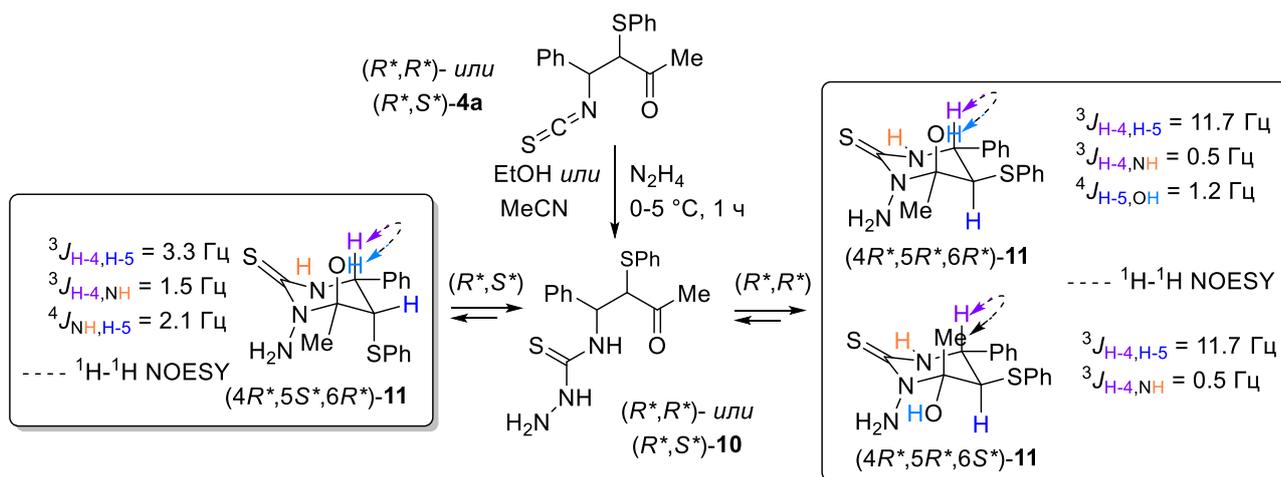
По данным ИК спектроскопии продукты реакции в кристаллическом состоянии существуют исключительно в гетероциклической форме. В то же время, согласно данным спектров ЯМР, эти соединения в растворах представляют собой равновесные смеси (4*R**,6*S**)- и (4*R**,6*R**)-гидроксипиримидин-2-тионов **6a-e** и 4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов **5a-e** с преобладанием циклических изомеров. Следует отметить, что соотношения компонентов в смесях в зависимости от арильного радикала изменялись незначительно. Так, в растворе ДМСО-*d*₆: **5a-e/6a-e** = (15–19):(85–81) и (4*R**,6*S**)-**6a-e**/(4*R**,6*R**)-**6a-e** = (80–81):(20–19). Показано, что эти соотношения в значительной степени зависят от растворителя. Обнаруженная нами кольчато-цепная изомерия пиримидинов **6a-e** является важнейшим фактором их реакционной способности. С использованием квантово-химических расчетов DFT B3LYP/6-311++G(d,p) нами найдены термодинамические параметры кольчато-цепной изомерии соединения **6a** в растворах EtOH и ДМСО (модель PCM).

Полученные пиримидины **6a-e** были использованы в синтезе гидразонов их ациклических изомерных форм – соединений **7a-e**, которые являются предшественниками макроциклических тиосемикарбазонов (см. далее). Реакцию проводили при кипячении пиримидинов **6a-e** с 10-кратным избытком гидразина в EtOH в течение 1 ч, в результате чего с высокими выходами (85–93%) были синтезированы гидразоны **7a-e**. Выделенные соединения представляли собой смеси (*Z*)- и (*E*)-изомеров со значительным преобладанием последних. Конфигурация этих продуктов была установлена с использованием эксперимента ¹H, ¹H NOESY. Нами разработан также альтернативный метод синтеза гидразонов **7a-e**, основанный на реакции индивидуальных изотиоцианатов **2a-e** с избытком гидразина.

Конденсацией пиримидинов **6a,b** с бензальдегидом были получены тиосемикарбазоны их ациклических форм – соединения **8a,b**. Интересно, что при обработке тиосемикарбазона **8b** избытком гидразина в EtOH даже при комнатной температуре протекало быстрое удаление бензилиденового фрагмента с образованием гидразона **7b** вместо ожидаемого продукта **9**.

1.2.2. Реакция 3-функционально замещённых β-изотиоцианатокетонов с гидразином и алкилгидразинами. Синтез функционализированных 6-членных циклических тиосемикарбазидов и 4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов

В продолжении работы по синтезу предшественников циклических тиосемикарбазонов нами изучена реакция α-функционально замещённых изотиоцианатокетонов с гидразинами. Реакцию соединения **4a** с эквивалентным количеством N₂H₄·H₂O проводили в MeCN или EtOH при перемешивании на ледяной бане. При этом был получен аддукт, который согласно данным ИК спектроскопии в кристаллическом состоянии имел циклическое строение и представлял собой исключительно соответствующий пиримидин **11**. Следует отметить, что в этих синтезах был использован как индивидуальный (*R**,*S**)-изомер изотиоцианата **4a**, так и смесь (*R**,*R**)- и (*R**,*S**)-изомеров (79:21). Наличие в последнем случае примеси кетона **3a** существенно не сказывалось на результате реакции с гидразином (1 эквивалент N₂H₄ в расчете на изотиоцианат **4a**).



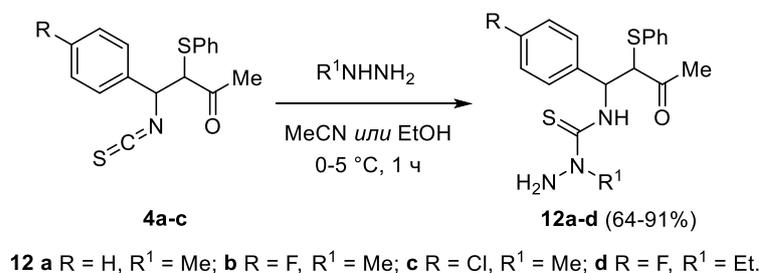
При изучении строения полученного соединения методом ЯМР спектроскопии в растворах мы столкнулись с тем же явлением, которое ранее наблюдали для пиримидинов **6a-e**, а именно быстрое превращение соединения **11** в равновесную смесь двух диастереомерных пиримидинов с различными конфигурациями стереоцентра С-6 и его ациклического изомера **10**. С одной стороны, это несколько затрудняло описание отдельных соединений, а с другой – создавало дополнительные возможности для стереохимических отнесений, включая определение стереохимии исходного изотиоцианата **4a**.

В реакции смеси (R^*,R^*) - и (R^*,S^*) -**4a** (79:21) с гидразином (MeCN, 0 °C, 1 ч) был получен продукт, который после отмывки кипящим MeOH по данным ЯМР спектроскопии в ДМСО- d_6 представлял собой равновесную смесь тиосемикарбазида (R^*,R^*) -**10** и двух диастереомеров пиримидинтионов $(4R^*,5R^*,6R^*)$ - и $(4R^*,5R^*,6S^*)$ -**11** в соотношении 38:52:10, соответственно (выход 53%). Таким образом, в ходе отмывки метанолом полностью удалялся продукт реакции минорного (R^*,S^*) -изомера изотиоцианата **4a** с гидразином. Относительная конфигурация диастереомеров пиримидинов **11**, а также их конформации, установлены на основании анализа констант спин-спинового взаимодействия протонов в его 1H ЯМР спектре и данных эксперимента $^1H, ^1H$ NOESY. Очевидно, что соответствующий ациклический изомер **10**, равно как и исходный изотиоцианатокетон **4a**, имеет (R^*,R^*) -конфигурацию.

В условиях, аналогичных описанным выше, мы провели реакцию гидразина с (R^*,S^*) -изомером изотиоцианата **4a**. Полученный при этом с выходом 93% гидроксипиримидин **11** в растворе в ДМСО- d_6 , согласно данным 1H ЯМР спектроскопии, превращается в равновесную смесь тиосемикарбазида (R^*,S^*) -**10** и пиримидина $(4R^*,5S^*,6R^*)$ -**11** в соотношении 71:29, соответственно. Конфигурация пиримидина **11**, а также его конформация, определены путём анализа констант спин-спинового взаимодействия протонов в его 1H ЯМР спектре, а также на основе данных эксперимента $^1H, ^1H$ NOESY.

Нами показано, что реакция изотиоцианатокетонов (R^*,S^*) -**4a-c** в эквивалентном количестве метилгидразина или этилгидразина в MeCN или EtOH протекает исключительно региоселективно с образованием соответствующих функционализированных 2-метил- и 2-этилтиосемикарбазидов (R^*,S^*) -**12a-d** с высокими выходами.

