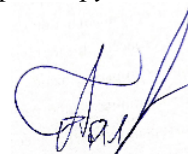


**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

---

*На правах рукописи*



**Галочкин  
Антон Андреевич**

**СИНТЕЗ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[4,5-*d*]ИМИДАЗОЛА**

(1.4.3 — Органическая химия)

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
к.х.н., с.н.с. В.В. Баранов

Москва — 2024

## Оглавление

Список сокращений и условных обозначений .....	5
1 Введение .....	6
2 Литературный обзор.....	10
2.1 Синтез селенонов на основе солей гетероциклических соединений.....	10
2.1.1 Синтез имидазол-2-селенонов .....	11
2.1.2 Синтез бензимидазол-2-селенонов.....	16
2.1.3 Синтез бисимидазол- и бисбензимидазол-2-селенонов .....	21
2.1.4 Синтез дигидроимидазол-2-селенонов .....	25
2.1.5 Синтез 1,2,4-триазолселенонов.....	27
2.1.6 Синтез селенонов других гетероциклических соединений .....	31
2.2 Синтез селенонов на основе гетероциклов, содержащих тиомочевинный фрагмент	37
2.3 Синтез селенонов гетероциклических соединений на основе изоселеноцианатов.....	39
2.3.1 Синтез селеногидантоинов и их производных.....	39
2.3.2 Синтез би-, три-, поли- и спироциклических молекул, содержащих фрагмент селеномочевины .....	41
2.3.3 Синтез имидазол-2-селенонов .....	45
2.3.4 Синтез 1,2,4-триазол-5-селенонов .....	45
2.3.5 Синтез 2-селеноксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1 <i>H</i> )-онов .....	48
2.4 Синтез селенонов гетероциклических соединений из селеномочевин .....	48
2.5 Синтез селенонов гетероциклических соединений на основе β- и γ-диаминов .....	51
2.6 Другие методы синтеза селенонов гетероциклических соединений.....	54
2.7 Заключение.....	60
3 Обсуждение результатов .....	61
3.1 Синтез исходных семитио- и тиогликольурилов.....	61
3.1.1 Синтез мочевины и тиомочевины.....	61
3.1.2 Синтез семитио- и тиогликольурилов.....	62
3.1.3 Синтез новых 1-замещённых семитиогликольурилов .....	65

3.1.4 Региоселективный синтез недоступных 1-алкил-4-метилсемитиогликольурилов	72
3.1.5 Направленный синтез 1,3,4-триалкилзамещённых семитиогликольурилов	77
3.1.6 Диастереоселективный синтез энантиомерно чистых 1-(( <i>R(S)</i> )-1-фенилэтил)замещённых семитиогликольурилов на основе энантиомерно чистых мочевины	79
3.2 Синтез семиселено- и тиоселеногликольурилов	84
3.2.1 Синтез семиселеногликольурилов различного типа замещения	86
3.2.2 Синтез 1,3-дизамещённых тиоселеногликольурилов	92
3.3 Синтез первых представителей новых гетероциклических систем - 3,3а-дигидро-1 <i>H</i> -имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1- <i>b</i> ]тиазолов и 3,3а-дигидро-1 <i>H</i> -имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1- <i>b</i> ][1,3]селеназолов	94
3.4 Синтез новых азинов – гибридных молекул, содержащих фрагменты имидазо[4,5- <i>d</i> ]имидазола и оксиндола	99
3.5 Изучение биологической активности и цитотоксичности полученных соединений	106
4 Экспериментальная часть	113
4.1 Методики синтеза мочевины и тиомочевины	113
4.1.1 Синтез 1-замещённых мочевины 1а-г	113
4.1.2 Синтез 1-алкил-3-фенилзамещённых мочевины 1т,у	114
4.1.3 Синтез 1,3-дипропилмочевины 1v	115
4.1.4 Синтез 1-этилтиомочевины 2а и 1-изобутилтиомочевины 2б	115
4.1.5 Синтез несимметрично 1,3-дизамещённых тиомочевины 2с-к	115
4.2 Методики синтеза 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов (ДГИ) 7а,б,д,е и 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов (ДГИТ) 8с,л,м,о	115
4.3 Методика синтеза 4,5-диметоксиимидазолидин-2-тиона (ДМИТ) 9	117
4.4 Методика синтеза (8 <i>S</i> *,8а <i>S</i> *)-8-метокситетрагидро-2 <i>H</i> -имидазо[5,1- <i>b</i> ][1,3]оксазин-6(7 <i>H</i> )-она 10	117
4.5 Синтез 1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-2(3 <i>H</i> )-тиона 16	118

4.6	Методика синтеза 1,1'-((4R*,5R*)-1-метил-2-тиоксоимидазолидин-4,5-диил)бис(3-изопропилмочевины) 17' и 1,1'-((4R*,5S*)-1-метил-2-тиоксоимидазолидин-4,5-диил)бис(3-изопропилмочевины) 17" .....	118
4.7	Методики синтеза семитиогликольурилов и тиогликольурилов .....	119
4.7.1	Синтез 1,3-дизамещённых семитиогликольурилов 5a-f и тиогликольурилов 6a-k .....	119
4.7.2	Методики синтеза 1-замещённых семитиогликольурилов 5g-v, y', y'', z, aa .....	122
4.7.3	Общая методика синтеза 1-алкил-4-метилсемитиогликольурилов 11a-h и 1-метил-6-этилсемитиогликольурила 12a.....	130
4.7.4	Методики синтеза 1,3,4-триалкилзамещённых семитиогликольурилов 18a-h.....	133
4.8	Синтез (2aR*,2a <sup>1</sup> R*)-6-метил-3-((S*)-1-фенилэтил)-1-тиоксогексагидро-1H-2,3,4a,6,7a-пентаазазациклопента[cd]инден-4(2H)-она 20 .....	136
4.9	Синтез изотиоурониевых солей 25a-n, 26a, 28b,c .....	136
4.9	Методика синтеза 1,3-диметил-5-(метилтио)-3,3a,6,6a-тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-она 25a' .....	142
4.10	Методики синтеза семиселеногликольурилов 23a-ad и тиоселеногликольурилов 24a-k .....	142
4.11	Методики синтеза 3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b]тиазолов 30a-d, 31a,b и 3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b][1,3]селеназолов 32a-d, 33a,b .....	155
4.12	Методика синтеза 5-гидразоногексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2-онов 35a-c и 5-гидразоногексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2-тионов 35d,e.....	161
4.13	Методика синтеза азинов 34a-z .....	162
4.14	Синтез гидрохлоридов азинов 37a-e .....	174
4.15	Изомеризация азина 34v и гидрохлорида азина 37e.....	175
4.15.1	Изомеризация азина 34v под действием УФ и видимого света.....	175
4.15.2	Изомеризации гидрохлорида азина 37e при нагревании .....	176
5	Выводы.....	177
	Список литературы.....	178

## Список сокращений и условных обозначений

ДААД – диалкилацетилендикарбоксилат	DMFDMA – диметилацеталь
ДГИ – 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он	диметилформаида
ДГИТ – 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тион	DMTr – 4,4'-диметокситритил
ДМИТ – 4,5-диметоксиимидазолидин-2-тион	2-Fu – фуран-2-ил
ДЭАД – диэтилацетилендикарбоксилат	GC – стеклоуглерод
кип. – кипячение	Ger - геранил
к.т. – комнатная температура	Hal - галоген
РСА – рентгеноструктурный анализ	Het – гетероциклический остаток
Ad – адамантил	HMDS – гексаметилдисилазан
All – аллил	Im – имидазольный фрагмент
Woc – <i>трет</i> -бутоксикарбонил	Mes – мезитил
Wn – бензил	MW – микроволновое излучение
[BMIM][HSO <sub>4</sub> ] – гидросульфат 1-бутил-3-метилимидазолия	Nh – нафтил
BzIm – бензимидазольный фрагмент	NHC – <i>N</i> -гетероциклический карбен
Cy – циклогексил	<i>One pot</i> – однореакторный метод
ДАВСО – 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан	Ph <sup>F</sup> – пентафторфенил
DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен	PMP – <i>n</i> -метоксифенил
DCE – дихлорэтан	<i>c</i> -Pr – циклопропил
DCM – дихлорметан	PTSA – <i>n</i> -толуолсульфокислота
DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон	Py – пиридил
DiPP – 2,6-диизопропилфенил	TBAB – тетрабутиламмония бромид
DMA – диметилацетамид	TBDPS – <i>трет</i> -бутилдифенилсилил
DMAP – 4-диметиламинопиридин	Tf – трифлат
	Tol – толил
	Ts – тозил

# 1 Введение

**Актуальность работы.** Яркими представителями имидазо[4,5-*d*]имидазолов являются бициклические бисмочевины – гликольурилы. Эти соединения обладают различными видами фармакологической активности: прежде всего, разработан и внедрен в медицинскую практику дневной транквилизатор «Мебикар», а среди широкого разнообразия синтезированных структур встречаются гликольурилы, проявляющие антибактериальные, ноотропные и нейротропные свойства. За более чем 30 лет исследований синтезированы сотни представителей, однако превзойти «Мебикар» не удалось, потенциал таких структур практически исчерпан. Новой вехой в изучении химии и возможных путей применения имидазо[4,5-*d*]имидазолов стала разработка удобных препаративных подходов к синтезу гетероаналогов гликольурилов - 5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-онов (семитиогликольурилов) и тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дитионов (тиогликольурилов). Производные тио(семитио)гликольурилов проявили антипролиферативную и противогрибковую активности, а единственный пример селеносодержащего гетероаналога – диселеномебикар – запатентован в качестве кормовой добавки. Таким образом, имидазо[4,5-*d*]имидазольный фрагмент является перспективным структурным блоком для конструирования новых молекул с биологической активностью, а разработка методов его функционализации является **актуальной**.

Одним из широко используемых подходов в синтезе биологически активных веществ является комбинация нескольких фармакофорных фрагментов в одной молекуле, а наличие реакционноспособной (NH-C=S)-группы в тиогликольурилах открывает широкие горизонты направленной функционализации таких бициклов.

Известно, что введение атома селена в молекулу халькогенсемикарбазонов приводит к увеличению антибактериальной, противопаразитарной и противовирусной активности. Тиазолидиноновый фрагмент входит в состав биологически активных соединений, проявляющих бактерицидную, пестицидную, фунгицидную, инсектицидную, противосудорожную, туберкулостатическую и противовоспалительную активности, а гидразоны изатинов проявляют цитотоксическую, противоопухолевую, и противомаларийную виды активности.

**Целью работы** является разработка методов получения новых производных имидазо[4,5-*d*]имидазола с селеномочевинным, тиазолидиновым, селеназолидиновым и оксиндольным фрагментами на основе тиогликольурилов и их изотиоурониевых солей изучение биологической активности полученных соединений.

Для выполнения поставленной цели предполагалось решить следующие основные задачи:

1. Разработка методов синтеза широкого круга тио(семитио)гликольурилов, в том числе энантиомерно чистых, и их изотиоурониевых солей.
2. Разработка методов синтеза новых производных имидазо[4,5-*d*]имидазола с селеномочевинным, тиазолидиновым, селеназолидиновым и оксиндольным фрагментами.
3. Исследование биологической активности полученных соединений.

#### **Научная новизна и практическая значимость работы.**

Разработаны новые методы функционализации имидазо[4,5-*d*]имидазолов, что позволило синтезировать широкий круг новых бициклических производных (тио(семитио)гликольурилов и семиселено(тиоселено)гликольурилов), неизвестные ранее трициклические системы (3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолы и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолы) и недоступные гибридные молекулы, содержащие имидазо[4,5-*d*]имидазольный и оксиндольный фрагменты.

Реализованы методы синтеза ранее недоступных 1-замещённых, в том числе энантиомерно чистых, 1-алкил-4-метил-, 1,3,4-триалкилсемитиогликольурилов и 1,3-дизамещённых тиогликольурилов на основе циклоконденсации 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов(тионов) с HNCS или 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов с различными мочевидами.

Разработан универсальный подход селенирования тио(семитио)гликольурилов на основе синтетической последовательности, заключающейся в *S*-метилировании исходных субстратов до соответствующих изотиоурониевых солей с их последующим взаимодействием с генерируемым *in situ* NaHSe.

В результате изучения реакций симметрично 1,3-дизамещённых тио(семитио)гликольурилов или тиоселено(семиселено)гликольурилов с диэтилацетилендикарбоксилатом получены первые представители новых гетероциклических систем – 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолы и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолы.

Разработан метод получения азинов, содержащих фрагмент имидазо[4,5-*d*]имидазола и оксиндола, на основе взаимодействия изотиоурониевых солей с гидратом гидразина и последующей конденсацией полученных гидразоимидазоимидазолов с изатинами. Изучение изомеризации целевых азинов под действием кислот и оснований, УФ и видимого света, температуры свидетельствует о выявлении в ряду данных соединений новых молекулярных переключателей.

Биологические испытания тиоселено(семиселено)гликольурилов показали, что они являются новым классом соединений с противогрибковой активностью и низкой цитотоксичностью и перспективны для применения в медицине и сельском хозяйстве. Для трициклических соединений выявлена ингибирующая активность в отношении грибов-фитопатогенов. В каждой группе соединений выявлены соединения-лидеры.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Разработка методов синтеза 1-замещенных, в том числе энантиомерно чистых, 1,3-, 1,4-, 1,3,4-замещенных семитиогликольурилов, 1,3-дизамещенных тиогликольурилов и их изотиоурониевых солей.

2. Разработка процесса селенирования изотиоурониевых солей для синтеза целевых тиоселено(семиселено)гликольурилов.

3. Синтез новых гетероциклических систем – 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолов и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолов.

4. Синтез новых гибридных молекул, включающих имидазо[4,5-*d*]имидазольный и оксиндольный фрагменты.

5. Исследование биологической активности полученных соединений.

**Достоверность полученных результатов** обеспечивается применением комплекса современных физико-химических методов анализа, таких как: спектроскопия ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , в том числе методов 2D ЯМР-спектроскопии (HSQC, HMBC), масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК спектроскопия, рентгеноструктурный анализ.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на российских и международных конференциях, среди которых Международная конференция «Катализ и органический синтез» (ICCOS-2019) (ИОХ РАН, Москва, 2019), Всероссийская научная конференция Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней (пансионат МГУ Красновидово, Московская область, 2020), XXIX Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022» (МГУ, Москва, 2022), XXV Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (ННГУ им. Лобачевского, Нижний Новгород, 2022), X Молодёжная конференция ИОХ РАН, (ИОХ РАН, Москва, 2023), Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (СПбГУ, Санкт-Петербург, 2023).



**Публикации.** По результатам проведенных исследований опубликовано 6 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 6 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

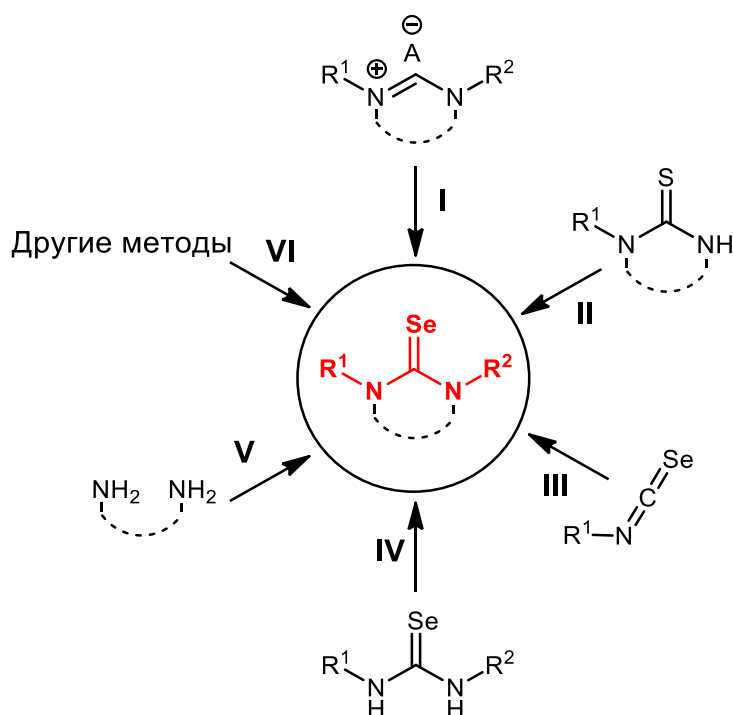
**Личный вклад** автора состоял в поиске, анализе и систематизации литературных источников, планировании и проведении экспериментов, установлении строения полученных соединений и самостоятельной интерпретации экспериментальных данных.

**Структура и объём работы.** Диссертация состоит из списка сокращений; введения; литературного обзора, посвященного методам синтеза насыщенных, ненасыщенных и конденсированных пяти и шестичленных гетеро- и полигетероциклических соединений с фрагментом селеномочевины; обсуждения результатов; экспериментальной части; выводов; списка литературы. Материал изложен на 200 страницах машинописного текста, библиографический список включает в себя 231 наименование.

## 2 Литературный обзор

В обзоре обобщены и рассмотрены современные материалы о методах синтеза насыщенных, ненасыщенных и конденсированных пяти и шестичленных гетеро- и полигетероциклических соединений с фрагментом селеномочевины (далее селеноны). Селеноны постоянно привлекают внимание исследователей. Предлагаются новые исходные реагенты, расширяются границы имеющихся подходов и развиваются новые методы их получения (рисунок 1). Методы синтеза селенонов развиваются в нескольких направлениях, среди которых преобладают четыре основных. В первом направлении ключевыми реагентами являются соли соответствующих гетероциклических соединений (имидазолиевые, бензимидазолиевые, триазилиевые, дигидроимидазолиевые и другие, подход I). Во втором реализуется замещение атома серы в гетероциклах с фрагментом тиомочевины на селен (подход II). В третьем и четвертом разделах рассмотрены синтезы селенонов на основе изоселеноцианатов (подход III) и селеномочевин (подход IV). В отдельные разделы сформированы многочисленные методы синтеза селенонов, представленные отдельными примерами (подходы V, VI).

Рисунок 1. Подходы к синтезу селенонов



### 2.1 Синтез селенонов на основе солей гетероциклических соединений

Самым распространенным подходом к синтезу гетерилселенонов является селенирование солей азагетероциклов (имидазолиевых, бензимидазолиевых, триазилиевых и т.д.).