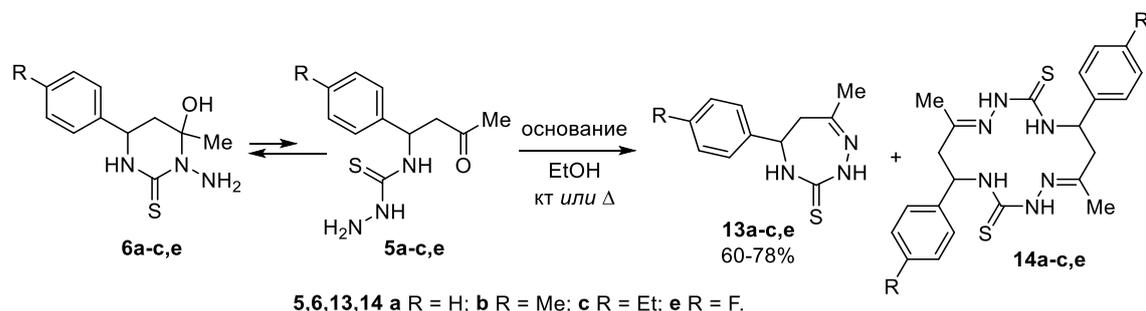
В аналогичных условиях при взаимодействии смесей (R^*,S^*) - и (R^*,R^*) -диастереомеров изотиоцианатов **4a-c** (1:1) с эквивалентным количеством метилгидразина были получены изомерные смеси 2-метилтиосемикарбазидов (R^*,S^*) - и (R^*,R^*) -**12a-c**, которые очищали колоночной хроматографией на силикагеле.



Мы также исследовали возможность синтеза функционализированных тиосемикарбазидов реакцией изотиоцианатокетонов, несущих в α -положении ацетильную или этоксикарбонильную группы, с гидразином и метилгидразином. Однако, в использованных условиях помимо желаемых продуктов в этих реакциях образовывалось значительное количество примесей, что, вероятно, связано с наличием дополнительных электрофильных центров в исходных и конечных соединениях.

1.3. Гетероциклизация 1-амино-6-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов и 4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов в 7-членные циклические тиосемикарбазоны – 2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тионы

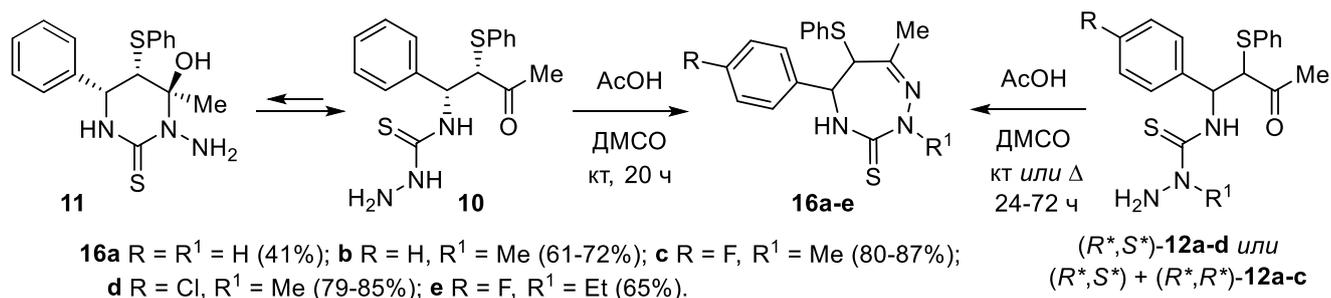
В продолжении исследований по разработке подходов к синтезу новых гетероциклических структур мы изучили циклизацию полученных нами пиримидинов **6** в 6-незамещённые 2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тионы **13** в различных условиях. Первоначально, мы исследовали возможность превращения пиримидина **6a** в триазепин **13a** под действием KOH или NaOH в EtOH при комнатной температуре или 40 °C. В этих условиях реакции либо вовсе не протекали, либо сопровождалась образованием многочисленных примесей. Мы предположили, что использование в качестве промоторов более слабых оснований может привести к снижению скорости нежелательных процессов. Действительно, превращение с участием пиримидинов **6a-c,e** при кипячении в этаноле в присутствии смеси K₂CO₃ и AcOH (1:2) протекало значительно более селективно с образованием, главным образом, соответствующих триазепинов **13a-c,e** с чистотой до 92% (по данным ¹H ЯМР спектроскопии). Интересно, что во всех случаях наблюдали образование 14-членных циклических бис-тиосемикарбазонов **14a-c,e** в качестве одних из побочных продуктов.



На примере пиримидина **6c** мы показали, что даже небольшое увеличение основности системы K₂CO₃/AcOH (соотношение 1.2:2, соответственно) приводит к снижению чистоты продукта из-за существенного увеличения доли 14-членного бис-тиосемикарбазона **14c**. Аналитически чистые триазепины **13a-c,e** получали методом перекристаллизации.

В развитии работы изучена возможность превращения 1-амино-6-гидроксипиримидина **11**, содержащего фенилтиогруппу в положении 5, в соответствующий триазепин **16a**. В качестве

субстрата был выбран пиримидин (4*R**,5*S**,6*R**)-**11**, реакции проводили в присутствии кислот или оснований. Оптимизация этой реакции представляла собой непростую задачу из-за склонности субстрата к побочным процессам, в том числе, к эпимеризации. Найденные оптимальные условия (AcOH, ДМСО, 20 °С, 20 ч) позволили выделить триазепинтион (*R**,*S**)-**16a** с приемлемым выходом и сохранением конфигурации стереоцентров. По аналогии с методикой синтеза триазепинтионов **13** (см. выше) мы изучили также превращение пиримидина **11** в триазепин **16a** в присутствии оснований. Однако, использование даже относительно слабых оснований, таких, как пиридин, сопровождалось значительной эпимеризацией, что в совокупности со сравнительно невысокими скоростями реакции в присутствии оснований делает методику с использованием AcOH в ДМСО наиболее предпочтительной.

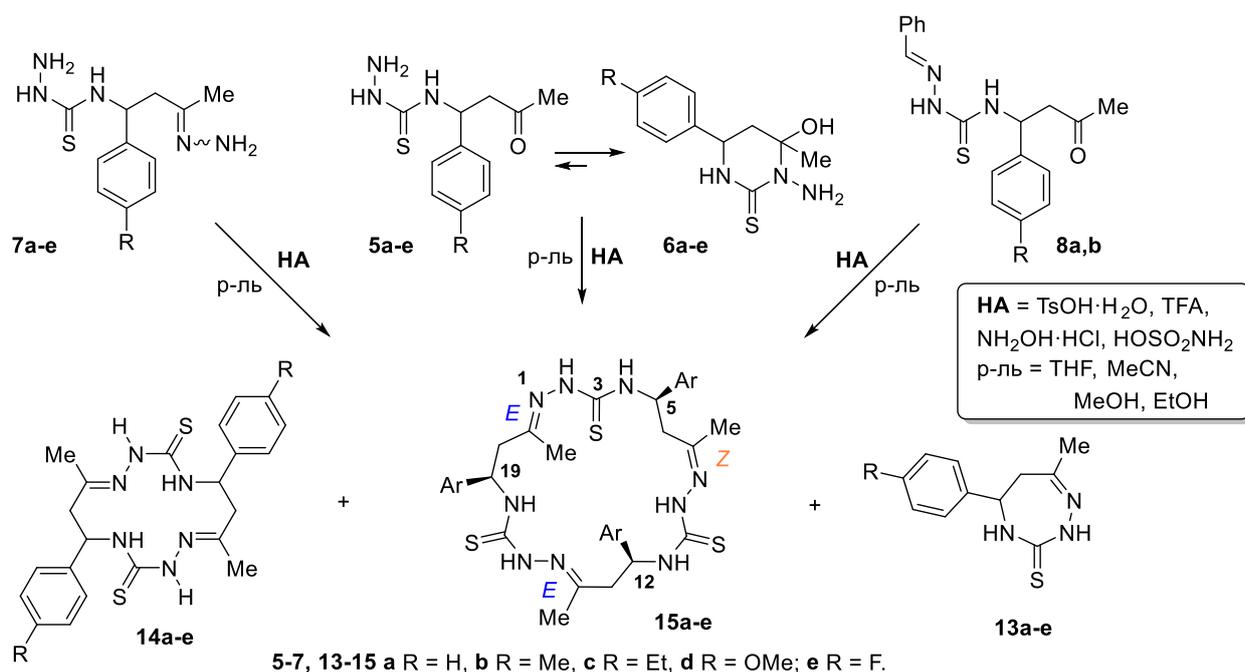


Мы также изучили циклизацию 2-замещённых тиосемикарбазидов (*R**,*S**)-**12a-d** в соответствующие триазепины **16b-e**. Важной особенностью субстратов является наличие алкильной группы при атоме N-2, блокирующей образование пиримидинов, что приводит к повышению селективности за счёт устранения ряда побочных реакций. Как и в случае пиримидина **11**, наилучшие результаты в опытах с (*R**,*S**)-**12a-d** достигались при проведении превращения в мягких условиях (AcOH, ДМСО, 20 °С, 72 ч), в то время как использование сильных кислот или нагревания приводило к значительному снижению селективности превращения. Впоследствии мы изучили циклизацию смесей (*R**,*R**)- и (*R**,*S**)-диастереомеров тиосемикарбазидов **12a-c** в тех же условиях. На основе анализа ЯМР спектров реакционных смесей установлено, что скорость циклизации (*R**,*R**)-изомера в 2.33 раза ниже, чем в превращениях с участием (*R**,*S**)-тиосемикарбазидов. В оптимальных условиях (AcOH, ДМСО, 60 °С, 24 ч) выход смесей (*R**,*R**)- и (*R**,*S**)-изомеров триазепинтионов **16b-d** составил 61–80%.