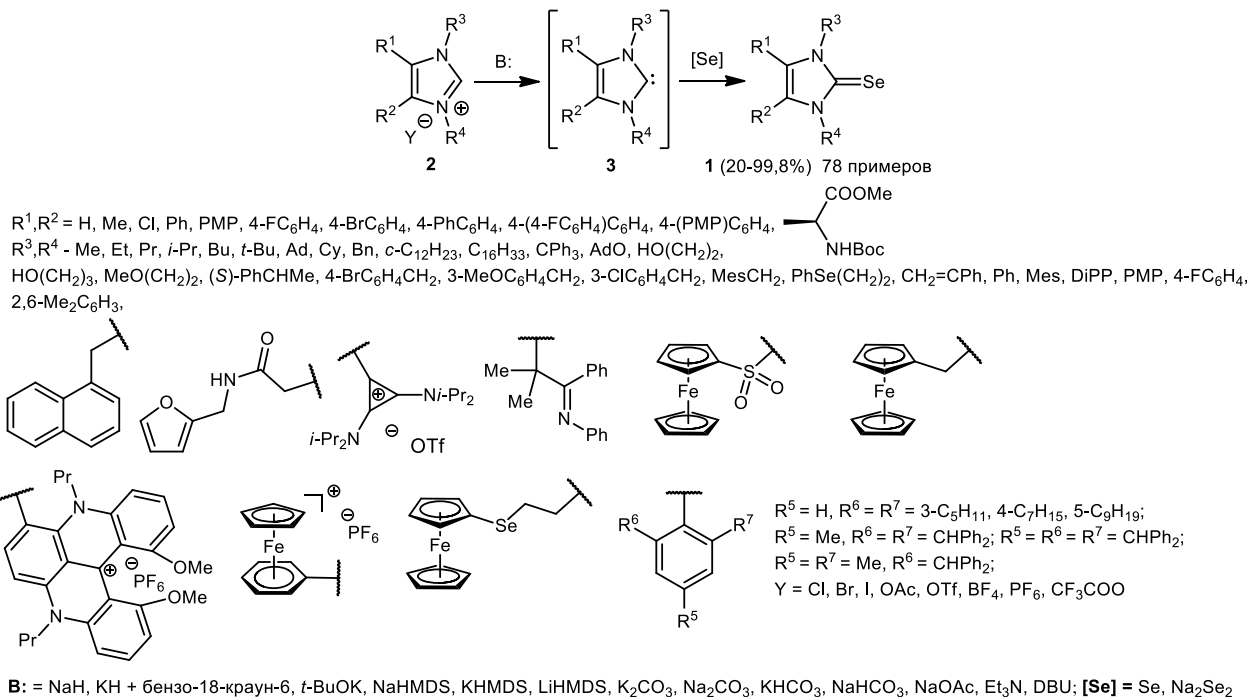
### 2.1.1 Синтез имидазол-2-селенонов

Имидазол-2-селеноны (далее имидазоселеноны) **1** получают селенированием имидазолиевых солей **2**. Этот процесс включает депротонирование имидазолиевых солей **2** под действием оснований (стадия 1) и реакцию образующихся карбеновых интермедиатов **3** с селенирующим агентом (стадия 2). Такой двухстадийный процесс проводят как в однореакторном исполнении (*one pot*, схема 1, 78 примеров) [1–35] так и последовательно с выделением свободных карбенов (схема 2, 8 примеров) [36–40]. Большинство реакций проводят в инертной атмосфере, однако встречаются отдельные работы, в которых целевые продукты синтезируют без использования инертной атмосферы [29,30]. В однореакторном варианте проведения синтеза селенонов **1** для депротонирования солей используют различные основания: NaH в присутствии каталитических количеств *t*-BuOK [41,42], NaH [23], KN в присутствии бензо-18-крауна-6 [42], *t*-BuOK [1,12–14,16,27,31,32,40], NaHMDS [2,3,8,9,22,25,33], KHMDS [15,21], LiHMDS [28], K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [1,4-8,11,17-20,26,29,34,35], Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [13,34], NaHCO<sub>3</sub> [34], KHCO<sub>3</sub> [34], NaOAc [34], Et<sub>3</sub>N [29,30,34], DBU [10].

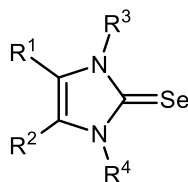
Исследовано влияние оснований на выход имидазоселенона **1a** (рисунок 2) при *one pot* селенировании и установлено, что при переходе от Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> к NaHCO<sub>3</sub> KHCO<sub>3</sub>, выход селенона **1a** резко снижается с 92% и 91% до 7% и 9% соответственно [34]. При использовании Et<sub>3</sub>N выход <3%, а при применении NaOAc продукт **1a** обнаружен лишь в следовых количествах. Разработан подход к синтезу имидазоселенонов **1b-g** с использованием оснований K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и Et<sub>3</sub>N [29,30]. Имидазоселеноны **1b-d** получены с использованием обоих оснований с одинаковой эффективностью [30]. Соединения **1e,f** получают только при добавлении K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (выходы 12% и 87% соответственно), выход имидазолселенона **1g** увеличивается на 13% в присутствии Et<sub>3</sub>N.

Источником селена, как правило, является элементарный селен (далее Se) [1–15,17–22,25–33,35,43]. В одной работе используется Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> [34]. Селенирование проводят в апротонных (ТГФ [1–3,9,12–16,21,22,25,27–29,32,44], Et<sub>2</sub>O [33], ДМФА [4,26], Me<sub>2</sub>CO [29,30], безводном MeCN [10,19]) и протонных растворителях (абс. MeOH [5–8,11,35], EtOH [18,20], H<sub>2</sub>O [13,17,34]) при охлаждении [13,14], комнатной температуре [1,12,16,19,23,27,31–33,44] и при повышенных температурах (50 °C [10], 60 °C [29,30], 64 °C [5–7,35], 68 °C [11], 78 °C [18,20], 80 °C [4,26], 100 °C [13,17,34]). Введение NaHMDS (KHMDS, LiHMDS) осуществляют при -80–(-78) °C, а далее реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре [2,3,9,15,21,22,25,28,33].

### Схема 1



**Рисунок 2.** Примеры имидазоселенонов **1**, для которых изучено влияние используемого основания на выход продукта.

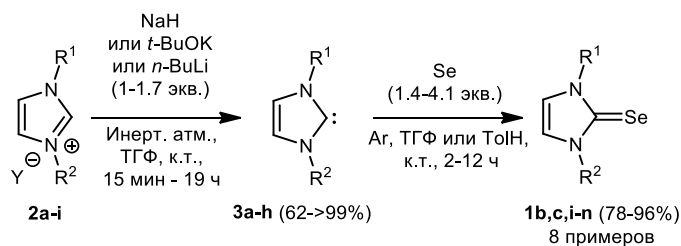


- 1**  $R^1 = R^2 = \text{H, } R^3 = \text{Me, } R^4 = \text{Bu}$  (**a**),  
 $R^3 = R^4 = \text{DiPP}$  (**b**), 2,6-(Ph<sub>2</sub>CH)<sub>2</sub>-4-MeC<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (**c**),  
 Ad (**e**), Cy (**f**), Mes (**h**);  
 $R^1 = R^2 = \text{Me, } R^3 = R^4 = \text{DiPP}$  (**d**);  
 $R^1 = R^2 = \text{Cl, } R^3 = R^4 = \text{DiPP}$  (**g**).

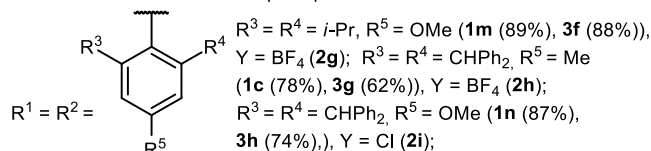
Разработан оригинальный метод получения имидазоселенонов **1b** и **1h** (схема 1, рисунок 2) в проточном реакторе [45]. Такой подход сочетает в себе скорость, высокую эффективность, применение слабого основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. На примере имидазоселенона **1b** продемонстрировано, что его выход зависит от загрузок. Целевой продукт **1b** синтезируют с выходом 73% при загрузке соответствующей соли 0.2 ммоль и с выходом 98% при загрузке 4.7 ммоль.

Имидазоселеноны **1b,c,i-n** синтезируют селенированием выделенных стабильных *N*-гетероциклических карбенов с объёмными заместителями у атомов азота **3a-h** (схема 2) [36–39,44,46]. Карбены **3a-h** получают из соответствующих солей **2a-i** действием основания [36,38–41,47–50].

## Схема 2

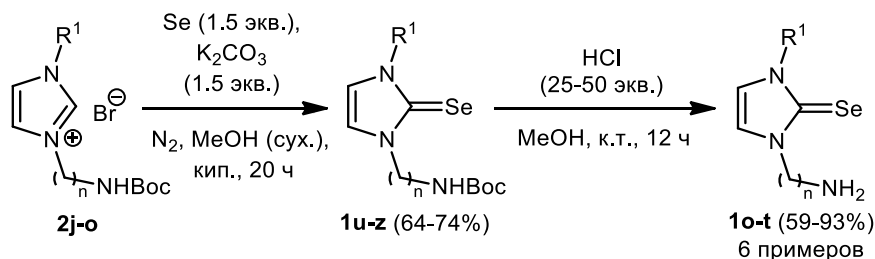


$R^1 = R^2 = \text{DiPP}$  (**1b** (96%), **3a** (84%)),  $Y = \text{Cl}$  (**2a**),  $\text{BF}_4$  (**2b**);  
 $R^1 = R^2 = t\text{-Bu}$  (**1i**, **3b** (84%)),  $Y = \text{Cl}$  (**2c**);  
 $R^1 = R^2 = 2,6\text{-}(p\text{-Tol})_2\text{C}_6\text{H}_3$  (**1j** (86%), **3c** (66%)),  $Y = \text{Cl}$  (**2d**);  
 $R^1 = \text{DiPP}$ ,  $R^2 = \text{O}=\text{P}t\text{-Bu}_2$  (**1k** (95%), **3d** (92%)),  $Y = \text{OTf}$  (**2e**);  
 $R^1 = \text{Mes}$ ,  $R^2 = \text{O}=\text{P}t\text{-Bu}_2$  (**1l** (90%), **3e** (>99%)),  $Y = \text{OTs}$  (**2f**);



Для синтеза имидазоселенонов **1o-t**, содержащих свободную  $\text{NH}_2$ -группу, используют соответствующие *N*-Вос-защищенные имидазолиевые соли **2j-o**. После селенирования солей **2j-o** с образованием соединений **1u-z** защитную группу удаляют кислотным гидролизом, что приводит к целевым продуктам **1o-t** (схема 3) [8]. Селенирование проходит в атмосфере азота в кипящем  $\text{MeOH}$  при добавлении  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

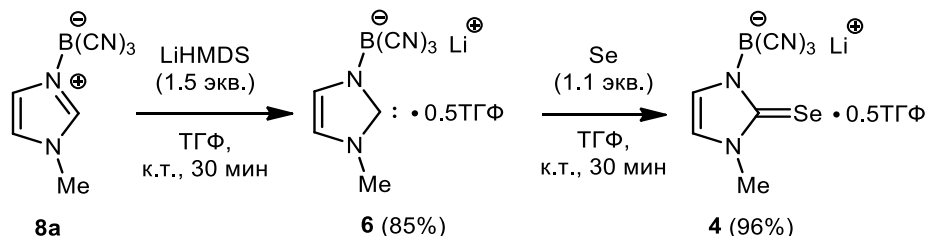
## Схема 3



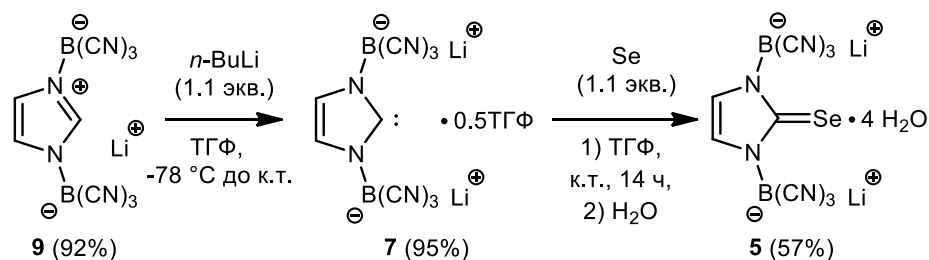
$n = 2$ ,  $R^1 = \text{Me}$  (**2j**, **1o** (66%), **1u** (70%)),  $\text{Et}$  (**2k**, **1p** (93%), **1v** (74%)),  
 $\text{Bn}$  (**2l**, **1q** (89%), **1w**);  
 $n = 3$ ,  $R^1 = \text{Me}$ , (**2m**, **1r** (84%), **1x** (67%)),  $\text{Et}$  (**2n**, **1s** (86%), **1y** (64%)),  
 $(\text{CH}_2)_2\text{NHBoc}$  (**2o**, **1t** (59%), **1z**).

Анионные трицианоборанзамещенные селеноны **4**, **5** получены реакцией карбенов с  $\text{Se}$  (схемы 4, 5) при комнатной температуре в ТГФ. Карбены **6**, **7** синтезировали из имидазолиевых солей **8a** и **9** действием  $\text{LiHMDS}$  и  $n\text{-BuLi}$  соответственно [51,52].

## Схема 4

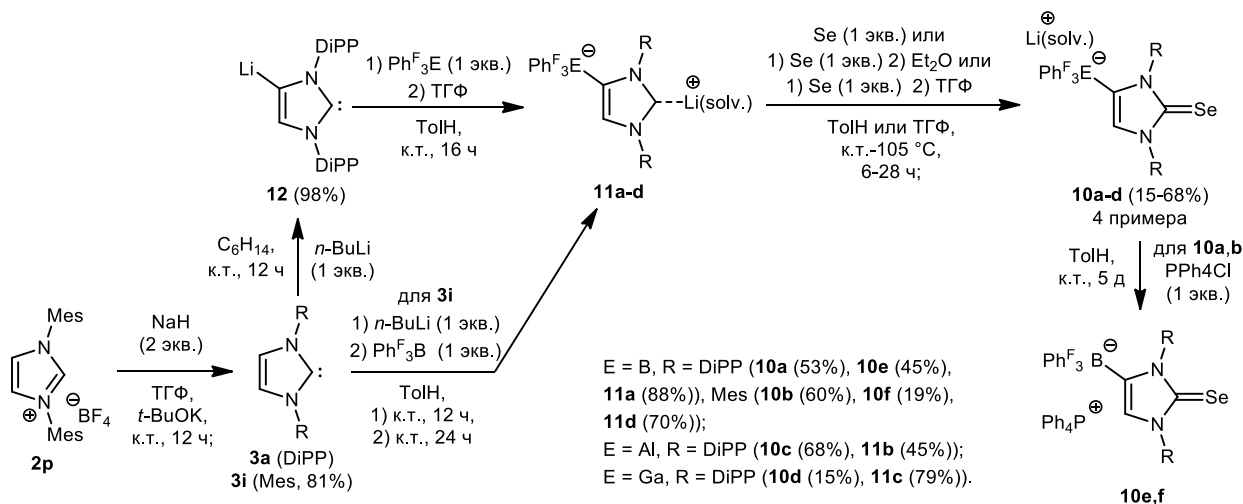


### Схема 5



4-Борат-, алюминат- и галлатфункционализованные литиевые соли имидазоселенонов **10a-d** получают селенированием литиевых комплексов карбенов **11a-d** (схема 6) [53]. Соединения **11a-c** синтезируют в 3 стадии. Сначала осуществляют синтез карбена **3i** действием основания на имидазолиевую соль **2p** [48]. Доступный *N*-гетероциклический карбен **3a** литируют до продукта **12** [54] с последующим замещением Li на Ph<sup>F</sup><sub>3</sub>E (E = B для **11a**, Al для **11b**, Ga для **11c**) [53,55,56]. Соединение **11d** получают из карбена **3i** одnoreакторным способом. Селеноны **10e,f** получают метатезисом катиона лития на тетрафенилфосфониевый.

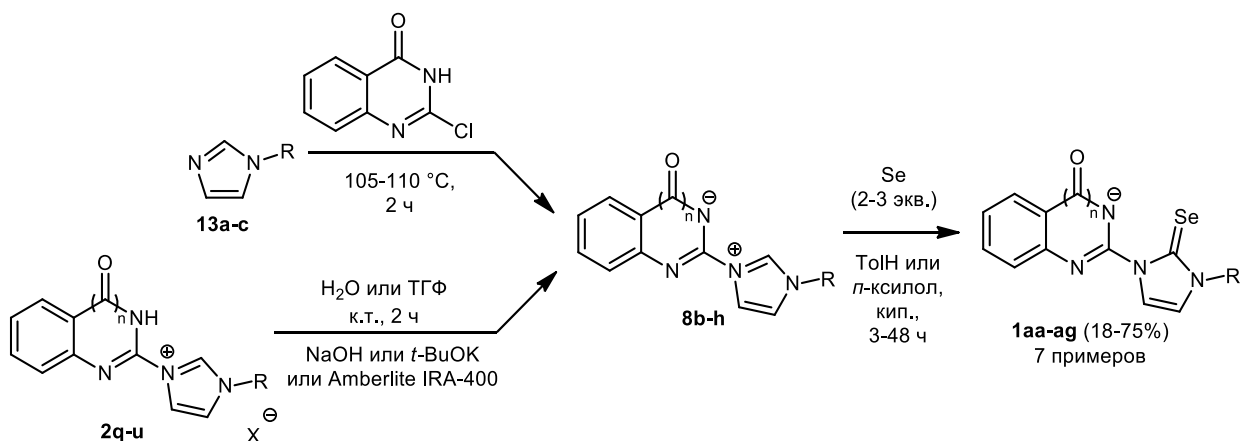
### Схема 6



Семь примеров селенонов с 2-бензимидазольным или 2-хиназолин-4-оновым заместителями **1aa-ag** синтезируют из бетаинов **8b-h** [57,58]. Промежуточные продукты **8b-h** получают введением 2-хиназолин-4-онового заместителя в 1-алкилимидазолы **13a-c**, либо депротонированием соответствующих имидазолиевых солей **2q-u** (схема 7).

Синтез 1,3-ди(2,5-диизопропилфенил)-4,5-дихлоримидазол-2-селенона **1g** осуществляется в 2 стадии (схема 8) [46]. Сначала карбен **3a** хлорируют по C(4) и C(5) избытком CCl<sub>4</sub> в ТГФ и получают карбен **3j**, который селенируют избытком элементарного Se.

### Схема 7

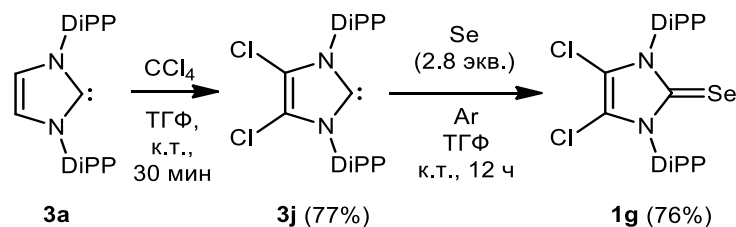


X = Cl (**2q-s,u**), BPh<sub>4</sub> (**2t**);

n = 0, R = Me (**2q**, **13a**, **8b**, **1aa** (52%)), *i*-Pr (**2r**, **8c** (66%), **1ab** (67%)), *t*-Bu (**2s**, **2t**, **8d** (67% из **1s**, 86% из **1t**), **1ac** (70%));

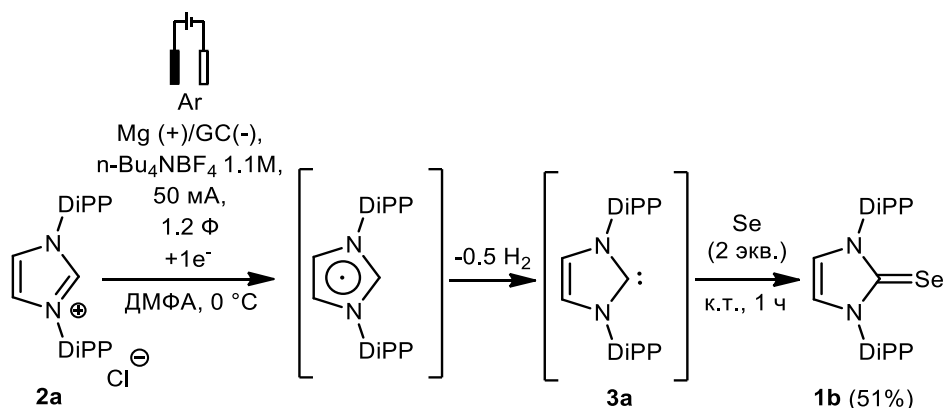
n = 1, R = Me (**8e** (67%), **1ad** (46%)), Bu (**13b**, **8f** (54%), **1ae** (35%)), All (**13c**, **8g** (75%), **1af** (18%)), Bn (**2u**, **8h** (68%), **1ag** (48%)).

### Схема 8



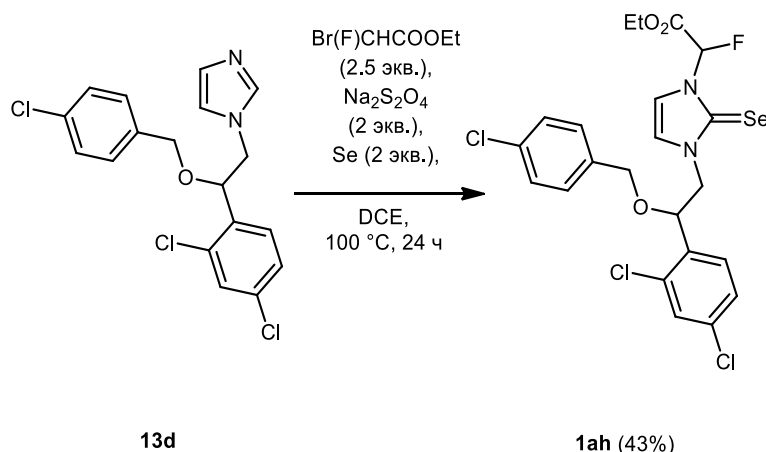
Известен пример прямого электрохимического восстановления соли **2a** до карбена **3a**, который селенируют, получая продукт **1b** с выходом 51% (схема 9) [59]. С использованием проточного реактора аналогичный селенон получают с выходом до 98%, что на 45% выше, чем при использовании электрохимического восстановления (схема 1) [45].

### Схема 9

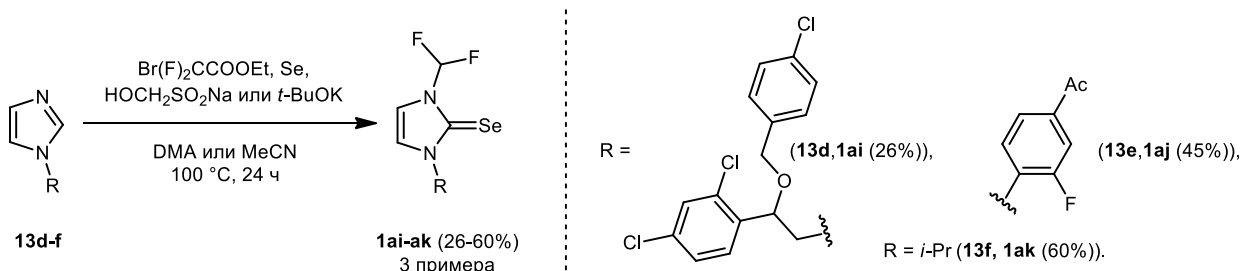


Имидазоселеноны с F-содержащими заместителями **1ah-ak** получают одnoreакторно, взаимодействием Se, соответствующих имидазолов **13d** и **13e,f** с этиловыми эфирами 2-бром-2-фторуксусной (схема 10) [60,61] и 2-бром-2,2-дифторуксусной кислот (схема 11) [61–64]. Синтезы отличаются условиями, приведенными на схемах 10 и 11.

### Схема 10



### Схема 11

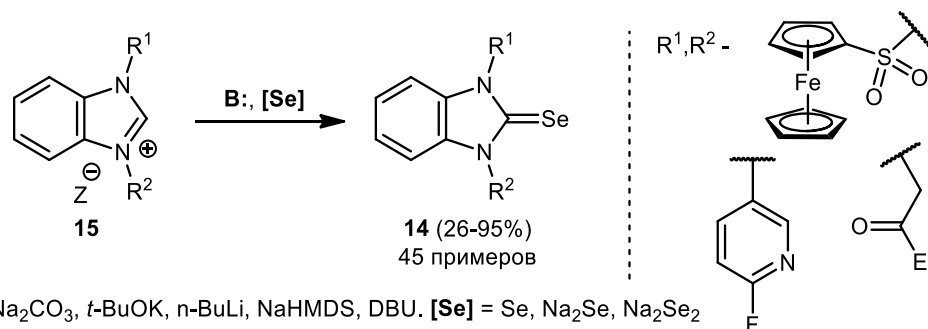


## 2.1.2 Синтез бензимидазол-2-селенонов

1,3-Дизамещенные 1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-селеноны **14** (бензимидазол-2-селеноны, 45 примеров с выходами от 26 до 95%) получают селенированием 1,3-дизамещенных бензимидазолиевых солей **15** (Схема 12), используя Se [2,8,9,17,33,65–77],  $\text{Na}_2\text{Se}_2$  [69,78–80] или  $\text{Na}_2\text{Se}$  [69,76]. Реакции осуществляют в инертной атмосфере  $\text{N}_2$  [2,8,9,66,69,76–80] или Ar [33,70,73–75,81]. В работе [67] инертный газ не указан. Иногда авторы не обсуждают наличие или отсутствие инертной атмосферы [17,65,68,72]. В одной работе реакции проводят на воздухе [71]. В качестве растворителей используют MeOH [8,66–68,73],  $\text{H}_2\text{O}$  [17,65,71,72], ТГФ [2,9,69,76,78–81],  $\text{Et}_2\text{O}$  [33,70,75–77], MeCN [74]. Температура проведения реакции зависит от выбранного основания. При использовании слабых неорганических оснований ( $\text{K}_2\text{CO}_3$  [8,17,65–68,73],  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  [71,72]) реакции проводят при температурах 65–100 °C, с *t*-BuOK – при комнатной температуре [69,76,78–80]. Сильные основания *n*-BuLi [69] и NaHMDS [2,9,33,70,75–77,81] добавляют при пониженных температурах (–80 °C [9], –78 °C [2,33,75–77,81], 0 °C [70]) с последующим повышением до комнатной. Описан метод, в котором использовали DBU, микроволновое излучение и повышенное давление (150W, 150 °C, 14 бар) [74]. Реакции проводят в течение 1–24 часов.



### Схема 12



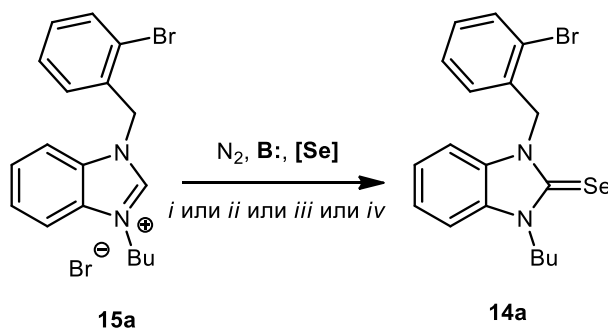
**B:** =  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , *t*-BuOK, *n*-BuLi, NaHMDS, DBU. **[Se]** = Se,  $\text{Na}_2\text{Se}$ ,  $\text{Na}_2\text{Se}_2$

Z = Cl, Br, I, OTf,  $\text{BF}_4$ ,  $\text{NTf}_2$

$\text{R}^1, \text{R}^2$  - Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, Bn, BnCH<sub>2</sub>, HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, HO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, Ph<sub>2</sub>CH, Me(O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, BocNH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, BocNH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, Ph, Py, 2-Py, PhSCH<sub>2</sub>, PhSeCH<sub>2</sub>, 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, (*i*-Pr<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>P

В работе [69] проводят сравнение методик селенирования на примере бромида **15a**. На первом этапе реакции используют *t*-BuOK (1 экв.) при комнатной температуре или *n*-BuLi (1–3 экв) и температуру  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , на втором Se,  $\text{Na}_2\text{Se}_2$  или  $\text{Na}_2\text{Se}$  и комнатную температуру. Этап 1 проводят в течение 1–10 ч, этап 2 в течение 5–10 ч. С наилучшим выходом (>98%) селенон **14a** получают в условиях *iv* (схема 13).

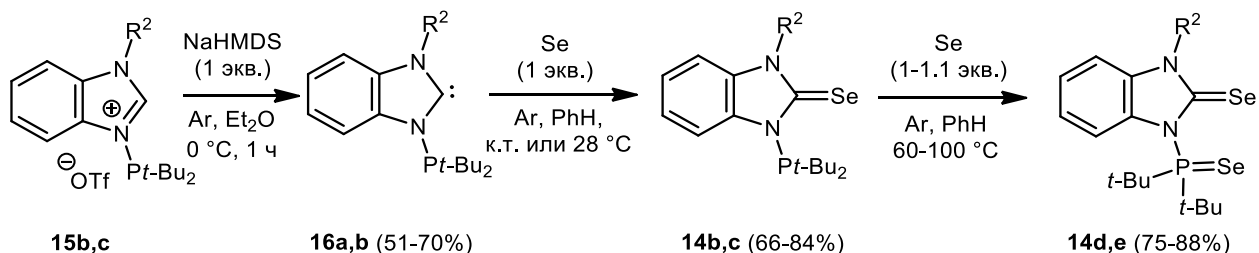
### Схема 13



Реагенты и условия: *i*: ТГФ,  $\text{N}_2$ , 1) *n*-BuLi (1–3 экв.),  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 1–2 ч, 2) Se, к.т., 8–10 ч (**14a** 30–40%); *ii*: ТГФ,  $\text{N}_2$ , 1) *t*-BuOK (1 экв.), к.т., 5–7 ч, 2)  $\text{Na}_2\text{Se}_2$  (1 экв.), к.т., 6–10 ч (**14a** 60–80%); *iii*: ТГФ,  $\text{N}_2$ , *t*-BuOK (1 экв.), Se (1 экв.), к.т., 5–6 ч (**14a** 20–30%); *iv*: ТГФ,  $\text{N}_2$ , 1) *t*-BuOK (1 экв.), к.т., 5–7 ч, 2)  $\text{Na}_2\text{Se}$ , к.т., 6–10 ч (**14a** >98%).

Синтез N-фосфонированных бензимидазол-2-селенонов **14b,c** осуществляют реакцией металлического Se с карбенами **16a,b**, полученными взаимодействием трифлатов **15b,c** с NaHMDS (схема 14) [70]. Кроме того, на 2х примерах атом Se вводят и в дитретбутилфосфанильный заместитель селенонов **14b,c**, получая фосфороселеноилпроизводные **14d,e**.

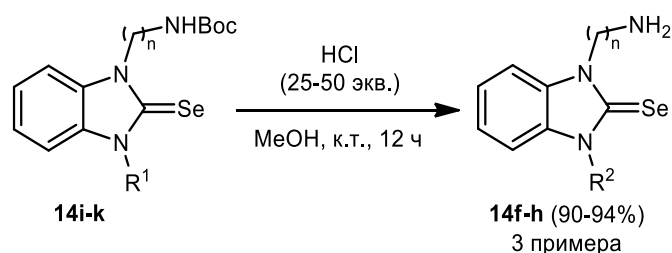
### Схема 14



$R^2 = \text{Me}$  (**14b,d**, **15b**, **16a**), *i*-Pr (**14c,e**, **15c**, **16b**).

Селеноны со свободной аминогруппой **14f-h** получают удалением *Boc*-защиты с селенонов **14i-k** (синтез описан на схеме 12), используя соляную кислоту (схема 15). [38]

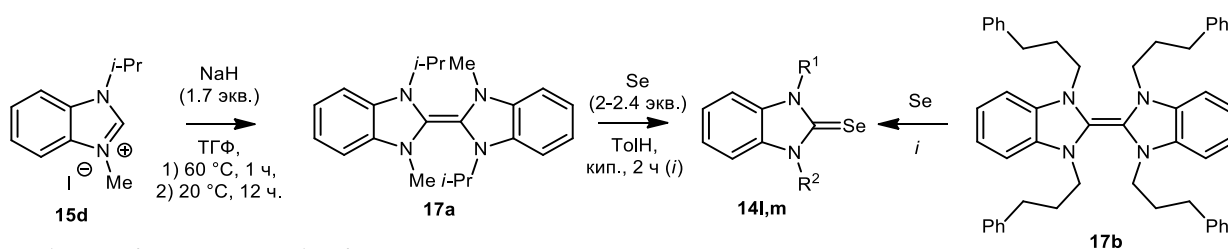
### Схема 15



**14**  $n = 2$ ,  $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{NHBoc}$  (**i**),  $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ , (**f** (90%));  
 $R^1 = R^2 = \text{Me}$ , (**j**, **g** (94%));  $n = 3$ ,  $R^1 = R^2 = \text{Et}$ , (**k**, **h** (94%)).

Синтез бензимидазол-2-селенонов **14l,m** осуществляют селенированием бисбензоимидазолиденилиденов **17a,b** (схема 16) [82,83]. Соединение **17a** получают из иодида **15d** действием избытка NaH в ТГФ [82].

### Схема 16

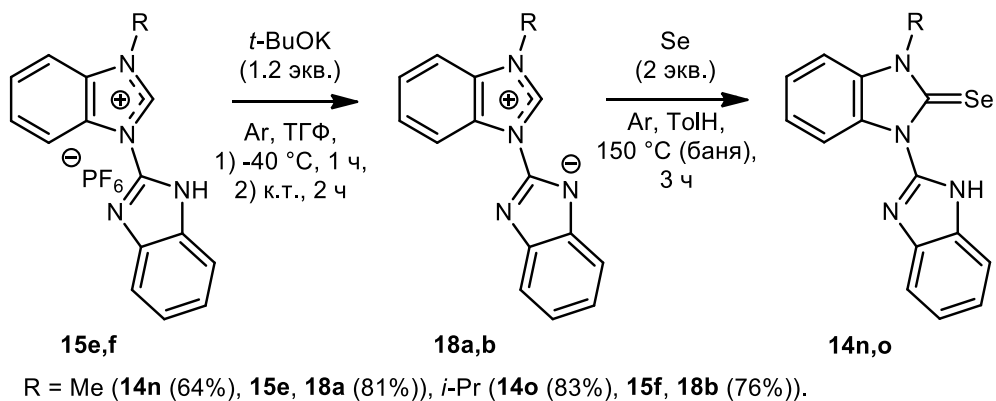


**14**  $R^1 = i\text{-Pr}$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (**l** (61%));  $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{Ph}$  (**m** (76%)).

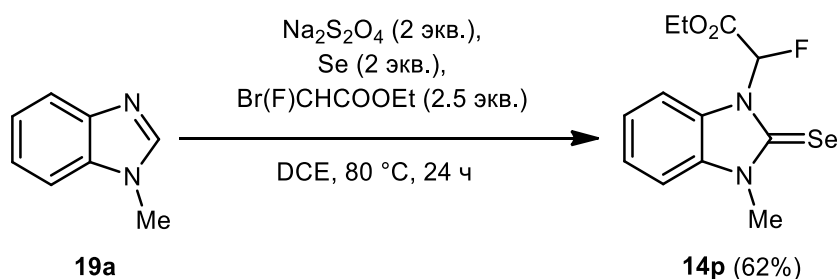
Бензимидазолселеноны **14n,o** с 1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ильным заместителем у атома азота получают селенированием цвиттерионов **18a,b**, которые образуются из гексафторфосфатов **15e,f** (схема 17) [84].

В нескольких работах [60–64,76] алкилирование и селенирование 1-замещенных бензимидазолов **19a-c** проводят в одну стадию. Селенон **14p** получают при взаимодействии 1-метилбензимидазола **19a**, этилового эфира 2-бром-2-фторуксусной кислоты ( $\text{Br(F)CHCOOEt}$ ) и Se в присутствии  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (схема 18) [60,61,76].

### Схема 17



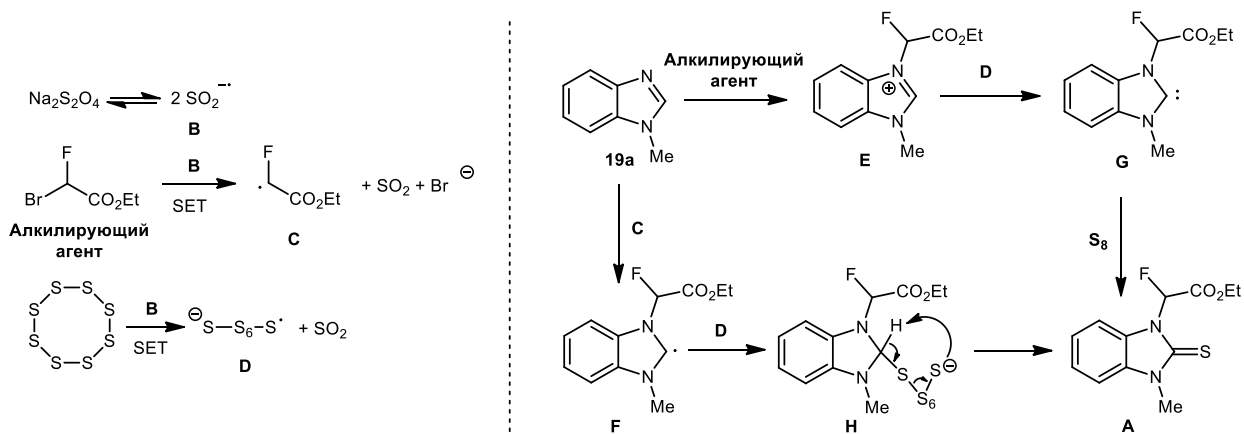
### Схема 18



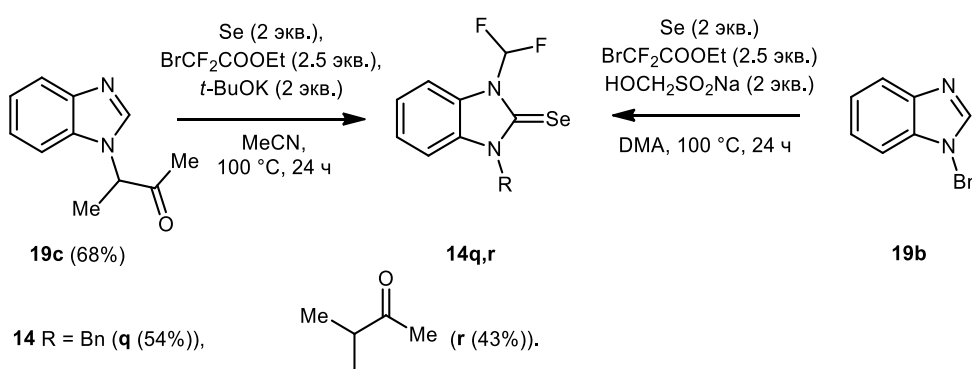
Возможный механизм аналогичен обсуждаемому механизму получения этил-2-фтор-2-(3-метил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)ацетата **A** (схема 19). Сначала дитионит натрия высвобождает анион-радикал  $\text{SO}_2^{\cdot-}$  (частица **B**), который, взаимодействуя с алкилирующим агентом, образует интермедиат **C**. Элементарная сера также может активироваться анион-радикалом **B**, давая интермедиат **D**. *N*-алкилирование бензимидазола **19a** может происходить двумя способами, а именно. прямое замещение алкилирующим агентом с образованием соли бензимидазолия **E** или радикальное присоединение интермедиата **C** к **19a**, что дает радикал **F**. Анион серы в **D** может отщеплять протон от соли бензимидазолия **E** с образованием карбена **G**, который подвергается тиокетонизации, превращаясь в продукт **A**. Радикал **F** также может взаимодействовать с частицей **D**, образуя интермедиат **H**. Отрицательно заряженный фрагмент молекулы **H** является достаточно основным для того, чтобы произошло внутримолекулярное отщепление атома водорода от имидазольного кольца, приводящее к образованию соединения **A**. Описанные превращения справедливы и для реакций селенирования.