1.4. Гетероциклизация 1-амино-6-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов и их производных в 14- и 21-членные циклические тиосемикарбазоны

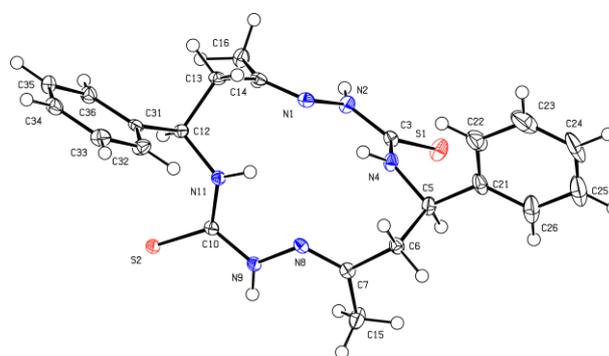
В развитии исследований, посвящённых синтезу макроциклических структур, нами разработан подход к новым макроциклическим каркасам, основанный на циклоолигомеризации гидроксипиримидинов **6a-e** и их производных: гидразонов **7a-e** и тиосемикарбазонов **8a,b**. Реакции проводили в присутствии различных кислотных промоторов (TsOH·H₂O, NH₂OH·HCl, CF₃COOH, HOSO₂NH₂, TsOH + N₂H₅OTs) или без них, в различных растворителях (MeCN, EtOH, MeOH, ТГФ), при комнатной температуре или кипячении, различной продолжительности реакции (1, 2, 4, 6 и 48 часов), а также с варьированием количеств промотора и методов смешения реагентов. Обнаружено, что в общем случае реакция приводит к образованию соответствующих 14-членных бис-тиосемикарбазонов **14a-e**, 21-членных трис-тиосемикарбазонов **15a-e** и 7-членных тиосемикарбазонов **13a-e**. Согласно данным спектров ¹H ЯМР, мольное соотношение между указанными продуктами изменялось в достаточно широких

пределах и в значительной степени зависело от субстрата, природы промотора и условий реакции.



Образованию бис-тиосемикарбазонов **14a-e** из гидразонов **7a-e** способствует использование сильных кислот (TsOH и TFA) и проведение реакции в апротонных растворителях (ТГФ или MeCN) при кипячении. При этом макроциклы получают стереоселективно с преобладанием *цис*-изомера [*цис/транс* = (71–78):(29–22)]. В найденных оптимальных условиях (TsOH, 1.1 эквивалент, MeCN, кипячение, 2 ч) они были выделены с высокими выходами (85–94%) и с высокой чистотой. Нами найдено, что 14-членные циклические бис-тиосемикарбазоны **14a-e** могут быть также направленно получены при кипячении гидроксиимидинов **6a-e** в EtOH в присутствии 1.12–1.25 эквивалентов NH₂OH·HCl в течение 2 ч. В то же время использование соединений **8a,b** в качестве субстратов для синтеза макроциклов **14a,b** оказалось неэффективным. Хотя их трансформация под действием NH₂OH·HCl (1.28 экв.) в кипящем EtOH в течение 2 ч приводила к селективному образованию макроциклов **14a,b**, однако, выходы последних не превышали 27%.

Мы предложили простую и эффективную методику разделения *цис*- и *транс*-диастереомеров макроциклов **14a-e**, основанную на их различной растворимости в ДМФА. Соединения **14a-e** охарактеризованы методами ИК, 1D и 2D ЯМР спектроскопии, элементного анализа и масс-спектрометрии высокого разрешения. Для макроцикла *цис*-**14a** структура доказана данными рентгеноструктурного анализа его монокристалла.



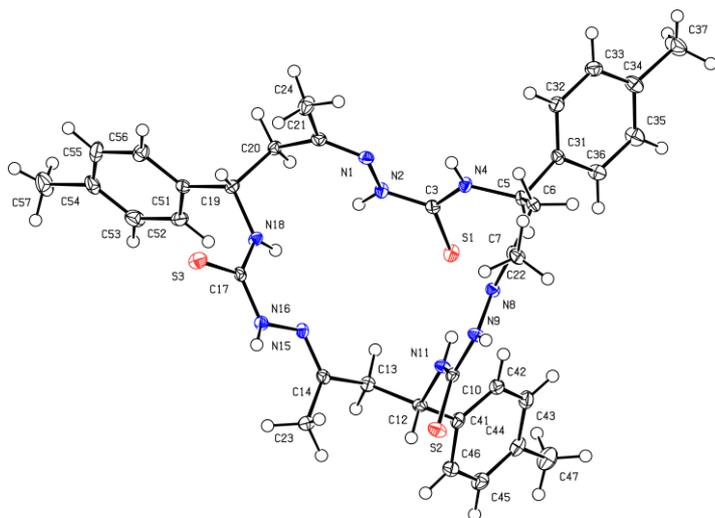
Молекулярная структура макроцикла **14a**

Детальное изучение макроциклизации гидроксиимидинов **6a-e** и гидразонов **7a-e** показало, что в некоторых условиях, помимо 14-членных макроциклов, образуются также значительные (до 50 мол%) количества 21-членных циклических трис-тиосемикарбазонов

15a-e. Образованию последних из гидразонов **7a-e** в существенной степени благоприятствует снижение температуры реакции до комнатной и использование полярных протонных растворителей (EtOH, MeOH). Следует отметить, что во всех опытах макроциклы **15a-e** получались исключительно стереоселективно в виде единственного стереоизомера с (1*Z*,7*E*,14*E*)-конfigurацией связей C=N и (5*R**,12*S**,19*S**)-конfigurацией трех стереоцентров.

Для строгого доказательства их строения мы выделили соединение **15b** из его смеси с макроциклом **14b** (**14b/15b** = 56:44), полученной при реакции гидразона **7b** с TsOH·H₂O (1.11 эквивалента) в MeOH (комнатная температура, 48 ч). Выделение включало перемешивание смеси макроциклов в ДМФА при 60 °С, фильтрацию осадка, удаление растворителя в вакууме, обработку остатка водой и фильтрацию осадка с его последующей двукратной кристаллизацией