*N*-Дифторметилзамещённые селеноны **14q,r** синтезируют из *N*-бензил(2-бутанон-3-ил)бензилимидазолов **19b,c**, этилового эфира 2-бром-2,2-дифторуксусной кислоты, Se и гидроксиметансульфината натрия [62,63] или *t*-BuOK [64] (схема 20).

### Схема 19

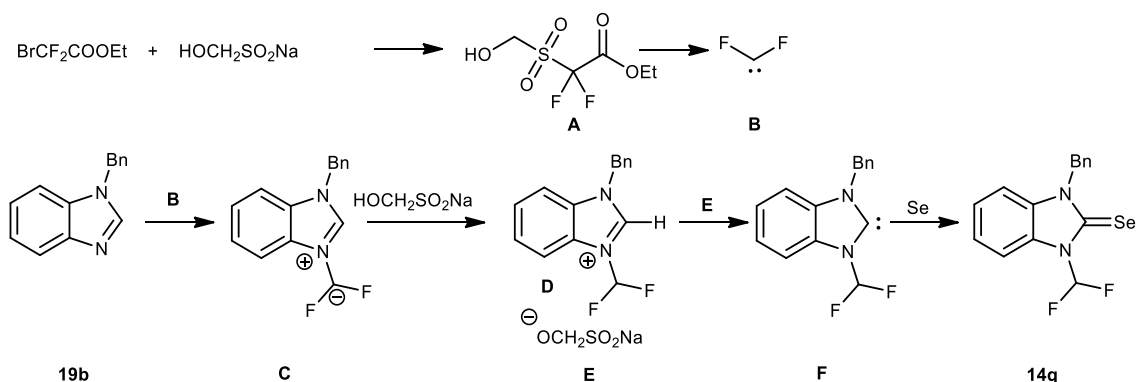


### Схема 20



Авторы предлагают следующий механизм протекания процесса с участием гидроксиметансульфината натрия (схема 21) [63]. На первом этапе происходит реакция нуклеофильного замещения брома в  $\text{BrCF}_2\text{COOEt}$  гидроксиметансульфинат-анионом с образованием сульфонового интермедиата **A**, распадающегося с образованием дифторкарбена **B**, который взаимодействует с бензимидазолом **19b**, что приводит к бетаину **C**. Интермедиат **C** захватывает протон из молекулы гидроксиметансульфината натрия с образованием интермедиата **D** и противоиона **E**. Анион **E** депротонирует интермедиат **D** с образованием карбена **F**, который, взаимодействуя с элементарным селеном, образует целевой дифторметилзамещенный селенон **14q**.

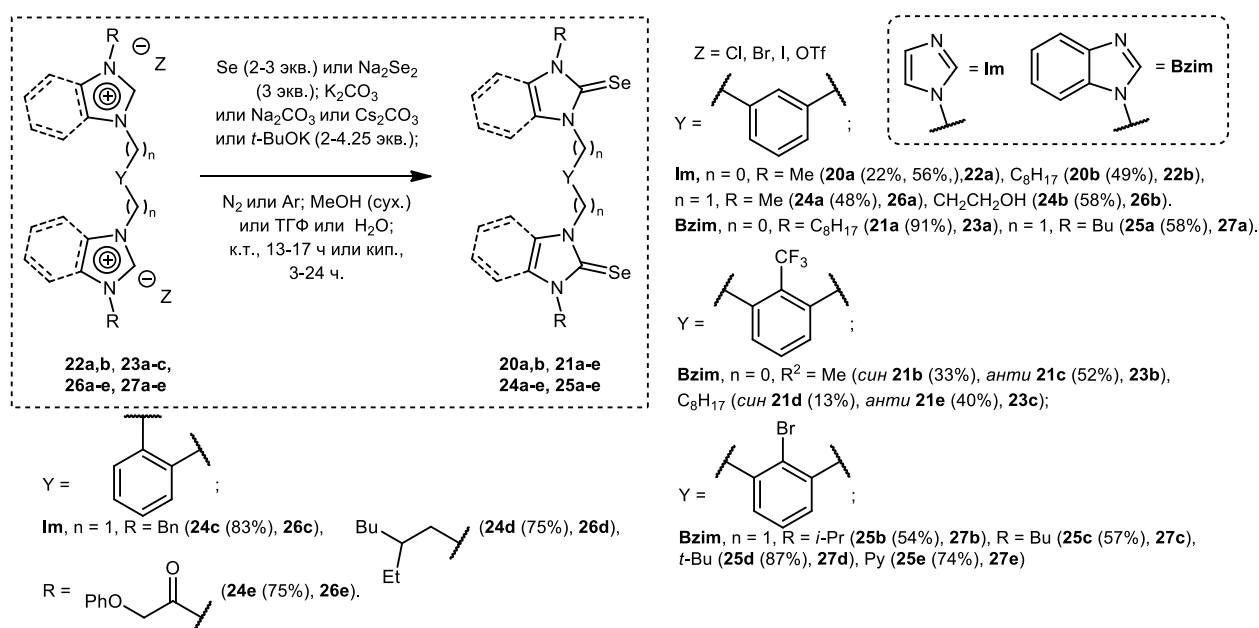
### Схема 21



### 2.1.3 Синтез бисимидазол- и бисбензимидазол-2-селенонов

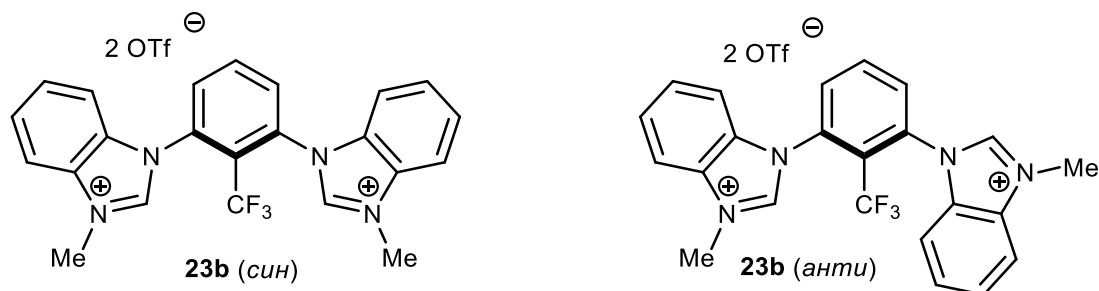
Синтез бисимидазолселенонов **20a,b** и бисбензимидазолселенонов **21a-e** проводят на основе соответствующих солей с фениленовым **22a,b** или (трифторметил)фениленовым **23a-c** мостиками, которые селенируют в атмосфере аргона в абсолютном MeOH с добавлением избытка металлического селена в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (схема 22) [74,85–87]. Синтез 1,2(1,3)-(арилениленбис(метилен))имидазол- **24a-e** и бензимидазолселенонов **25a-e** осуществляют селенированием бромидов **26a-d**, **27a-e** или хлорида **26e** металлическим Se или Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>, используя K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или *t*-BuOK в качестве основания. Реакции ведут как в безводном MeOH или ТГФ, так и в H<sub>2</sub>O [7,85,88,89].

Схема 22



Бисбензимидазолиевые соли **23b,c** (рисунок 3) используют в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров в соотношении 40:60 (по <sup>1</sup>H ЯМР). Образовавшиеся *син*- **21b,d** и *анти*-изомеры **21c,e** селенонов выделены в индивидуальном виде с выходами 33% (**21b**), 13% (**21d**), 52% (**21c**) и 40% (**21e**) [74].

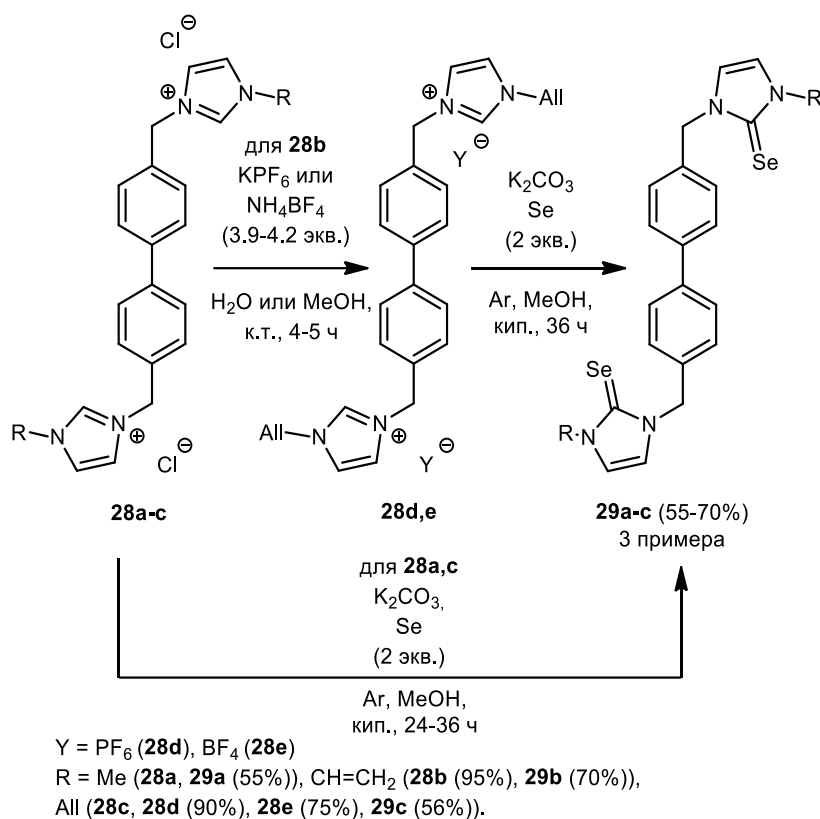
Рисунок 3. *Син*- и *анти*-изомеры бисбензимидазола **23b**.



В результате реакции хлоридов **28a-c**, гексафторфосфата **28d** или тетрафторбората **28e** бисимидазолия с металлическим селеном и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в метаноле, образуются селеноны

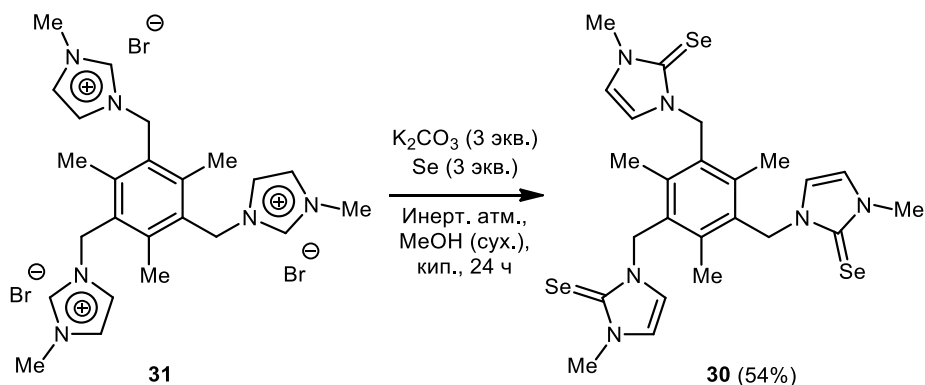
**29a-c** (схема 23) [90,91]. Исходные соли **28d,e** синтезируют из соответствующего хлорида **28b** реакцией обмена (стадия 1). Примечательно, что выход аллилзамещённого бисимидазолселенона **29c**, полученного из трех разных солей **28c-e**, не изменяется и составляет 56% [90].

Схема 23



Селенон **30** с 1,3,5-триметилен-2,4,6-триметилбензольной мостиковой группой синтезируют селенированием трибромида **31** металлическим  $Se$  с добавлением  $K_2CO_3$  (схема 24) [7].

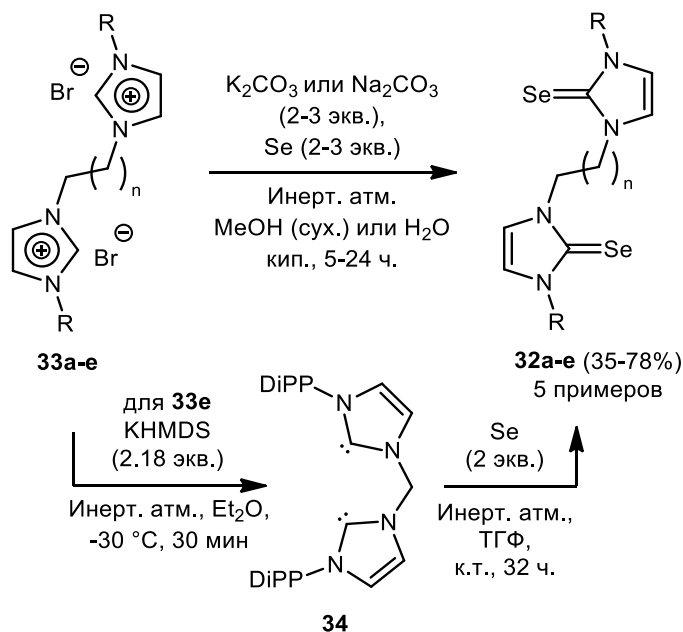
Схема 24



Метилен(этилен)бисимидазолселеноны **32a-e** получают из соответствующих бромидов **33a-e** (схема 25) [7,88,92,93]. Процесс осуществляют *one pot*, за исключением

метиленбисимидазолселенона **32e**, синтез которого проводят с выделением промежуточного бискарбена **34** [94].

Схема 25



$n = 0$ ,  $\text{R} = \text{Me}$  (**32a** (68%), **33a**), DiPP (**32e**, **33e**, **34** (78%));  
 $n = 1$ ,  $\text{R} = \text{Me}$  (**32b** (40-57%)), Bn (**32c** (35%), **33c**),

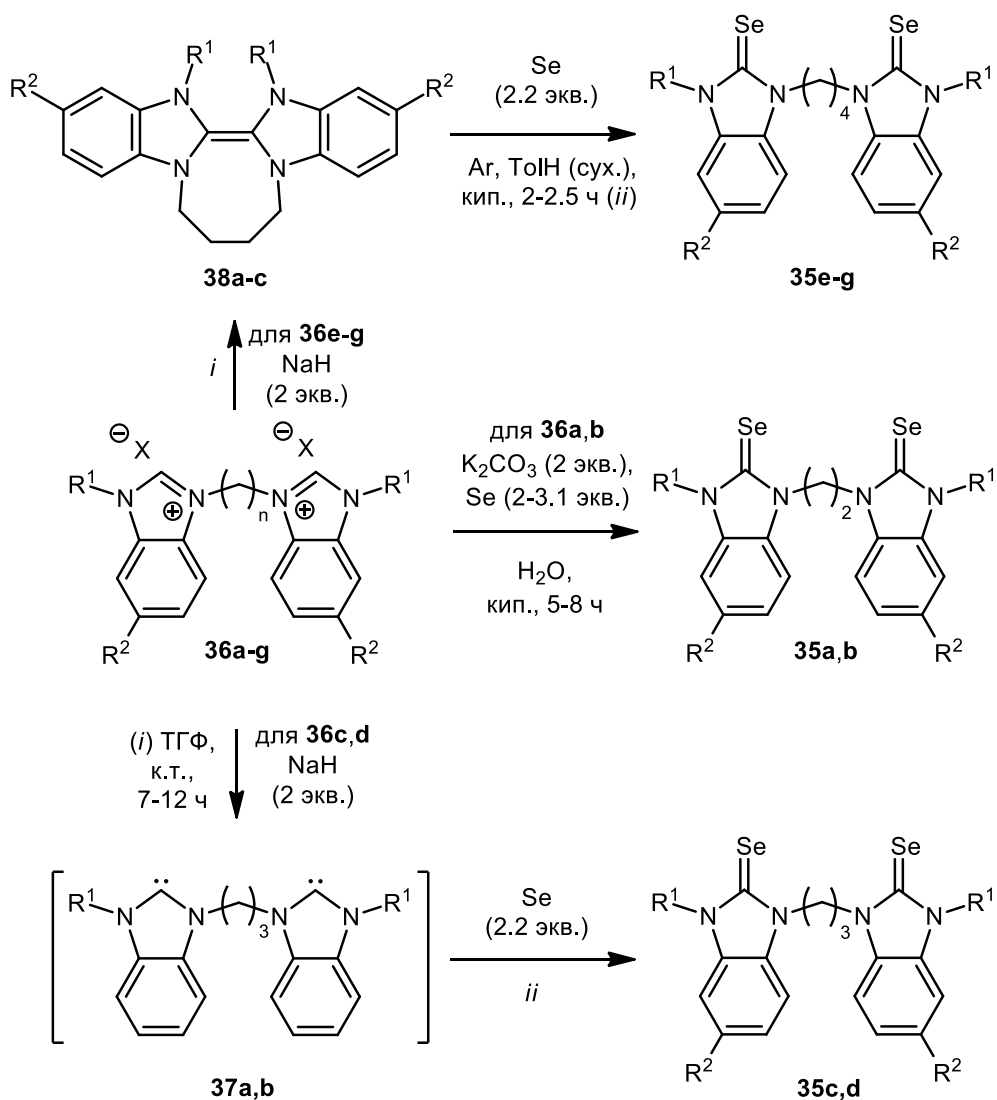
$\text{R} =$ 

 (**32d** (37%), **33d**).

Бисбензимидазолселеноны с этиленовым **35a,b**, пропиленовым **35c,d** и бутиленовым **35e-g** мостиками синтезируют по-разному (схема 26). Бисбензимидазолселеноны с этиленовым мостиком **35a,b** получают *one pot*, смешивая все компоненты сразу (соль **36a** или **36b**,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{Se}$ ) (схема 26) [65,95]. Синтез же селенонов с пропиленовым **35c,d** и бутиленовым **35e-g** мостиками из соответствующих бензимидазолиевых солей **35b-f** проводят с использованием одинаковых двухстадийных методик [96–98]. На первой стадии под действием  $\text{NaNH}$  генерируют либо карбены **37a,b**, либо 1,4-дiazociны **38a-c**, которые на второй стадии образуют целевые продукты **35e-g**.

В синтезе краунэфиров с фрагментами 1*H*-имидазол-2(3*H*)-селенона **39** и 1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-селенона **40a,b** используют соответственно перхлораты азакраунэфиров **41**, **42a,b**, которые трансформируют в целевые соединения **39**, **40a,b** в реакциях с DABCO и металлическим  $\text{Se}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  (схема 27) [99].

### Схема 26



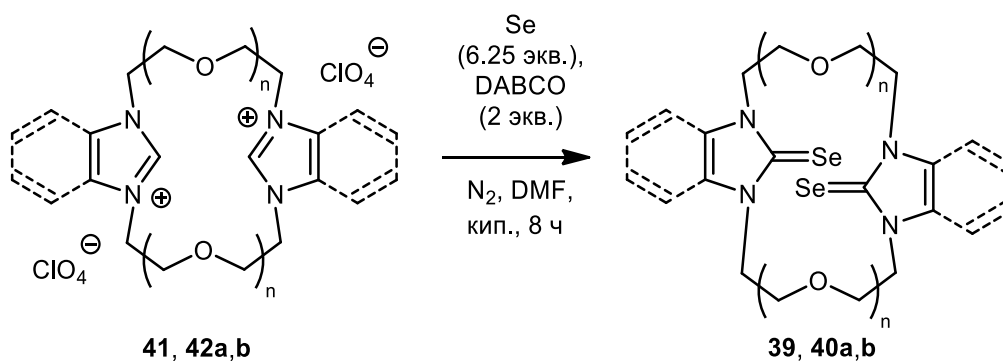
X = Br (**36a-d**), I (**36e-g**);

n = 2, R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = Bn, (**35a** (62%-80%), **36a**), *i*-Am (**35b** (46%), **36b**);

n = 3, R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = Am, (**35c** (80%), **36c**, **37a**), R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CN, (**35d** (80%), **36d**, **37b**);

n = 4, R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = *i*-Pr, (**35e** (75%), **36e**, **38a** (72%)), R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (**35f** (78%), **36f**, **38b** (75%)),  
 R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = Et, (**35g** (75%), **36g**, **38c** (87%)).

### Схема 27



n = 1, Im (**39** (68%), **41**); Bzim (**40a** (59%), **42a**); n = 2, Bzim (**40b** (74%), **42b**).

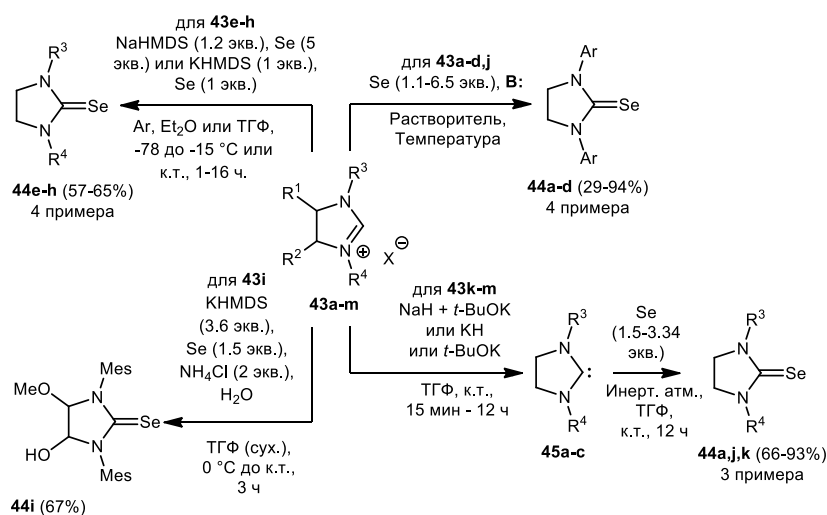


## 2.1.4 Синтез дигидроимидазол-2-селенонов

Основной способ образования селенонов из соответствующих дигидроимидазолиевых солей – *one pot* реакция солей **43a-j** и различных оснований с избытком селена в инертной атмосфере (схема 28) [2,3,29,33,45,46,100–102]. Такой способ синтеза применяют для получения пространственно затрудненных симметрично **44a-d** и несимметрично замещенных **44e-i** селенонов. Изучено влияние слабых оснований на выход селенонов **44a,c** из соответствующих хлоридов **43a,d** [29]. При использовании  $K_2CO_3$  достигнуты наибольшие выходы целевых продуктов (90% и 71% соответственно). При применении  $Et_3N$  выходы селенонов **44a,c** ниже (82% и 65% соответственно). Максимальный выход селенона **44a** в 94% удаётся достичь при использовании проточного реактора [45]. Использование сильного основания NaHMDS значительно снижает выход имидазолидин-2-селенона **44c** до 45% [3]. С наибольшим выходом 86% продукт **44c** получен из тетрафторбората **43j** с использованием *t*-BuOK [46].

Селеноны **44a,j,k** синтезируют взаимодействием селена и свободных карбенов **45a-c**, образующихся при депротонировании солей **43k-m** [39,42,46,103]. Синтез продукта **44a** проведён с использованием обеих методик. При проведении синтеза с выделением карбена **45a** выход селенона **44a** составил всего 28% по двум стадиям, что значительно меньше, чем использование одnoreакторной методики.

Схема 28



B: = NaHMDS (1.1-1.2 экв.) или *t*-BuOK (1.1-3.5 экв.) или  $K_2CO_3$  (3-36 экв.) или  $Et_3N$  (3 экв.);

Растворитель = TGF или  $Me_2CO$  или  $MeOH:TGF$  (1:1);

Температура = -78 °C до к.т., 12 - 24 ч или к.т., 12 ч или 60 °C, 2 мин - 16 ч.

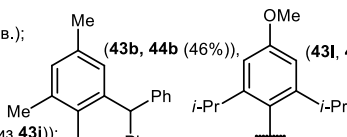
$R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = R^4 = Ar = DiPP$  (**43a**, **43k**, **44a** (29-94% из **43a**, 66% из **45a**), **45a** (42%)),

$R^3 = R^4 = 4-F-C_6H_4$  (**43c**, **44d** (64%)), Mes (**43d**, **43j**, **44c** (45-71% из **43d**, 86% из **43j**));

$R^3 = Pt-Bu_2$ ,  $R^4 = Ph$  (**43e**, **44e** (57%)); Mes (**43f**, **44f** (65%));  $R^3 = Mes$ ,  $R^4 = C_6F_5$  (**43g**, **44g** (61%)); Cy (**43h**, **44h** (65%));

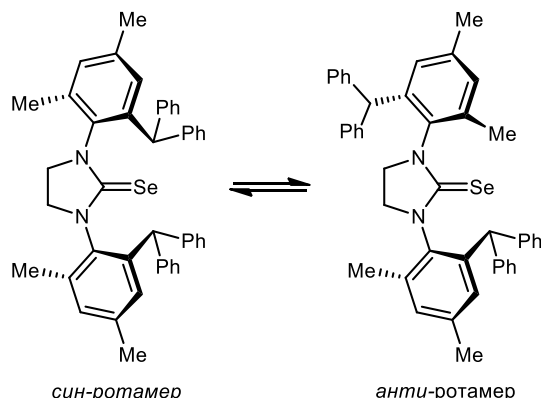
$R^3 = t-Bu_2PO$ ,  $R^4 = DiPP$  (**43m**, **44k** (93%); **45c** (71%));  $R^1 = OMe$ ,  $R^2 = OH$ ,  $R^3 = R^4 = Mes$  (**43i**).

X = Cl (**43a,b,d**),  $BF_4$  (**43i-l**),  $PF_6$  (**43c**),  $OTf$  (**43e-h,m**)



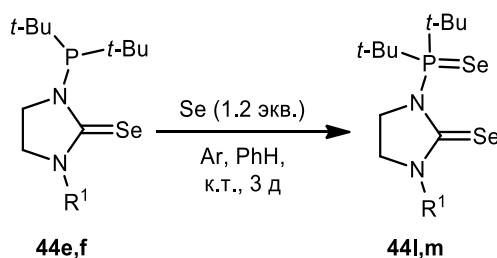
При синтезе соединения **44b** отмечено образование *син*- и *анти*-ротамеров в соотношении 2:3 (рисунок 4)[101].

**Рисунок 4.** Ротамеры селенона **44b**.



Имеются примеры введения дополнительного атома селена в заместитель при атоме азота селенонов **44e,f**, которые вовлекают в реакции с селеном и получают фосфорселеноилпроизводные **44l,m** с выходами 90% (схема 29) [102].

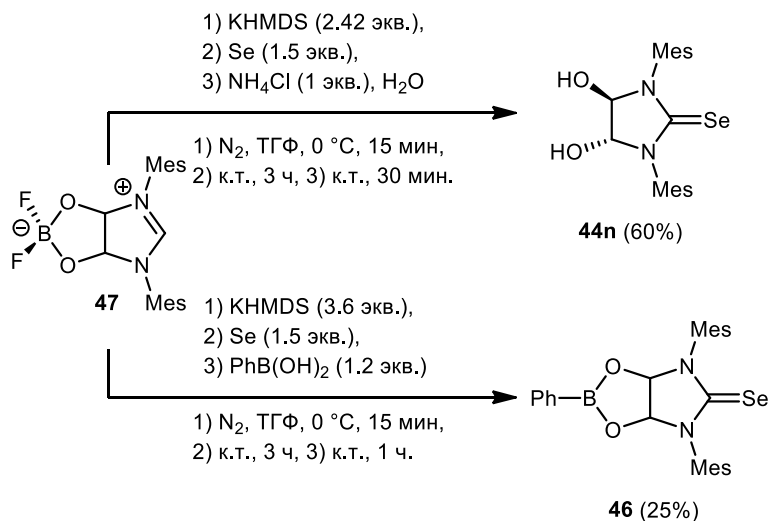
**Схема 29**



**44** R<sup>1</sup> = Ph (**e, l** (90%)), Mes (**f, m** (90%)).

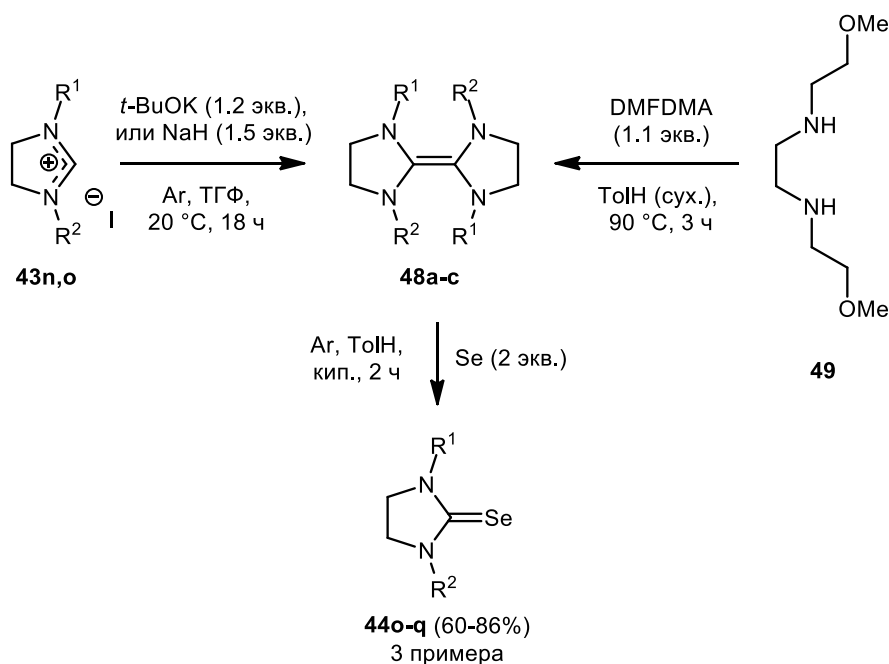
Синтез селенонов **44n** и **46** осуществляют *one pot* действием на бетаин **47** сначала KHMDS и Se (на первых двух этапах) и дальнейшей реакцией с NH<sub>4</sub>Cl и H<sub>2</sub>O или фенолборной кислотой (схема 30) [100].

**Схема 30**



Имидазолидин-2-селеноны **44o-q**, синтезируют из соответствующих бисимидазолилиденов **48a-c** (схема 31) [104]. Для получения ентетраминов **48a-c** применяют две методики. Ентетрамины **48a,b** получают депротонированием соответствующих солей **43n,o** с помощью NaH (для **43n**) или *t*-BuOK (для **43o**). Синтез ентетрамина **48c** осуществляют *one pot* взаимодействием *N,N'*-бис(2-метоксиэтил)этан-1,2-диамина **49** с диметилацеталем ДМФА (DMFDMA).

Схема 31

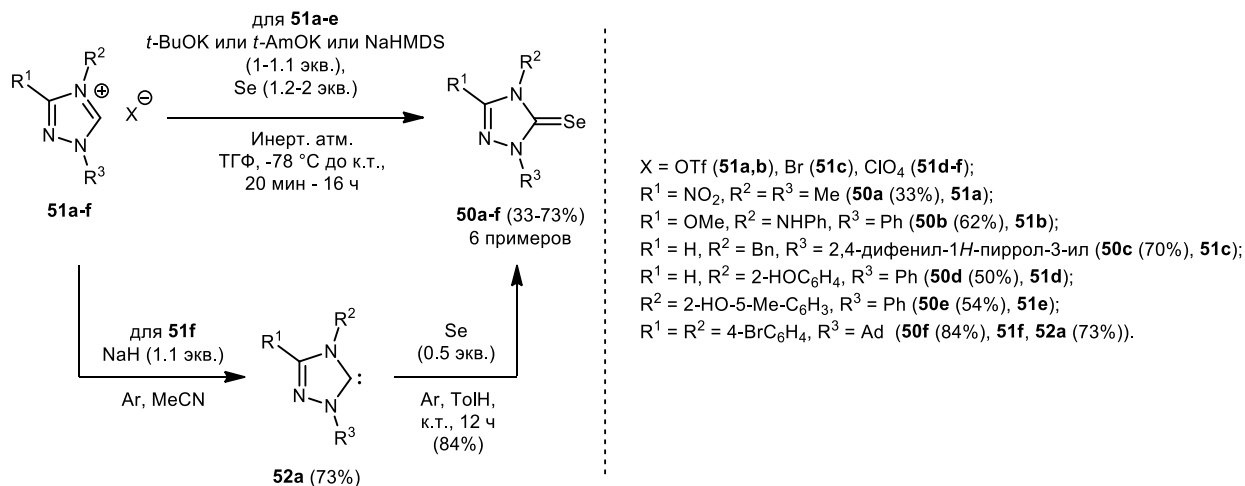


$R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OMe}$  (**43n**, **44o** (85%), **48a** (88%)),  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{All}$  (**43o**, **44p** (86%), **48b** (55%)),  $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OMe}$  (**44q** (60%), **48c** (56%)).

### 2.1.5 Синтез 1,2,4-триазолселенонов

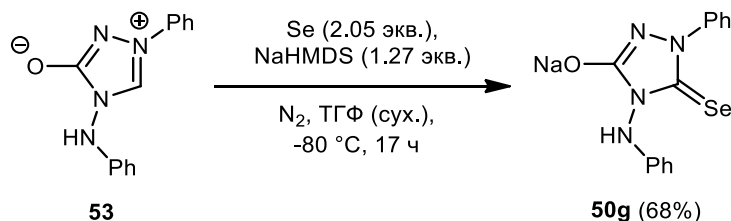
1,2,4-Триазол-5-селеноны (далее триазолселеноны) **50** синтезируют селенированием солей **51** с использованием различных методик. Триазолселеноны **50a-e** получают одnoreакторным методом из соответствующих солей **51a-e** и избытка селена (1.2–2 экв) в присутствии основания в инертной атмосфере в ТГФ (схема 32). В зависимости от основания, реакции селенирования проводят в различных интервалах температур: (-80)–(-78) °C до комнатной температуры при использовании NaHMDS [105,106], от 0° до комнатной температуры при применении *t*-BuOK [105], от 0 до 100 °C в присутствии *t*-AmOK [107]. Синтез триазолселенона **50f** осуществляют депротонированием триазолиевой соли **51f** избытком NaH в атмосфере аргона с выделением карбена **52a**, который затем реагирует с селеном [108].

### Схема 32



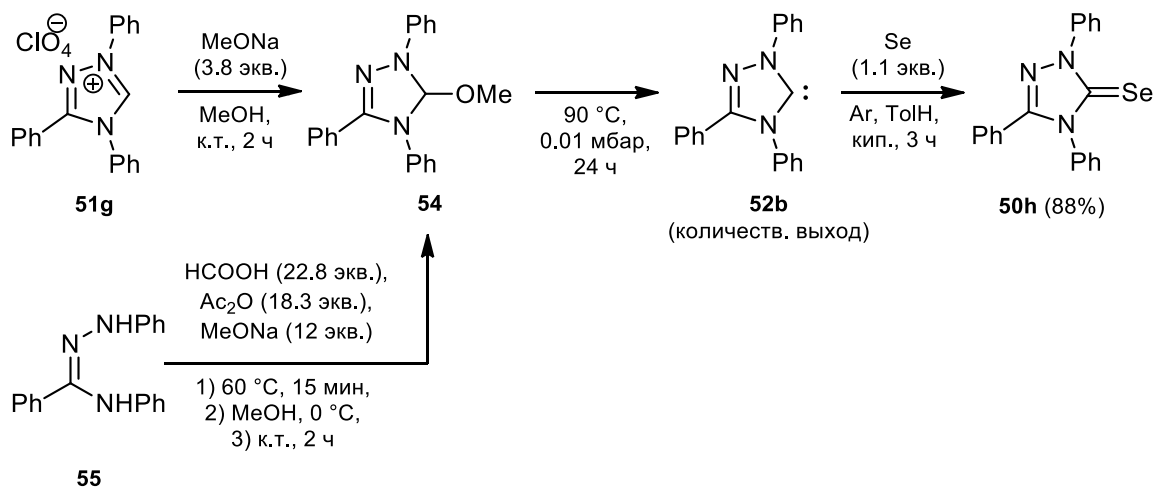
При действии на бетаин **53** избытка селена и NaHMDS в ТГФ при -80 °С, получают натриевую соль триазолселенона **50g** (выход 68%, схема 33) [106].