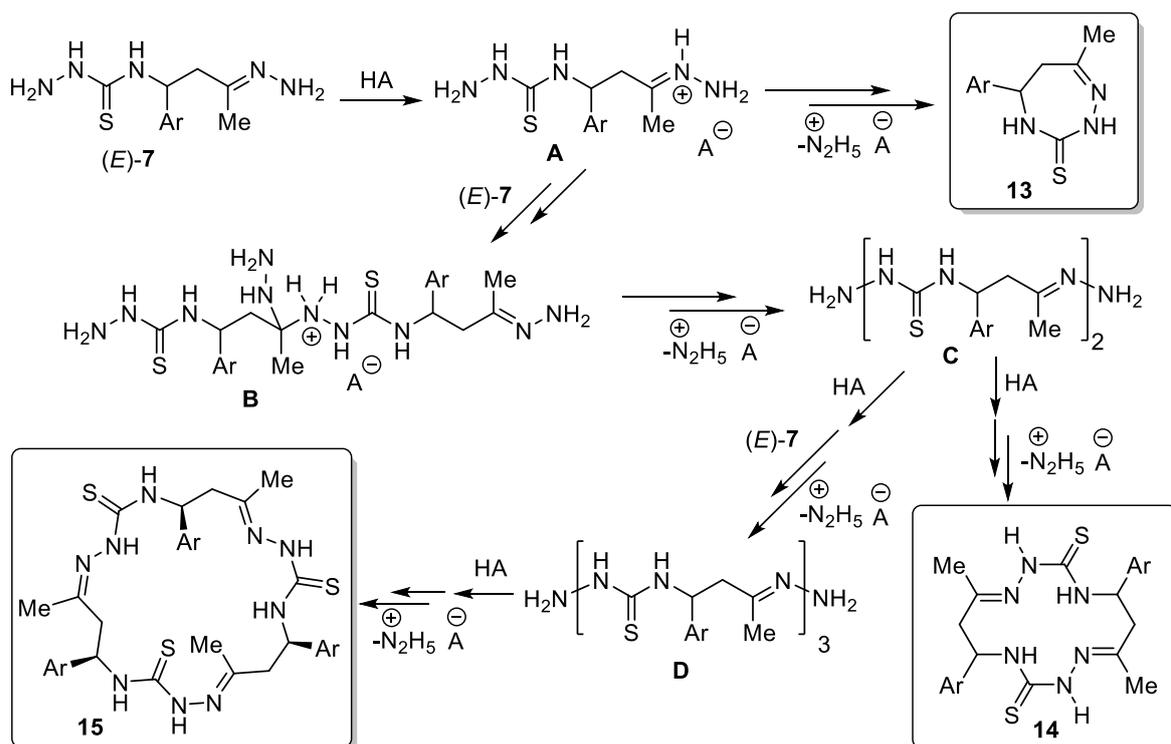
из ДМФА. Таким образом нами был получен аналитически чистый образец макроцикла **15b**, который был охарактеризован различными физико-химическими методами, включающими элементный анализ, масс-спектрометрию низкого разрешения (электронная ионизация), масс-спектрометрию высокого разрешения (ESI), данные ИК, 1D и 2D ЯМР спектроскопии, а также результаты рентгеноструктурного анализа его монокристалла.



Молекулярная структура макроцикла **15b**

Нами предложены наиболее вероятные пути протекания гетероциклизации гидразонов **7a-e** и

гидроксипиримидинов **6a-e** под действием различных промоторов. Ниже, в качестве примера, представлен путь циклизации гидразонов **7**, под действием кислоты Бренстеда (HA).



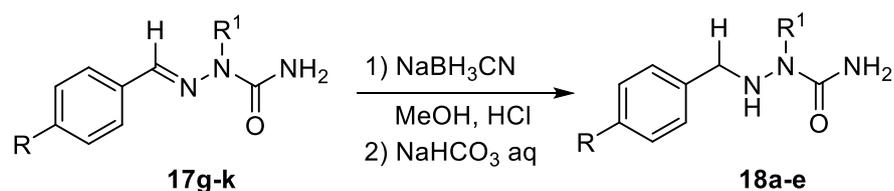
На первой стадии под действием кислоты **HA** протекает активация электрофила путём образования солей **A**, которые либо циклизуются в триазепинтионы **13**, либо путём реакции со второй молекулой гидразонов **7** через промежуточное образование продуктов присоединения **B** превращаются в димеры **C**. Последние, в свою очередь, циклизуются в бис-тиосемикарбазоны **14** или дают тримеры **D**, которые далее претерпевают циклизацию в три-тиосемикарбазоны **15**. Мы предполагаем, что наблюдаемая стереоселективность реакции обусловлена кинетическим контролем. Дополнительные эксперименты показали, что в присутствии каталитических количеств кислоты могут протекать превращения триазепинов **13** в 14-членные макроциклы **14**, 21-членных макроциклов **15** в 14-членные макроциклы **14**, медленная изомеризация *цис*-изомеров **14** в соответствующие *транс*-изомеры. Все эти превращения объясняются смещением равновесия в сторону наименее растворимых гетероциклов, 14-членных бис-тиосемикарбазонов **14**, особенно их *транс*-изомеров. В то же время, согласно данным квантово-химических расчётов для циклизации гидразона (*E*)-**7a** под действием TsOH в соответствующие 7-, 14- и 21-членные циклы методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p) установлено, что в растворе EtOH при комнатной температуре наиболее предпочтительна циклизация в триазепинтион **13a** ($\Delta G = -32.61$ ккал/моль), в то время как образование макроциклов **14a** и **15a** менее выгодно ($\Delta G = -23.05$ ккал/моль и $\Delta G = -16.16$ ккал/моль, соответственно).

2. Модификация полученных 7- и 14-членных циклических тиосемикарбазонов

В рамках настоящей работы большой интерес представляло исследование химических свойств и проведение модификаций полученных гетероциклов. В частности, 7- и 14-членные тиосемикарбазоны могут служить основой для получения ранее недоступных циклических тиосемикарбазидов, изотиосемикарбазонов, комплексов металлов и других соединений.

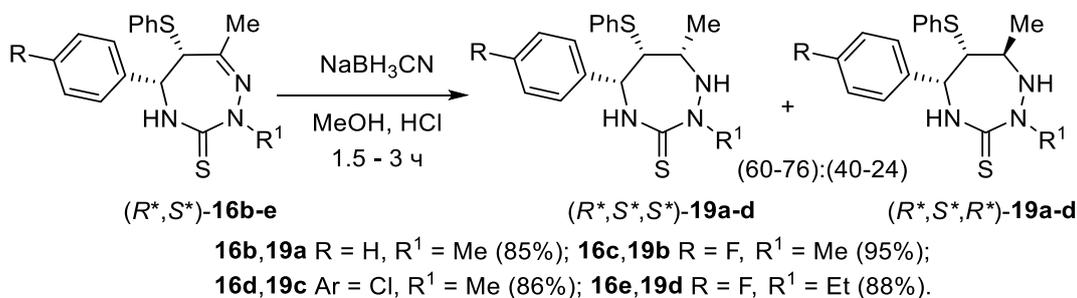
2.1. Восстановление 7-членных циклических тиосемикарбазонов в 1,2,4-триазепан-3-тионы

Полученные тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионы **13** и **16** представляют интерес, в частности, в качестве исходных соединений в синтезе их редких и малоизученных насыщенных производных, 1,2,4-триазепан-3-тионов, которые могут быть получены путём восстановления связи C=N в соответствующих триазепинах. Первоначально условия превращения были отработаны на модельных соединениях, 2-алкилзамещённых семикарбазонах. В качестве восстановителя использовали цианоборогидрид натрия, который широко применяется для избирательного восстановления иминов. Реакцию семикарбазонов **17g-k** с NaBH₃CN проводили в MeOH в присутствии соляной кислоты при комнатной температуре в течение 1–7.5 часов. По окончании реакций метанол удаляли в вакууме, остатки обрабатывали водным раствором NaHCO₃, продукты отфильтровывали, получая 1,2-дизамещённые семикарбазиды **18a-e** с выходами до 88%.

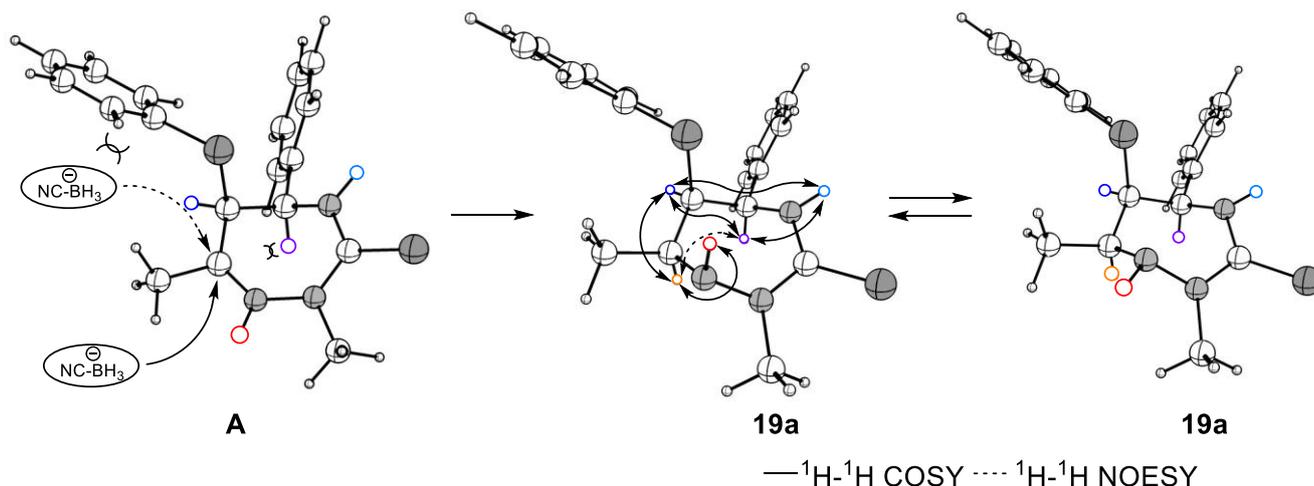


18 a R = Me, R¹ = H (59%); **b** R = Et, R¹ = H (44%); **c** R = Bu, R¹ = H (88%);
d R = Bn, R¹ = H (88%); **e** R = R¹ = Me (76%).