### Схема 33



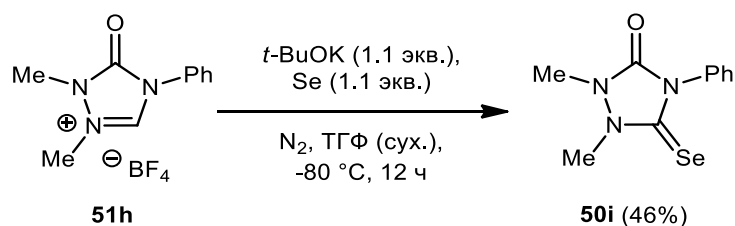
Синтез 1,3,4-трифенил-1,2,4-триазол-5-селенона **50h** осуществляют селенированием карбена **52b**, полученного с количественным выходом пиролизом метокситриазола **54** в вакууме. Метокситриазол **54** получен из соли **51g** действием MeONa в MeOH, либо в одну стадию конденсацией 1,4-дифенилбензогидразонамида **55** с муравьиной кислотой под действием уксусного ангидрида и последующим добавлением 30% раствора метоксида натрия в MeOH (схема 34) [109].

### Схема 34



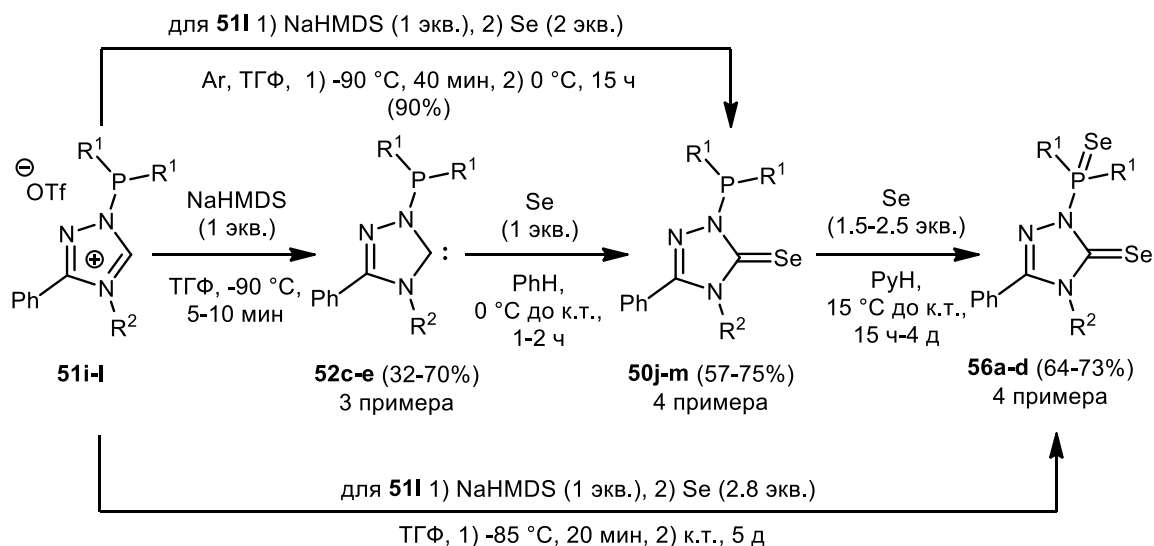
Депротонирование тетрафторбората **51h** избытком *t*-BuOK в присутствии небольшого избытка селена в атмосфере азота приводит к образованию селенона **50i** с выходом 46% (схема 35) [106].

Схема 35



Синтез фосфонилированных триазолселенонов **50j-m** из триазолиевых солей **51i-l** реализован с помощью нескольких подходов (схема 36) [102]. Триазолселеноны **50j-l** получены селенированием соответствующих трифлатов **51i-k**, с выделением *N*-гетероциклических карбенов **52c-e**. Триазолселенон **50m** получают *one pot*. Сначала депротонируют трифлат **51l** с помощью NaHMDS (стадия 1) и затем вводят Se (стадия 2). Для введения Se в заместитель при атоме N(1) и получения фосфороселеноил производных **56a-c**, авторы осуществляют реакции соответствующих селенонов **50j-l** с избытком селена (1.5–2.5 экв.). Продукт **56d** получают из соли **51l** одновременным депротонированием (стадия 1) и селенированием (стадия 2), используя 2.8 экв Se.

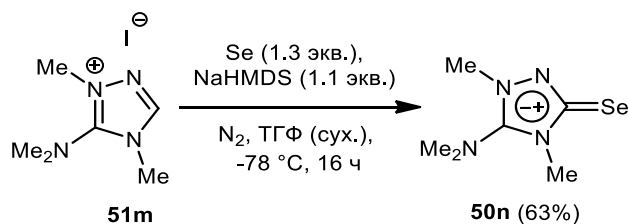
Схема 36



$\text{R}^1 = t\text{-Bu}, \text{R}^2 = \text{Me}$  (**50j** (58%), **51i**, **52c** (70%) **56a** (64%)), Et (**50k** (57%), **51j**, **52d** (34%), **56b** (72%)), *i*-Pr (**50l** (75%), **51k**, **52e** (32%), **56c** (73%));  
 $\text{R}^1 = \text{N}(i\text{-Pr})_2, \text{R}^2 = \text{Et}$  (**50m** (90%), **51l**, **56d** (53%)).

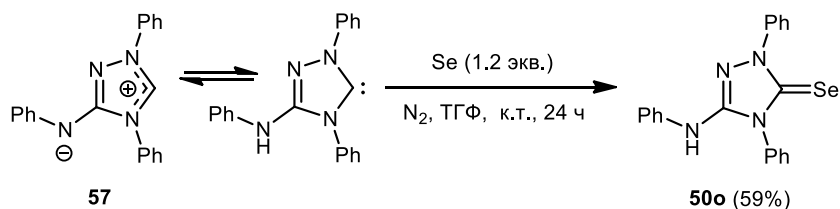
Мезоионное соединение – триазолселенон **50n** – синтезируют селенированием соли **51m** (схема 37) [110].

Схема 37



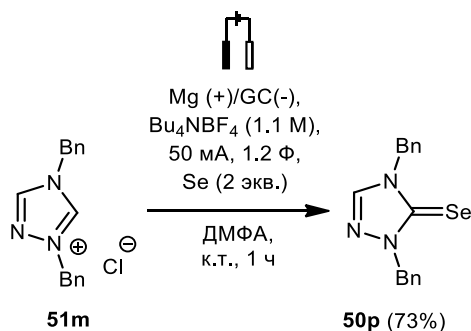
Селенированием дешёвого коммерчески доступного аналитического реагента нитрона **57** получают селенон **50o** (схема 38) [111]. Причем, нитрон **57**, существуя в таутомерном равновесии с NHC-формой, реагирует с селеном как карбен.

Схема 38



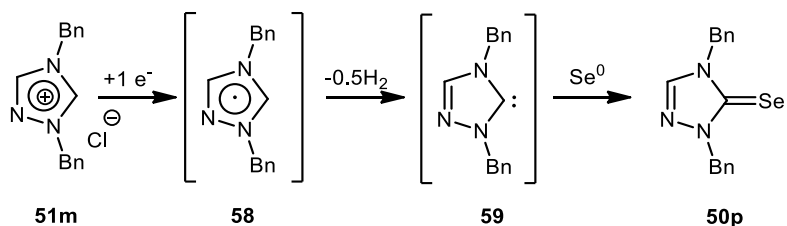
1,4-Дибензил-1,2,4-триазол-5-селенон **50p** синтезируют электрохимическим восстановлением соответствующего хлорида **51m** и перехвата образующегося интермедиата селеном (схема 39) [59].

Схема 39



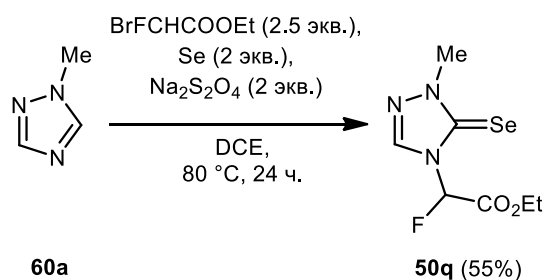
Авторы считают, что электрохимическое восстановление приводит к образованию радикала **58**, который быстро теряет атом водорода, образуя *N*-гетероциклический карбен **59**, быстро окисляющийся селеном, давая селенон **50p** (схема 40).

Схема 40



Другой метод применен для получения продукта **50q** [60]. Авторы проводят *one pot* взаимодействие 1-метил-1,2,4-триазола **60a** с эфиром 2-бром-2-фторуксусной кислоты, селеном и 2 эквивалентами дитионита натрия (схема 41). Роль дитионита натрия в реакции подробно рассмотрена в разделе 2.1.2 обзора, посвящённом синтезу бензимидазол-2-селенонов.

Схема 41



Известны примеры селенирования солей **51n,o** приводящие к триазолселенонам **61,62** (схема 42, 43). Так при депротонировании соли **51n** с помощью *t*-BuOK в присутствии избытка селена получают катионный селеновый аддукт **61** (схема 42) [112]. А при взаимодействии соли **51o** с NaHMDS и селеном образуется бисселенон **62** (схема 43) [112].

Схема 42

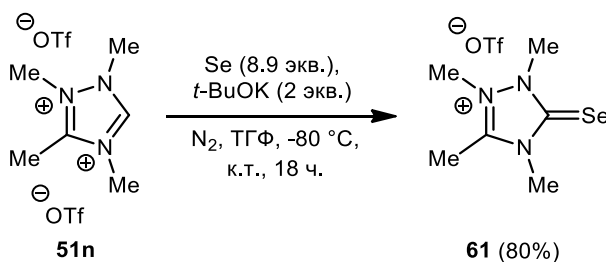


Схема 43

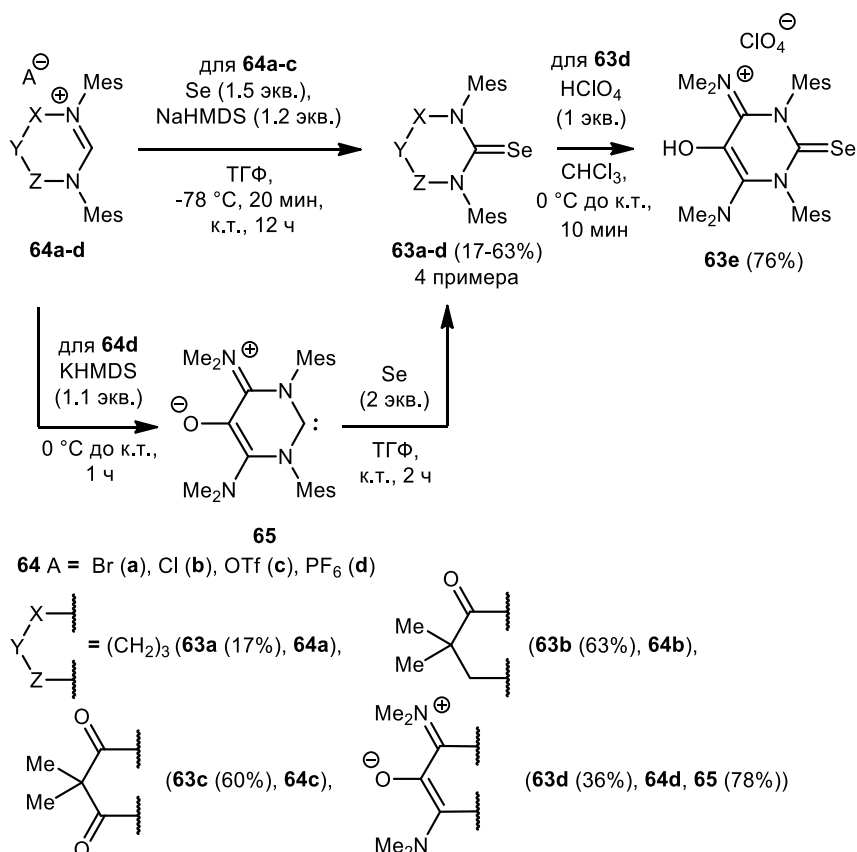


### 2.1.6 Синтез селенонов других гетероциклических соединений

Селеноны, отличные от предыдущих гетероциклических селенонов, представлены широким разнообразием моно-, бигетероциклических структур, в том числе гетероциклов, аннелированных ароматическими или гетероциклическими фрагментами.

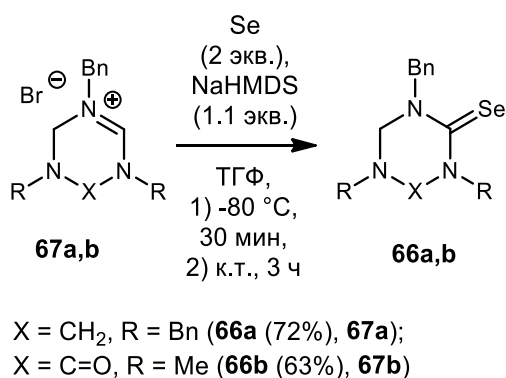
Производные тетрагидропиримидинселенонов **63a-c** получают прямым селенированием соответствующих 1,3-димезитилтетрагидропиримидиниевых солей **64a-c** (схема 44) [2,3]. Внутреннюю соль селенона **63d** синтезируют из гексафторфосфата **64d** под действием KHMDS с выделением карбена **65**, который реагирует с элементарным Se при комнатной температуре [113]. Преобразование внутренней соли селенона **63d** в перхлорат **63e** проводят под действием хлорной кислоты.

Схема 44



Для получения селенонов 1,3,5-триазирана и 1,3,5-триазиран-2-она **66a,b**, селенируют бромиды **67a,b**, используя NaHMDS в ТГФ и красный Se (схема 45) [114].

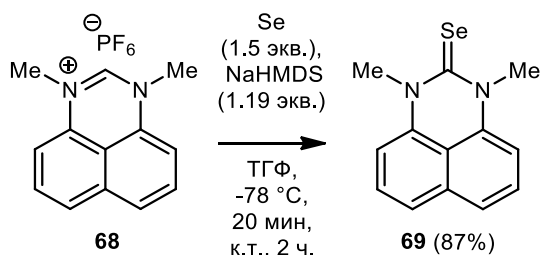
Схема 45





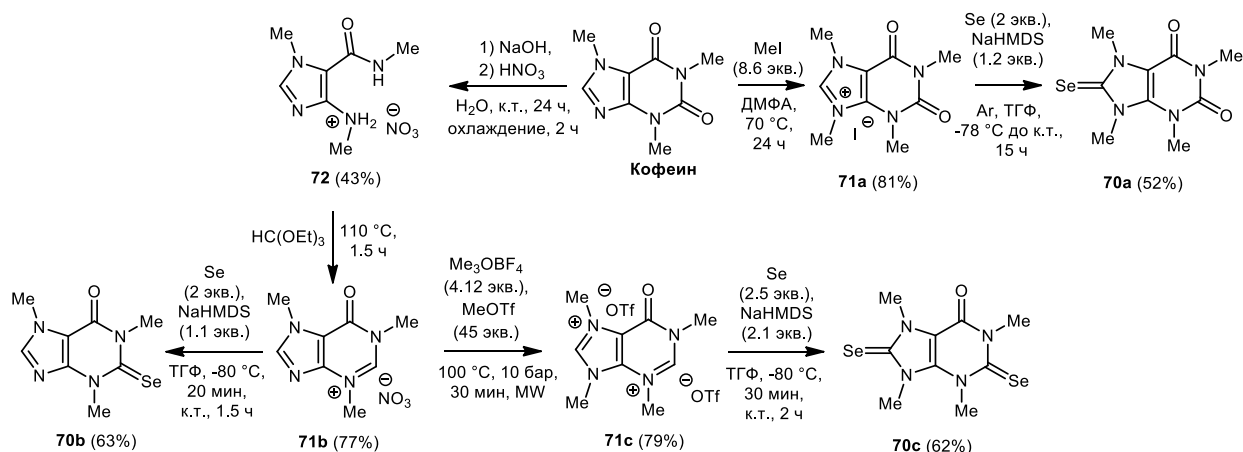
Аналогичную методику применяют для селенирования гексафторфосфата 1,3-диметил-1*H*-перимидин-3-ия **68** для синтеза селенона **69** (схема 46) [115].

Схема 46



В литературе также присутствуют сведения по получению селенопроизводных **70a-c** из кофеина (схема 47) [116,117]. *N*-метилированием кофеина избытком MeI в ДМФА синтезируют соль **71a**, которая реагирует с NaHMDS и избытком селена в ТГФ в атмосфере аргона, образуя селенон **70a** (выход 52%) с селеномочевинным фрагментом в имидазолидиновом цикле [117]. Селенон **70b** с селеномочевинным фрагментом в пиримидиновом цикле и диселенон **70c** с селеномочевинными фрагментами как в имидазолидиновом, так и пиримидиновом циклах получают из соответствующих нитрата **71b** и дитрифлата **71c**, которые селенируют с использованием красного селена и NaHMDS (выходы 63% и 62%, соответственно) [116]. Синтез солей **71b,c** начинается с гидролиза кофеина под действием NaOH с последующим добавлением азотной кислоты и получения нитрата **72**, который конденсируют с триэтилортоформатом, приводя к нитрату **71b**. Соль **71b** метилируют смесью тетрафторбората триметил оксония с метилтрифлатом при давлении 10 бар и действии микроволнового излучения. В результате образуется дитрифлат **71c**.

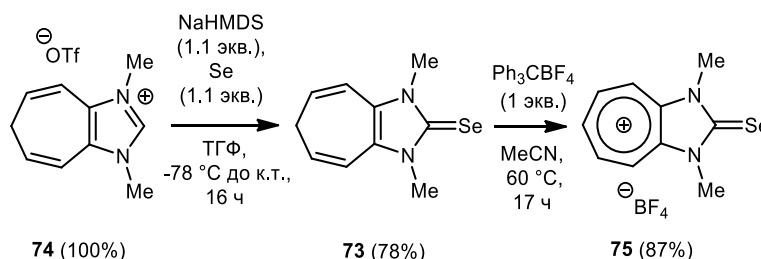
Схема 47



Синтез 3,6-дигидроциклагепта[*d*]имидазол-2(1*H*)-селенона **73** проводят из соответствующей соли **74** с использованием NaHMDS и серого Se (схема 48) [118].

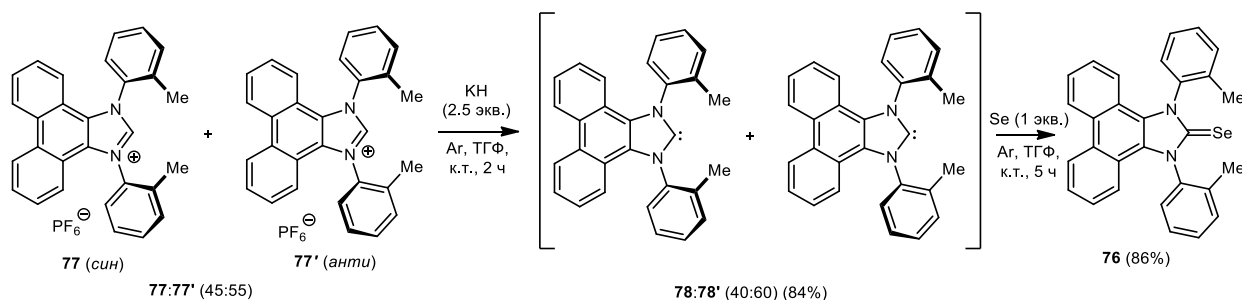
Действием тритил фторбората селенон переводят в аннелированный катионом тропилия имидазол-2-селенон **75**.

Схема 48



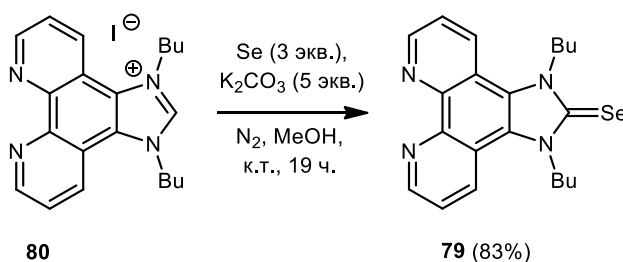
1,3-Ди-*o*-толлил-1*H*-фенантро[9,10-*d*]имидазол-2(3*H*)-селенон **76** получают двухстадийным методом (схема 49) [119]. На первой стадии смесь *син*- и *анти*-атропоизомеров соответствующей соли **77** и **77'** (соотношение 45:55) под действием КН преобразуют в изомерные карбены **78** и **78'** (соотношение 40:60, выход 84%) и далее селенируют их элементарным Se (стадия 2). Несмотря на то, что карбены **78** и **78'** охарактеризованы, авторы проводят селенирование без их выделения. Синтезированный селенон **76** представляет собой смесь *син*- и *анти*-изомеров (выход 86%), соотношение которых в работе не указано.

Схема 49



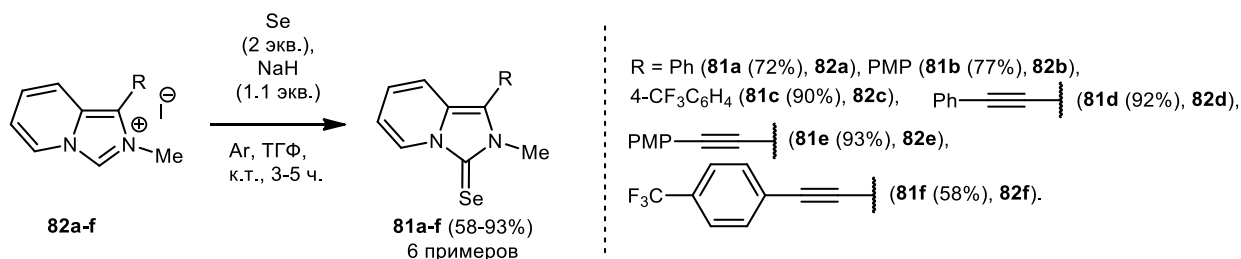
Синтез гетероциклического производного соединения **76**, 1*H*-имидазо[4,5-*f*][1,10]фенантролин-2(3*H*)-селенона **79**, осуществляют из иодида **80** одnoreакторным селенированием в атмосфере азота в MeOH при добавлении более слабого основания  $\text{K}_2\text{CO}_3$  с хорошим выходом 83% (схема 50) [120].

Схема 50



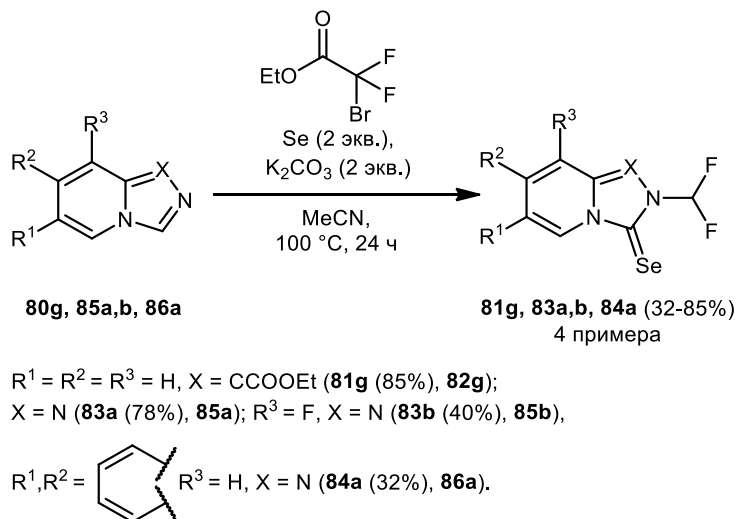
Для синтеза 2-метилимидазо[1,5-*a*]пиридин-3(2*H*)-селенонов **81a-f** используют иодиды **82a-f**, селенирование которых проводят с использованием элементарного селена при добавлении NaH (6 примеров, выходы 58-93%, схема 51) [121].

### Схема 51



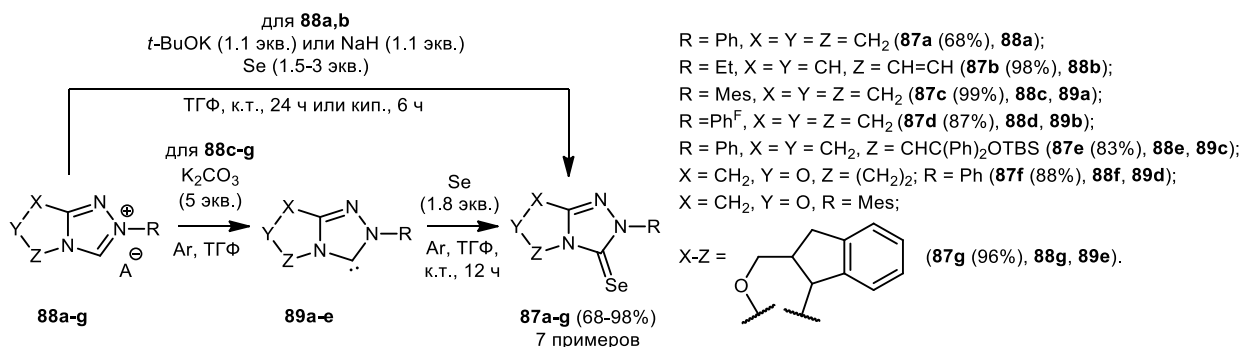
Синтез *N*-дифторметилированных имидазо[1,5-*a*]пиридин-3(2*H*)-селенона **81g**, триазол[4,3-*a*]пиридин-3-селенонов **83a,b** и [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]изохинолин-3(2*H*)-селенона **84a** проводят одnoreакторно, объединив стадии *N*-алкилирования исходных субстратов **82g**, **85a,b**, **86a** и селенирования (схема 52). Особенностью метода является использование бромдифторэтилацетата для введения CHF<sub>2</sub>-заместителя [122].

### Схема 52



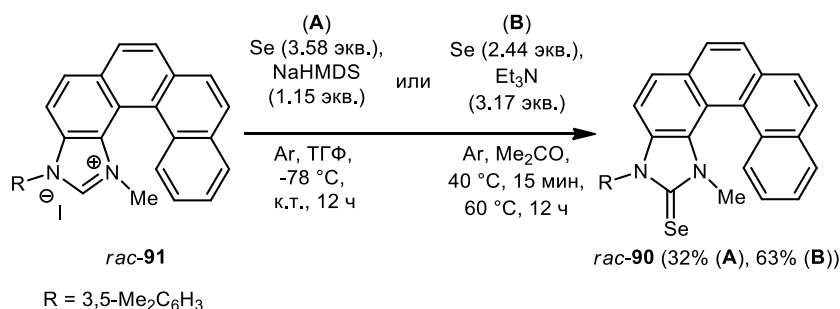
Семь примеров 1,2,4-триазол-3-селенонов **87a-g**, аннелированных к карбо- и гетероциклам синтезированы из соответствующих триазолиевых солей **88a-g** с использованием 2 методик. Первая заключается в проведении селенирования одnoreакторно без выделения карбена, вторая предполагает выделение карбенов **89a-e** и дальнейшее их селенирование. Реакции проводят с избытком селена (1.5–3 экв). В качестве основания используют избыток K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuOK или NaH (схема 53) [1,18,123].

### Схема 53



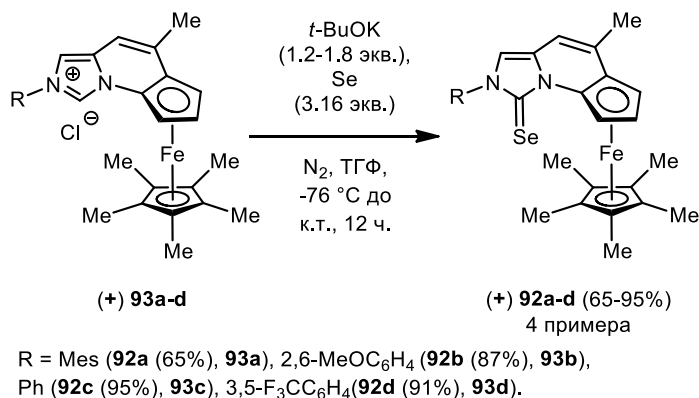
Синтез селенона **90** (рацемат) из азолиевой соли гелицена **91** ведут с использованием двух методик селенирования. Способ А предполагает использование  $\text{NaNMDS}$  и 3.5-кратный избыток селена, температуру  $-78^\circ\text{C}$  при депротонировании. С помощью подхода В целевой продукт **90** получают при применении избытка селена 2.4 экв и трехкратного избытка  $\text{Et}_3\text{N}$  (схема 54) [81]. Более эффективным способом является подход В, сочетающий в себе мягкие условия реакции и высокий выход целевого продукта **90** (63%).

### Схема 54



Селеноны **92a-d** на основе имидазопиридинов, аннелированных с ферроценильным фрагментом получают с высокими выходами (65–95%) из соответствующих энантимерно чистых азолиевых солей **93a-d** взаимодействием с избытком  $t\text{-BuOK}$  и селена (схема 55) [124].

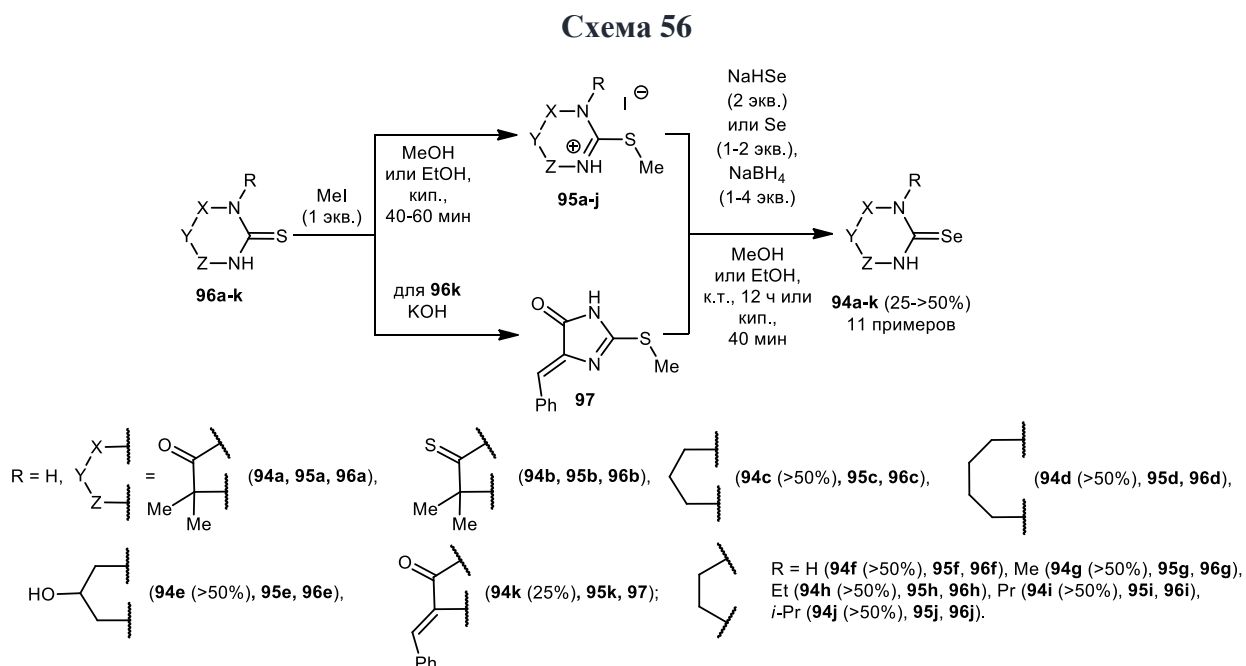
### Схема 55



## 2.2 Синтез селенонов на основе гетероциклов, содержащих тиомочевинный фрагмент

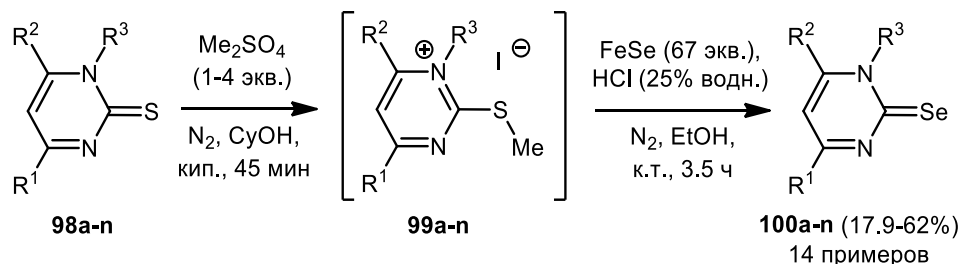
В разделе описан подход к синтезу гетерилселенонов, который заключается в *S*-алкилировании исходных соединений, содержащих тиомочевинный фрагмент и дальнейшее селенирование полученных изотиомочевин или их солей. Круг гетероциклов, содержащих селеномочевинный фрагмент, полученный таким методом, представлен моноциклическими структурами (схемы 56, 57), а также производными нуклеозидов с 2-селеноуридиновым фрагментом (схемы 58, 59).

Моноциклические селеноны **94a-j** получают селенированием соответствующих иодидов **95a-j** (выход >50%), синтезированных *S*-метилированием MeI гетероциклов **96a-j** (схема 56) [125,126]. Процесс селенирования проводят в инертной атмосфере и начинают с генерации NaHSe (из элементарного Se и NaBH<sub>4</sub>), к которому затем прибавляют соответствующие тиоурониевые соли **95a-j**. Для синтеза селенона **94k** (выход 25%) используют соединение **97**, полученное метилированием соответствующего гетероцикла **96k** в присутствии щелочи [127].



В аналогичные превращения вводят и пиримидин-2(1*H*)-тионы **98a-n**, которые *S*-метилируют Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, с образованием 2-метилтиопиримидин-1-иевых солей **99a-n**. Затем полученные соли **99a-n**, не выделяя, селенируют с помощью H<sub>2</sub>Se, генерируемого *in situ* из FeSe и соляной кислоты, что приводит к образованию селенонов **100a-n** (14 примеров) с выходами от низких до умеренных (схема 57) [128].

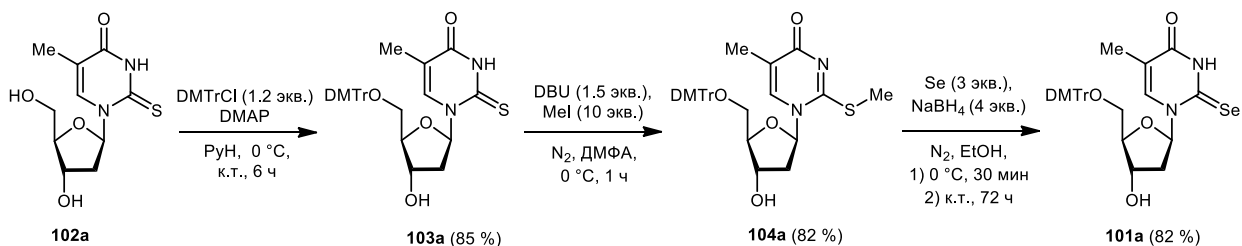
### Схема 57



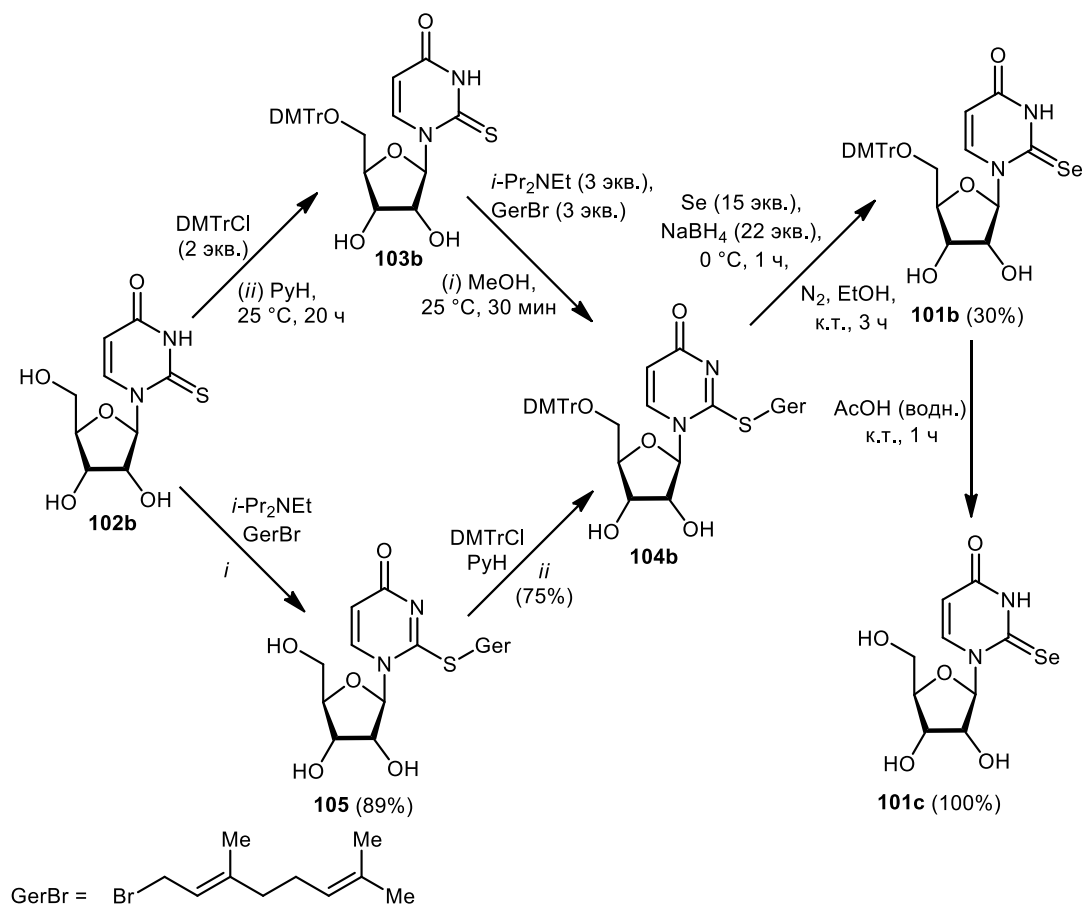
$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Ph}, R^3 = \text{Ph}$  (**98a, 99a, 100a** (39.3%)), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**98b, 99b, 100b** (36.1%)), *p*-Tol (**98c, 99c, 100c** (39.8%)); PMP (**98d, 99d, 100d** (34.7%)); 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**98e, 99e, 100e** (50.5%)), *m*-Tol (**98f, 99f, 100f** (19%)), 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**98g, 99g, 100g** (29.5%)), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**98h, 99h, 100h** (17.9%)), *o*-Tol (**98i, 99i, 100i** (25.9%)), 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**98j, 99j, 100j** (26%));  
 $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{Ph}$  (**98k, 99k, 100k** (51.3%)), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**98l, 99l, 100l** (61.9%)), *p*-Tol (**98m, 99m, 100m** (62%)), PMP (**98n, 99n, 100n** (46.1%)).