Разработанная методика послужила основой для дальнейших исследований в области синтеза насыщенных гетероциклов на основе тиосемикарбазидного остова. В рамках диссертационной работы предложен метод синтеза новых триазепан-3-тионов, несущих фенилтиогруппу в положении 6, путём восстановления связи C=N в соответствующих триазепин-3-тионах. Таким образом, при реакции соединений (*5R**,*6S**)-**16b-e** с NaBH₃CN в MeOH в слабокислой среде нами были получены соответствующие замещённые триазепаны **19a-d**.



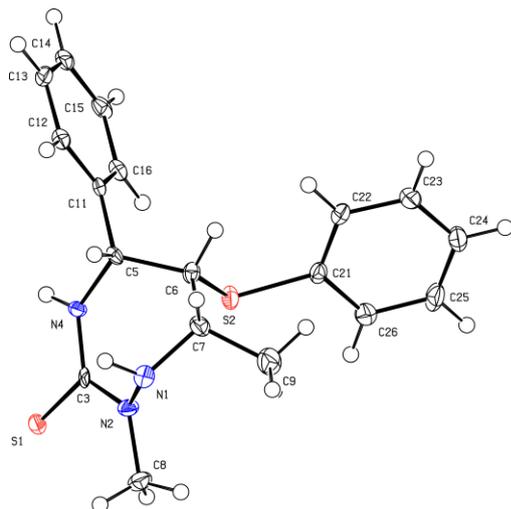
Анализ спектров ¹H ЯМР показал, что в ходе превращения во всех случаях образуются диастереомерные триазепантионы, имеющие различные конфигурации центра С-7. Следует отметить, что при комнатной температуре в спектрах ¹H и ¹³C ЯМР в ДМСО-*d*₆ наблюдались значительное уширение сигналов протонов или атомов углерода, что связано с конфигурационной неустойчивостью атома N-1. Нагревание образцов до 85 °С приводило к увеличению скорости пирамидальной инверсии этого атома азота, что позволило получить хорошо разрешённые спектры ЯМР, на основе которых был проведён конфигурационный анализ продуктов реакции. Таким образом, при нагревании в спектрах наблюдались два набора сигналов, принадлежащих триазепанам **19a-d** с различной конфигурацией стереоцентра С-7 в соотношениях, близких к 75:25 для **19a-c** (R¹ = Me) и 60:40 для **19d** (R¹ = Et). Схема восстановления протонированной формы **A**, ключевые ССВ в спектрах ЯМР и инверсия атома N-1 в наиболее стабильных конформациях **19a**, найденных методом DFT, представлены на рисунке ниже.



На основании того, что для протекания реакции необходима слабокислая среда, можно заключить, что стереоселективность определяется ориентацией заместителей в наиболее стабильной конформации N-1-протонированных триазепинов **16**. Исходя из данных вычислений методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p) для раствора в метаноле, в наиболее

стабильной конформации протонированной формы соединения **18b** (интермедиат **A**) фенилтиогруппа занимает псевдоаксиальное положение, в то время как фенильный заместитель ориентирован псевдоэкваториально. Основываясь на предположении о том, что подход донора гидрид-аниона наиболее вероятен со стороны менее объемного заместителя, псевдоаксиального атома водорода при С-5, можно сделать первичное предположение о том, что основным продуктом реакции должен быть (5*R**,6*S**,7*S**)-триазепантион **19a**.

Полученные данные согласуются с картиной, наблюдаемой в спектрах ЯМР основного изомера триазепана **19a**. Эксперименты ¹H, в том числе с развязкой от отдельных протонов, ¹³C, HMBC, COSY и NOESY проводили при 85 °С в растворе ДМСО-*d*₆. О пространственной близости протонов Н-5 (δ = 5.00 м.д.) и Н-7 (δ = 3.71 м.д.), возможной только при (5*R**,6*S**,7*S**)-



Молекулярная структура триазепана (5*R**,6*S**,7*S**)-**19a**

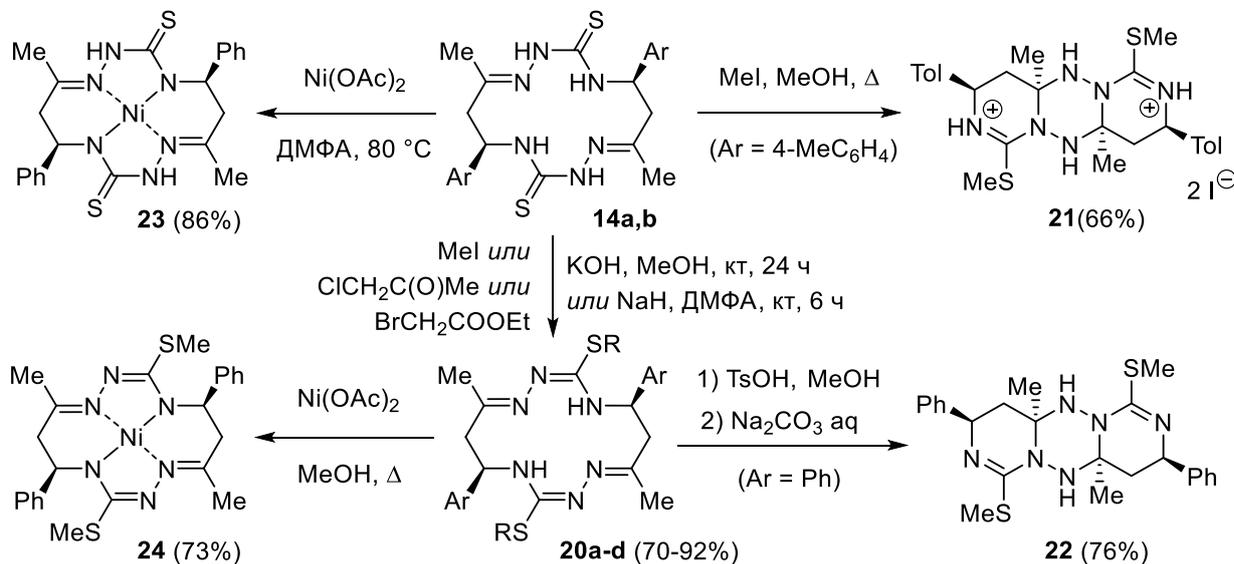
конфигурации, свидетельствует наличие соответствующих NOE-кросс-пиков. Найденные для оптимальной конформации диэдральные углы Н-С₍₅₎-С₍₆₎-Н = 71° и Н-С₍₆₎-С₍₇₎-Н = 63° согласуются с наблюдаемыми константами ³J_{Н-5,Н-6} = 1.8 Гц и ³J_{Н-6,Н-7} = 4.3 Гц. Экваториальное положение протона Н-6 (δ = 3.54 м.д.), который в спектре представлен дублетом дублетов дублетов, подтверждается наличием дальней константы ⁴J_{Н-6,Н-4} = 0.9 Гц с протоном N₍₄₎H (δ = 6.70 м.д.). Дополнительное подтверждение стереохимии основного изомера триазепана **19a** получено рентгеноструктурным анализом его монокристалла.

2.2. Алкилирование и комплексообразование 14-членных циклических тиосемикарбазонов

В продолжении исследований по синтезу макроциклических тиосемикарбазонов и их производных нами был получен ряд новых *S*-алкилированных макроциклов. Реакцию смесей *цис*- и *транс*-изомеров **14a,b** с избытком MeI проводили в MeOH в присутствии KOH при комнатной температуре в течение 24 ч. Благодаря исключительно низкой растворимости *транс*-изомеров алкилированию подвергались только соединения *цис*-**14a,b**. Полученные смеси, содержавшие продукты алкилирования и непрореагировавшие *транс*-изомеры, нагревали с CHCl₃ и отфильтровывали, после упаривания и обработки с хорошими выходами получая макроциклические бис-изотиосемикарбазоны **20a,b** в виде *цис*-изомеров.

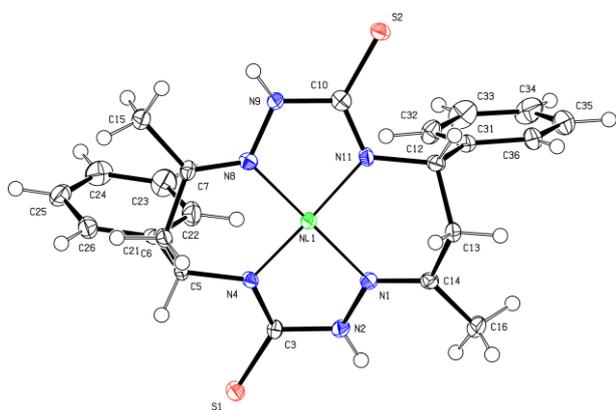
Реакцию с хлорацетоном и этилбромацетатом проводили в ДМФА в присутствии NaN при комнатной температуре в течение 6 ч. Из-за высокой растворяющей способности ДМФА в случае использования смесей *цис*- и *транс*-**14a,b** алкилированию подвергались оба диастереомера, поэтому в качестве исходных соединений использовали индивидуальные *цис*-изомеры тиосемикарбазонов **14a,b**. При этом с высокими выходами были получены макроциклы **20c,d**. В ходе изучения реакции алкилирования было обнаружено, что при проведении метилирования макроциклов, в частности, соединения *цис*-**14b** под действием MeI без добавления основания, вместо ожидаемого гидроиодида бис-изотиосемикарбазона, в результате двойного сужения цикла образуется соответствующий гидроиодид 1,7-диалкилтио-3,4,4a,5,9,10,10a,11-октагидродипиримидо[1,6-b:1',6'-e][1,2,4,5]тетразина **21**. Аналогичное

сужение цикла протекало также при реакции бис-изотиосемикарбазона **20a** с TsOH (2.2 экв.) в метаноле. Первоначально образовавшаяся бис-изотиоурониевая соль (дитозилат) претерпевала сужение макроцикла с образованием соответствующей соли тетразина, которая после обработки водным раствором Na₂CO₃ была переведена в свободное основание **22**. Согласно данным ¹H ЯМР спектроскопии соединения **21** и **22** образовывались в виде единственного диастереомера.



20 a Ar = Ph, R = Me; **b** Ar 4-MeC₆H₄, R = Me; **c** Ar = Ph, R = CH₂Ac; **d** Ar = 4-MeC₆H₄, R = CH₂COOEt.

14-Членные циклические бис-тиосемикарбазоны **14** и бис-изотиосемикарбазоны **20** имеют довольно большую внутреннюю полость и после депротонирования тиоамидных групп N₍₄₎H и N₍₁₁₎H могут хелатировать различные катионы металлов атомами азота N-1, N-4, N-8 и N-11. Действительно, при нагревании соединения *цис*-**14a** с Ni(OAc)₂·4H₂O (1.2 экв.) в ДМФА при 80 °C в течение 2 ч образуется ожидаемый комплекс **23** с выходом 86%. Нами показано, что макроциклический бис-изотиосемикарбазон **20a** при реакции с Ni(OAc)₂·4H₂O в кипящем метаноле также легко образует никелевый комплекс **24** с выходом 73%.



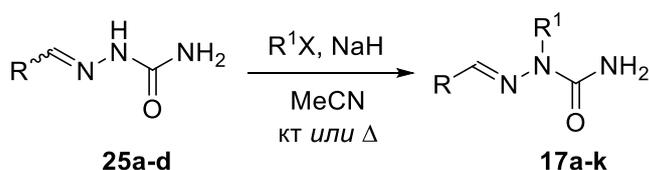
Молекулярная структура комплекса **23**

соответственно). Структура этого комплекса подтверждена также данными рентгеноструктурного анализа его монокристалла.

3. Синтез пятичленных циклических семикарбазидов на основе семикарбазонов

3.1. Синтез 2-алкилсемикарбазонов альдегидов и их превращение в производные 2-алкил-1,2,4-триазол-3-она

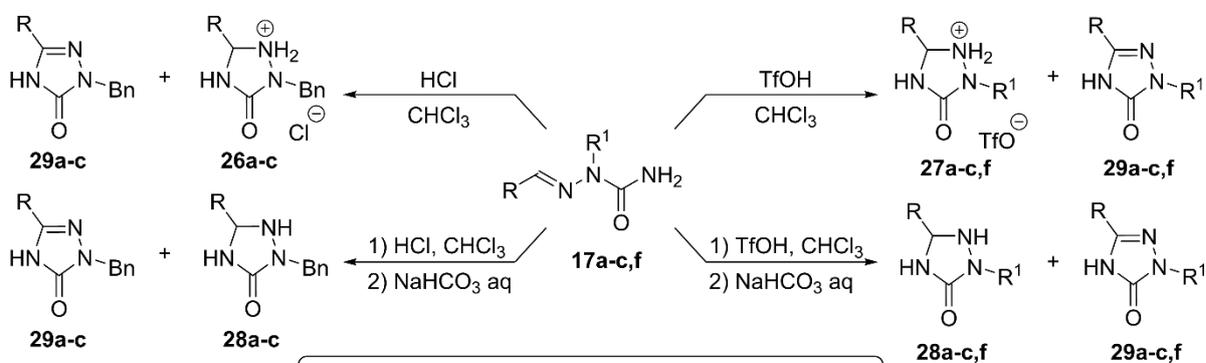
В соответствии с целями нашего исследования, 2-алкилсемикарбазоны служили в качестве исходных соединений для синтеза пятичленных циклических семикарбазидов. Нами разработана методика получения 2-алкилсемикарбазонов алифатических **17a-f** и ароматических **17g-k** альдегидов, основанная на реакции селективного N2-алкилирования соответствующих семикарбазонов **25a-d** под действием различных алкилгалогенидов в присутствии основания. Среди использованных нами оснований и растворителей наиболее эффективным оказалось сочетание гидрида натрия и ацетонитрила. В присутствии таких оснований, как K₂CO₃, MeONa и DBU в протонных и апротонных растворителях реакция не протекала.



17 a R = Et, R¹ = Bn (70%); **b** R = Pr, R¹ = Bn (70%); **c** R = *i*-Pr, R¹ = Bn (72%);
d R = Pr, R¹ = 4-MeOC₆H₄ (66%); **e** R = *i*-Pr, R¹ = 4-MeOC₆H₄ (78%); **f** R = *i*-Pr, R¹ = Bu (97%);
g R = Ph, R¹ = Me (72%); **h** R = Ph, R¹ = Et (90%); **i** R = Ph, R¹ = Bu (88%);
j R = Ph, R¹ = Bn (96%); **k** R = 4-MeC₆H₄, R¹ = Me (97%).

Следует отметить, что, хотя исходные семикарбазоны пропаналя и бутаналя (**25a,b**) представляли собой смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров (86:14 и 74:26, соответственно), полученные из них 2-алкилпроизводные **17a,b,d** являлись исключительно (*E*)-изомерами, что показано анализом ¹H ЯМР спектров упаренных реакционных масс. По-видимому, *Z/E*-изомеризация протекает путем инверсии при атоме азота N-1. Мы оценили энергетический барьер для инверсии в сопряженном основании семикарбазона этанала, используя расчеты DFT B3LYP/6-311++G(d,p). Полученные данные показывают, что энергетический барьер для превращения (*Z*)-изомера в (*E*)-изомер составляет 39.35 ккал/моль.

Нами показано, что семикарбазоны алифатических альдегидов **17a-c,f** в присутствии сильных кислот в безводной среде легко претерпевают циклизацию с образованием соответствующих солей 1,2,4-триазолидин-3-онов **26** и **27**.



26 a R = Et (61%); **b** R = Pr (69%); **c** R = *i*-Pr (46%).

27 a R = Et, R¹ = Bn (85%); **b** R = Pr, R¹ = Bn (98%);

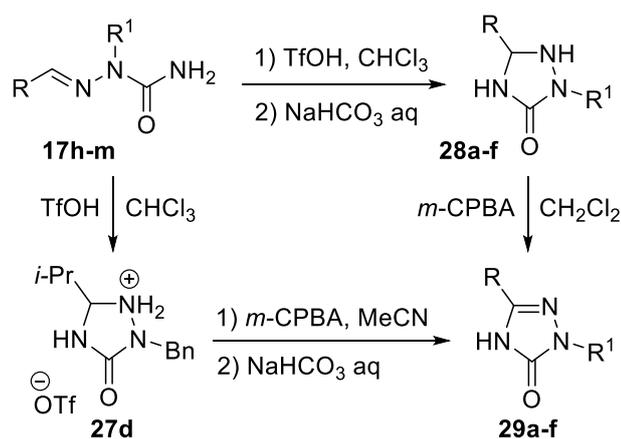
c R = *i*-Pr, R¹ = Bn (92%); **f** R = *i*-Pr, R¹ = Bu (97%).

Циклизации проводили при комнатной температуре либо в насыщенном растворе HCl в сухом CHCl₃ либо, что оказалось препаративно значительно более удобным, с использованием трифликовой кислоты (TfOH) в сухом CHCl₃. Согласно ЯМР спектрам отфильтрованных осадков они представляли собой соответствующие гидрохлориды или гидротрифлаты триазолидинов **26a-c**, **27a-c,f**. Следует отметить, что в качестве примесей в них присутствовали дигидро-1,2,4-триазол-3-онов **29**. По-видимому, последние образовывались в результате окисления триазолидинов **26**, **27** под действием кислорода воздуха. Количество триазолонов **29** увеличивалось при хранении выделенных смесей даже в герметичных флаконах или в растворе ДМСО-*d*₆ (данные ¹H ЯМР спектроскопии). При этом во всех случаях триазолоны образовывались в виде свободного основания. Путём обработки гидрохлоридов и гидротрифлатов триазолидинов **26a-c**, **27a-c,f** насыщенным водным раствором NaHCO₃ были получены соответствующие свободные основания **28a-f**. Последние также демонстрировали высокую восприимчивость к окислению кислородом воздуха и превращению в триазолоны **29**.

В ходе работы было изучено влияние избытка и природы кислоты на скорость реакции. На примере субстрата **17c** (R = *i*-Pr, R¹ = Bn) показано, что для завершения циклизации требуется 1 и более эквивалентов кислоты. При замене TfOH на более слабую кислоту, такую, как TFA (1 эквивалент), в найденных ранее оптимальных условиях (CHCl₃, 20 °C, 20 ч) циклизация не протекает. В более жестких условиях (5 эквивалентов TFA, кипячение в CHCl₃, 4 ч) степень конверсии исходного семикарбазона составила лишь 24%.

Обнаружено, что, в отличие от семикарбазонов алифатических альдегидов, семикарбазоны ароматических альдегидов в описанных выше условиях не подвергаются циклизации в 5-арилзамещенные триазолидин-3-оны. Эти результаты могут быть объяснены неблагоприятными термодинамическими параметрами циклизации семикарбазонов ароматических альдегидов, что подтверждается квантово-химическими расчётами методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p).

Заключительным этапом этой части нашего исследования стала разработка препаративной методики окисления полученных 1,2,4-триазолидин-3-онов.



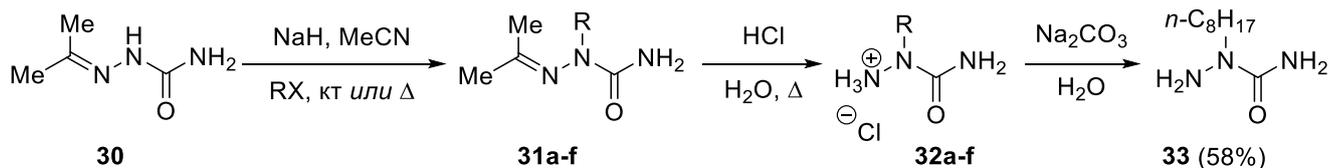
29 a R = Et, R¹ = Bn (80%); **b** R = Pr, R¹ = Bn (74%); **c** R = *i*-Pr, R¹ = Bn (81%);
d R = Pr, R¹ = 4-MeOC₆H₄ (85%); **e** R = *i*-Pr, R¹ = 4-MeOC₆H₄ (88%); **f** R = *i*-Pr, Bu (77%).

Реакцию соединений **28a-f**, которые использовали сразу после выделения, проводили с *m*-хлорнадбензойной кислотой (*m*-CPBA) (1.5 экв.) при комнатной температуре в CH₂Cl₂ в течение 24 ч, в результате чего были получены ранее неизвестные дигидро-1,2,4-триазол-3-оны **29a-f** с выходами 74–88%. Кроме того, разработана *one-pot* методика синтеза триазолонов прямым окислением свежеполученных трифлатов под действием *m*-CPBA (1.5 экв.) в ацетонитриле.

3.3. Синтез 2-алкилсемикарбазонов ацетона и их превращение в производные 1,2,4-триазолидин-3-она. Синтез 2-алкилсемикарбазидов

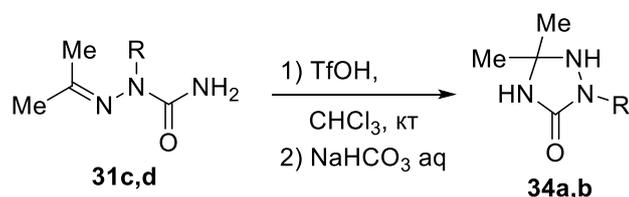
В продолжении работ по синтезу 2-алкилсемикарбазонов продемонстрировано, что разработанный подход к синтезу этих соединений может успешно применяться на субстратах, которые содержат гем-диалкильные группы при фрагменте C=N. Алкилпроизводные **31a-f** получали реакцией семикарбазона ацетона **30** с алкилгалогенидами в присутствии NaH в сухом MeCN в соответствии с методикой, приведённой для семикарбазонов альдегидов. Полученные соединения **31a-f** использовали в дальнейших реакциях с кислотами без выделения и дополнительной очистки.

В ходе работы мы установили, что семикарбазоны **31a-f** в достаточно мягких условиях в присутствии соляной кислоты подвергаются гидролизу с образованием соответствующих гидрохлоридов 2-алкилсемикарбазидов. Таким образом, нами предложен новый общий способ получения этих ранее труднодоступных соединений, включающий 3 стадии: гидрохлорид семикарбазид → семикарбазон ацетона → 2-алкилсемикарбазоны ацетона → гидрохлориды 2-алкилсемикарбазидов. Преимущество предложенного подхода к синтезу этих соединений заключается в доступности исходных реагентов и простоте методики. На примере гидрохлорида 2-октилсемикарбазид продемонстрировано, что после обработки водным раствором Na₂CO₃ могут быть легко получены соответствующие свободные основания **33**.



31,32 a R = Me (72%); **b** R = Et (71%); **c** R = Pr (71%); **d** R = Bu (59%); **e** PhCH₂ (60%).

Значительный интерес представляло исследование кислотно-катализируемой циклизации полученных семикарбазонов. В ходе изучения литературных данных мы обнаружили, что подобное превращение описано на примере 2-замещённых семикарбазонов ацетона. При этом условия циклизации значительно отличались от найденных нами для реакции 2-алкилзамещённых семикарбазонов алифатических альдегидов. В качестве субстратов мы выбрали 2-алкилзамещённые семикарбазоны ацетона **31c,d**.



34 a R = Pr; **b** R = Bu.

Обнаружено, что указанное превращение легко протекает в CHCl₃ или MeCN при комнатной температуре. Однако, выделенные продукты, помимо триазолидинов **34a,b**, содержали то или иное количество исходных семикарбазонов, зависящее не только от условий реакции, но и от величины загрузки субстрата. Таким образом, можно отметить достаточно низкую воспроизводимость реакции. Так, например, проведение превращения в найденных ранее оптимальных условиях (1 экв. TfOH, CHCl₃, кт, 24 ч) с последующей обработкой водным

раствором NaHCO_3 приводило к практически полному превращению **31d** ($R = \text{Bu}$) в триаколидин **34b**. Однако продукт, полученный согласно идентичной методике, но при большей нагрузке, содержал 33% исходного семикарбазона. При двукратном увеличении концентрации **31d** соотношение **31b/34b** не изменилось.

Неполное превращение в триаколидин наблюдали и для субстрата **31c** ($R = \text{Pr}$). Проведение реакции в присутствии большего избытка кислоты с одновременным увеличением концентрации в CHCl_3 позволило добиться практически полного протекания реакции. Обнаруженные нами различия при циклизации 2-алкилзамещённых семикарбазонов альдегидов и 2-алкилзамещённых семикарбазонов ацетона можно, по-видимому, объяснить менее благоприятными термодинамическими и кинетическими параметрами циклизаций в последнем случае из-за меньшей электрофильности субстратов и больших пространственных препятствий.

4. Выводы

1. Разработана универсальная стратегия синтеза новых 6-, 7-, 14- и 21-членных циклических тиосемикарбазидов, включающая получение оригинальных β -изотиоцианатокетонов, их реакции с гидразинами и последующие превращения образовавшихся β -тиосемикарбазидокетонов. В рамках реализации этой стратегии:

- а) впервые изучено присоединение HNCS к 3-незамещённым и 3-функционально замещённым бензилиденацетонам, в результате чего разработан метод синтеза ранее неизвестных β -изотиоцианатокетонов;
- б) показано, что 3-незамещённые и 3-фенилтиозамещённые 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-оны при реакции с гидразином превращаются в соответствующие 1-амино-6-гидрокси-гексагидропиримидин-2-тионы, которые в растворах существуют в виде равновесных смесей с их ациклическими изомерами – 4-(тиосемикарбазидо)бутан-2-онами;
- в) найдено, что 1-амино-6-гидрокси-гексагидропиримидин-2-тионы и полученные из них гидразоны 4-(тиосемикарбазидо)бутан-2-онов в присутствии кислотных промоторов подвергаются димеризации/циклизации или тримеризации/циклизации, в результате чего стереоселективно образуются ранее неизвестные 14-членные циклические бис-тиосемикарбазоны или 21-членные циклические трис-тиосемикарбазоны;
- г) разработан способ получения новых 6-незамещённых и 6-фенилтиозамещённых тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионов, основанный на расширении цикла 1-амино-6-гидрокси-гексагидропиримидин-2-тионов или на внутримолекулярной циклизации 4-(тиосемикарбазидо)бутан-2-онов, полученных реакцией 3-незамещённых и 3-фенилтиозамещённых 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-онов с гидразином, метилгидразином и этилгидразином;
- д) разработан способ получения новых 6-фенилтио-2-алкилтетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионов, основанный на внутримолекулярной циклизации 4-(тиосемикарбазидо)бутан-2-онов, полученных реакцией 4-изотиоцианато-3-фенилтиобутан-2-онов с метил- и этилгидразином.

2. Показано, что реакция алкилирования 14-членных циклических бис-тиосемикарбазонов в присутствии оснований приводит к образованию соответствующие макроциклические бис-изотиосемикарбазонов, а в отсутствие оснований они претерпевают уникальную реакцию двойного сужения макроцикла с образованием производных дипиримидотетразина. Последние получают также при обработке бис-изотиосемикарбазонов кислотами.

3. На примере синтеза нейтральных комплексов катиона Ni(II) с 14-членными циклическими бис-тиосемикарбазонами и бис-изотиосемикарбазонами продемонстрировано, что эти классы макроциклов могут служить эффективными лигандами для катионов переходных металлов.
4. Разработан стереоселективный метод синтеза оригинальных 6-фенилтио-1,2,4-триазепан-3-тионов, основанный на восстановлении соответствующих тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионов цианоборгидридом натрия в слабокислой среде.
5. Впервые детально изучена кольчато-цепная изомерия семикарбазоны альдегидов \rightleftharpoons 1,2,4-триазолидин-3-оны. Показано, что семикарбазоны алифатических альдегидов полностью циклизуются под действием сильных кислот Бренстеда в апротонных растворителях с образованием соответствующих солей N1-протонированных 1,2,4-триазолидин-3-онов.
6. Обнаружено, что соли N1-протонированных 1,2,4-триазолидин-3-онов и полученные из них основания неустойчивы в присутствии кислорода воздуха и подвергаются медленной окислительной ароматизации. Разработан новый синтез 2-алкил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-онов, заключающийся в циклизации семикарбазонов алифатических альдегидов под действием трифлюоридной кислоты с последующей ароматизацией выделенных 1,2,4-триазолидин-3-онов или их гидротрифлатов с помощью *мета*-хлорпербензойной кислоты.
7. Разработан метод синтеза 2-алкилсемикарбазонов альдегидов и ацетона, основанный на обработке соответствующих 2-незамещённых семикарбазонов гидридом натрия с последующим действием подходящего алкилирующего реагента.
8. Разработан и запатентован общий метод получения ранее труднодоступных 2-алкилсемикарбазидов или их гидрохлоридов из гидрохлорида семикарбазиды, заключающийся в образовании семикарбазона ацетона, его алкилировании по атому азота N2 с последующим кислотным гидролизом полученных продуктов.
9. В результате проделанной работы синтезировано 84 новых соединения, структура которых установлена с помощью методов ИК, 1D и 2D ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии низкого и высокого разрешения, элементного анализа, рентгеноструктурного анализа. Изучены регио- и стереоселективные аспекты проведенных реакций. В ряде случаев для объяснения результатов экспериментов были проведены квантово-химические вычисления методом DFT B3LYP/6-311++G(d, p).

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Kuvakin A.S. Ring-chain isomerism of aldehyde 2-alkylsemicarbazones: experimental and theoretical studies. Novel semicarbazone-based synthesis of 2-alkyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-ones / A.S. Kuvakin, A.A. Fesenko, A.D. Shutalev // Chem. Heterocycl. Compounds. – 2023 – Т. 59 – № 11/12 – С. 758-768.
2. Fesenko A.A. N2-Alkylation of semicarbazones. A general and efficient protocol for the synthesis of 2-alkylsemicarbazides from semicarbazide / A.A. Fesenko, L.A. Trafimova, M.O. Zimin, A.S. Kuvakin, A.D. Shutalev // Arkivoc. – 2020 – № 2 – С. 176–189.
3. Шуталев А.Д. Method for obtaining 2-alkyl-substituted semicarbazides / А.Д. Шуталев, Л.А. Трафимова, М.О. Зимин, А.С. Кувакин // Патент RU 2670622 – 2018.

4. Kuvakin A.S. Density Functional Theory Study on Ring-Chain Isomerism of Semicarbazones / A.S. Kuvakin, A.A. Fesenko, A.D. Shutalev // Chemistry Proceedings – 2023 – Т. 14, № 1 – 13. DOI: 10.3390/ecsoc-27-16085
5. Fesenko A.A. A New Efficient Route to 2-Alkylsemicarbazides / A.A. Fesenko, L.A. Trafimova, M.O. Zimin, A.S. Kuvakin, A.D. Shutalev // Proceedings – 2019 – Т. 41 – № 1 – 46. DOI: 10.3390/ecsoc-23-06501
6. Трафимова Л.А. Эффективные синтетические стратегии на основе 2-алкилзамещённых семикарбазидов / Трафимова Л.А., Зимин М.О., Кувакин А.С., Лони́на Н.Н., Шуталев А.Д. // Сборник материалов 1-й Всероссийской научной конференции с международным участием «Синтез, анализ и технологии в контексте зеленой химии». Астрахань – 2017 – С.45.
7. Кувакин А.С. Простой синтез 2-алкилзамещённых семикарбазонов и их превращение в производные 1,2,4-триазол-3-она / Кувакин А.С., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. // Сборник тезисов докладов VIII Молодежной конференции ИОХ РАН. Москва – 2019 – С. 123.
8. Кувакин А.С. Циклизация и циклоолигомеризация 4-(γ-оксоалкил)(тио) семикарбазидов и их производных – эффективный путь к 7-, 14-, 21- и 28-членным полиазагетероциклам. / Шуталев А.Д., Фесенко А.А., Кувакин А.С. // Материалы Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений «KOST-2021». Сочи – 2021. – С.388.
9. Кувакин А.С. Препаративный метод синтеза новых 14-членных 1,2,4,8,9,11-гексаазамакроциклов / Кувакин А.С., Шуталев А.Д., Фесенко А.А. // Материалы IX Молодежной конференции ИОХ РАН. Москва – 2021. – С. 76.
10. Кувакин А.С. Синтез новых β-изотиоцианатокетонов на основе арилиденацетонов / Кувакин А.С., Шуталев А.Д., Фесенко А.А. // Тезисы VII Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике». Пермь – 2022. – С. 175.
11. Shutalev A.D. Novel (thio)semicarbazone-based polyaza macrocycles: synthesis, reactivity, and metal-binding capacity / A.D. Shutalev, A.A. Fesenko, A.S. Kuvakin, A.N. Yankov // Тезисы VII Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике». Пермь – 2022. – С.135
12. Кувакин А.С. Реакция 4-арилбут-3-ен-2-онов с тиоциановой кислотой: синтез новых β-изотиоцианатокетонов / Кувакин А.С., Шуталев А.Д., Фесенко А.А. // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022». Москва – 2022. – С. 527.
13. Кувакин А.С., Шуталев А.Д. β-Изотиоцианатокетоны в синтезе 6-фенилтио-замещённых тетрагидро- и пергидро-1,2,4-триазепин-3-тионов // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023». Москва – 2023. – С. 627.
14. Кувакин А.С., А.Д. Шуталев. Синтез функционализированных 1,2,4-триазепин-3-тионов на основе β-изотиоцианатокетонов // Материалы XXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке». Томск – 2023. – С. 272-273.
15. Кувакин А.С. Синтез 6-(фенилтио)замещённых семичленных гетероциклических тиосемикарбазонов и тиосемикарбазидов / Кувакин А.С., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. // Материалы конференции «X Молодежная конференция ИОХ РАН», Москва – 2023. – С. 177.

16. Кувакин А.С. Новый метод синтеза 1,2,4-триазол-3-онов циклизацией семикарбазонов альдегидов с последующей окислительной ароматизацией / Кувакин А.С., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. // Сборник тезисов докладов III Всероссийской конференции им. академика В.И. Овчаренко «Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты». Москва – 2023 – С.113.
17. Кувакин А.С. Изотиоцианатный подход к синтезу циклических тиосемикарбазонов с различным размером цикла / Кувакин А.С., Фесенко А.А., Шуталев А.Д. // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024». Москва – 2024. – С. 601.