Для получения нуклеозидов **101a-c** с 2-селенуридиновым фрагментом, разработаны более сложные подходы, учитывающие особенности свойств нуклеозидов (схемы 58 и 59) [129,130]. Для защиты 4'-ОН и 5'-ОН групп в нуклеозидах **102a** и **102b**, соответственно, применяют DMTrCl и получают производные **103a,b**, которые *S*-алкилируют с помощью MeI или геранилбромида (GerBr), соответственно, синтезируя соединения **104a,b**. Кроме того, для получения производного **104b** авторы используют и обратную последовательность: *S*-алкилирование GerBr исходного **102b** с образованием продукта **105** на первой стадии и постановку DMTr защиты на 5'-ОН группу на второй [129]. Такая последовательность проведения синтеза соединения **104b** позволяет увеличить его выход по двум стадиям с 46% до 66% (схема 59). Синтез 2-селенуридинов **101a,b** осуществляют селенированием соединений **104a,b**. Процесс проводят с использованием инертной атмосферы, в качестве селенирующего агента используют NaHSe, генерируемый *in situ* из Se и избытка NaBH<sub>4</sub>. Селенон **101b** количественно трансформируют в **101c** при снятии DMTr-защиты.

### Схема 58



## Схема 59



### 2.3 Синтез селенов гетероциклических соединений на основе изоселеноцианатов

Изоселеноцианаты находят применение в синтезе различных 2-селеноксоимидазолидин-4-онов (селеногидантоинов) и их производных, имидазолидин-2-селенонов, фуранозоимидазолидин-2-селенонов, имидазол-2-селенонов, 2-селеноксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-онов, 1,2,4-триазолселенонов, а также гибридных молекул с фрагментами селеномочевин.

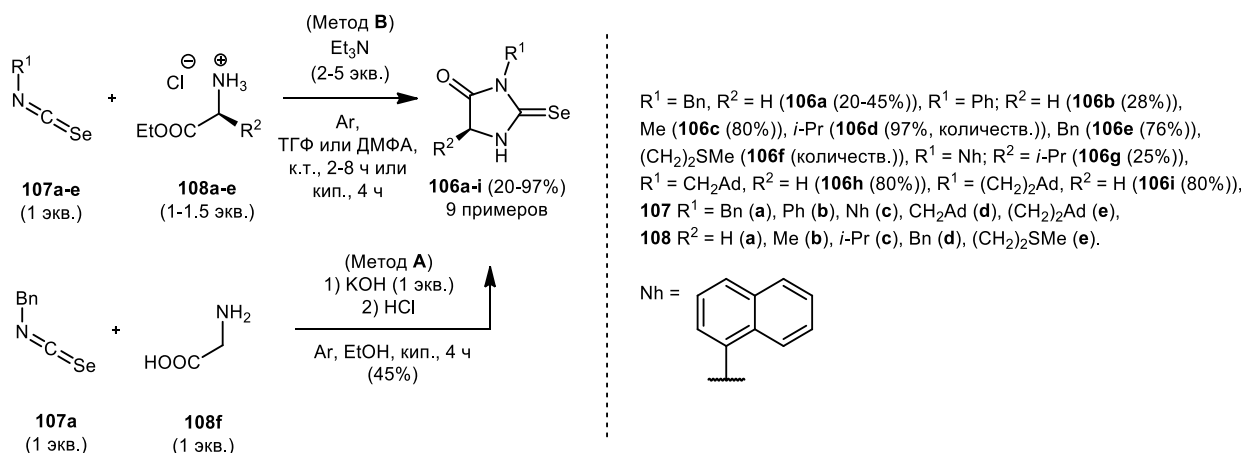
#### 2.3.1 Синтез селеногидантоинов и их производных

Синтез селеногидантоинов **106a-n** (схемы 60, 61) осуществляют, используя 2 подхода: реакции алкил(арил)изоселеноцианатов **107a-e** с производными  $\alpha$ -аминокислот **108a-e** (подход 1) или  $\alpha$ -изоселеноцианатов этиловых эфиров карбоновых кислот **109a-f** с различными арил- и алкиламинами **110a-f** (подход 2).

Первый подход используют для получения селеногидантоинов **106a-i** (9 примеров, выходы от 25% до количественных) из алкил(арил)изоселеноцианатов **107a-e** и гидрохлоридов этиловых эфиров аминокислот (Gly, Ala, Val, Phe, Met) **108a-e** [127,131–133] или Gly **108f** [127] (схема 60). Для синтеза продукта **106a** используется 2 методики [127].

Первая методика (А) основывается на реакции бензилизоселеноцианата **107a** и Gly **108f** в присутствии эквимолярного количества щелочи, а вторая (В) заключается в использовании бензилизоселеноцианата **107a** с гидрохлоридом этилового эфира Gly **108a**. Методика В позволяет получить целевой продукт **106a** с выходом 45%, т.е. на 25% выше чем в условиях (А). Селеногидантоины **106b-f** являются энантимерно чистыми с 4(*S*)-конфигурацией хирального центра.

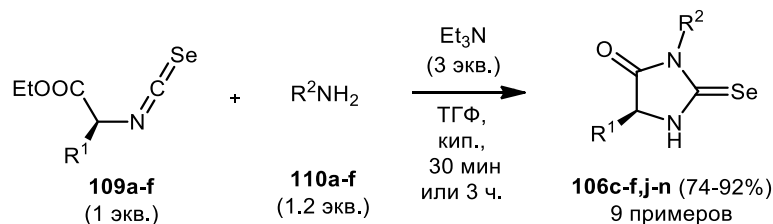
### Схема 60



Второй подход применяют для синтеза селеногидантоинов **106c-f,j-n** (выходы 74-94%) на основе реакции энантимерно чистых  $\alpha$ -изоселеноцианатов этиловых эфиров кислот **109a-f** с аминами **110a-f** (схема 61) [134,135].

Селеногидантоины **106c-f** получают с использованием двух подходов (схемы 60, 61). Соединения **106c,d,f** лучше синтезировать с использованием первого подхода (выходы 80% [132] и количественные [131,132]) (схема 60), а для соединения **106e** применимы оба подхода, так как выходы сравнимы 76% (схема 60) и 77% (схема 61).

### Схема 61

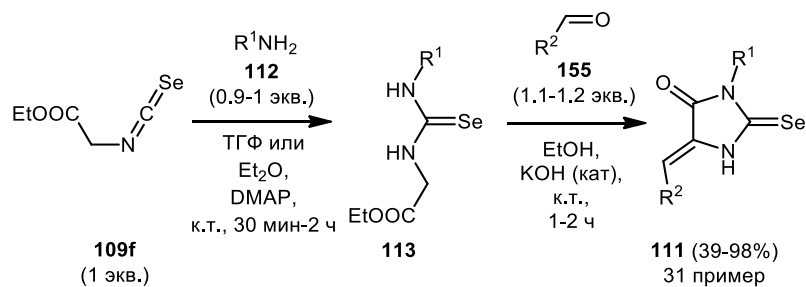


**106**  $R^2 = \text{Ph}, R^1 = \text{Me}$  (c (74%)), *i*-Pr (d (85%)), Bn (e (77%)),  $(\text{CH}_2)_2\text{SMe}$  (f (88%));  
 $R^1 = i\text{-Pr}, R^2 = m\text{-Tol}$  (j (92%));  $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{SMe}, R^2 = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4$  (k (76%));  
 $R^1 = \text{этор-Bu}, R^2 = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (l (82%));  $R^1 = \text{Bn}, R^2 = \text{Cy}$ , (m (94%));  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{All}$  (n (74%)).  
**109**  $R^1 = \text{Me}$  (a), *i*-Pr (b), Bn (c),  $(\text{CH}_2)_2\text{SMe}$  (d), *этор-Bu* (e), H (f),  
**110**  $R^2 = \text{Ph}$  (a), *m*-Tol (b), 3- $\text{BrC}_6\text{H}_4$  (c), 3- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (d), Cy (e), All (f).

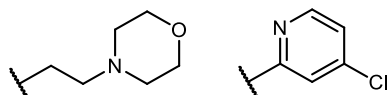


Аналогичная стратегия синтеза применяется для получения арилиденселеногидантоинов **111** (31 пример, выходы 39-98%, схема 62). Двухстадийный процесс включает в себя сначала взаимодействие  $\alpha$ -изоселеноцианата этилового эфира **109f** с аминами **112** и выделением образующихся селеномочевин **113**, которые далее вводят в реакции с ароматическими альдегидами **114** [134,136]. Установлено, что альдегиды с акцепторными заместителями в ароматическом кольце легче вступают в конденсации с селеномочевинами **113** [136].

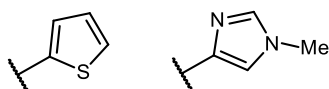
Схема 62



$\text{R}^1 = \text{Cy, Bn, } i\text{-Pr, All, (CH}_2\text{)}_2\text{N}_3, 3,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2, \text{Ph, } p\text{-Tol, PMP, 3-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-Cl-4-FC}_6\text{H}_3, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-NCC}_6\text{H}_4,$



$\text{R}^2 = \text{Ph, } p\text{-Tol, PMP, 4-EtOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-NCC}_6\text{H}_4, 2\text{-Py.}$

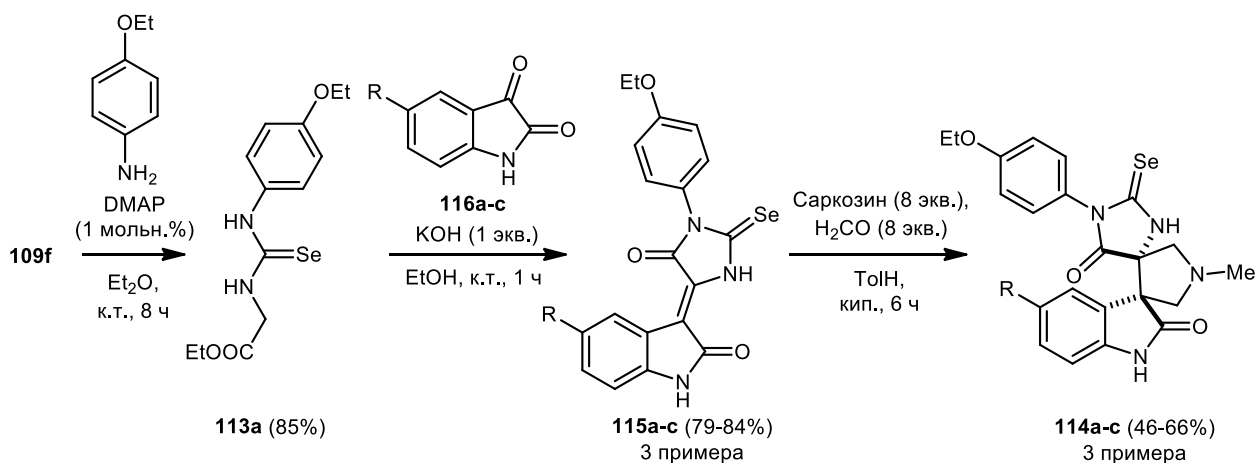


### 2.3.2 Синтез би-, три-, поли- и спироциклических молекул, содержащих фрагмент селеномочевины

Использование изоселеноцианатов в формировании би-, три-, поли- и спирогетероциклических соединений на основе биологически активных соединений (производных триптофана, L-DOPA, сахаров) расширяет синтетические границы для получения практически значимых гетероциклов с селеномочевинным фрагментом.

Синтез спироциклических соединений **114a-c** осуществляют реакцией [3+2]-циклоприсоединения  $\text{H}_2\text{CO}$  и саркозина к оксиндолилиденселеногидантоинам **115a-c**, которые получают конденсацией селеномочевины **113a** с изатинами **116a-c** соответственно (схема 63) [137]. Для образования селеномочевины **113a** используют изоселеноцианат **109f** и *n*-этоксанилин.

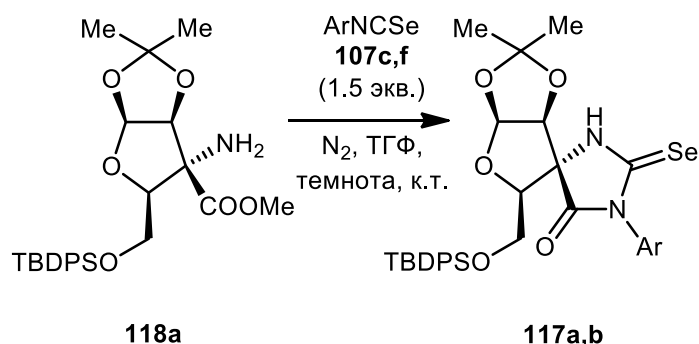
### Схема 63



R = H (**114a** (56%), **115a** (81%), **116a**), Cl (**114b** (66%), **115b**(84%), **116b**), Br (**114c** (46%), **115c** (79%), **116c**).

Спироциклические соединения с фрагментом сахара **117a,b** синтезируют из нафтил- (*n*-толил)изоселеноцианатов **107c,f** и метилового эфира  $\alpha$ -аминокислоты **118a** (схема 64) [138]. Исходное соединение **118a** получают из D-арабинозы в 7 стадий.

### Схема 64

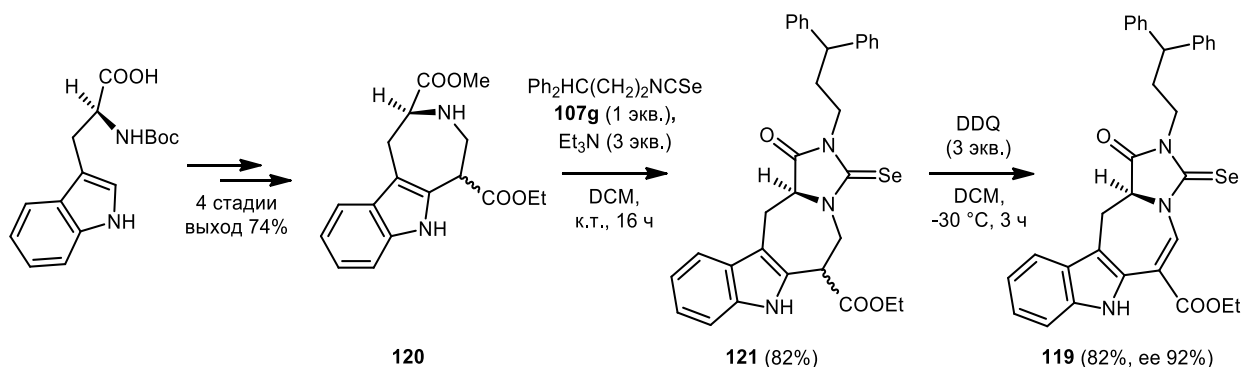


Ar = Nh (**107c**, **117a** (96%)), *n*-Tol (**107f**, **117b** (75%)).

Моно-, би-, три- и полигетероциклические соединения с фрагментом селеногидантоина формируют на основе *N*-Вос-(*S*)-триптофана, эфиров L-DOPA, гидрохлоридов D-глюкозамина, D-маннозамина и *N*-арилфруктозамина (схемы 65-67).

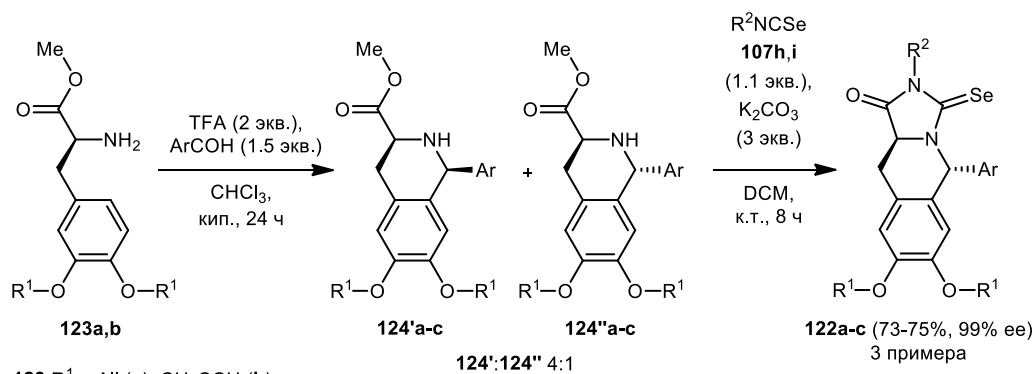
(*S*)-3-Селеноксотетрагидроимидазоазепино[4,5-*b*]индол-1-он **119** синтезируют, исходя из Вос-защищённого (*S*)-триптофана (схема 65). Сначала формируют гексагидроимидазоазепино[4,5-*b*]индол **120** (4 стадии, общий выход 74%), который реагирует с изоселеноцианатом **107g**, приводя к образованию гибридной молекулы с фрагментом селеногидантоина, аннелированного к гексагидроазепиноиндолу **121**. Целевой (*S*)-3-селеноксотетрагидроимидазоазепино[4,5-*b*]индол-1-он **119** с высоким выходом и оптической чистотой (82%, *ee* 92%) синтезируют окислением соединения **121** с помощью DDQ [139].

### Схема 65



Трициклические молекулы **122a-c** с фрагментом 2-селеноксоимидазолидин-4-она, аннелированного к тетрагидроизохинолиновому ядру, получают с высокой стереоселективностью (ee 99 %) в две стадии (схема 66) [140]. Сначала конденсируют эфиры L-DOPA **123a,b** с ароматическими альдегидами, получая смеси диастереомеров карбоксиизохинолинов **124'a-c** и **124''a-c** (соотношение 4:1). На второй стадии только минорные *транс*-диастереомеры **124''a-c** реагируют с алкилизоселеноцианатами **107h,i** с образованием целевых продуктов **122a-c**.

### Схема 66



**123** R<sup>1</sup> = All (a), CH<sub>2</sub>CCH (b);

**107** R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CHPh<sub>2</sub> (h), R<sup>2</sup> = Cy (i);

R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CHPh<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = All, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (**124'a**, **124''a**, **122a** (75%)),

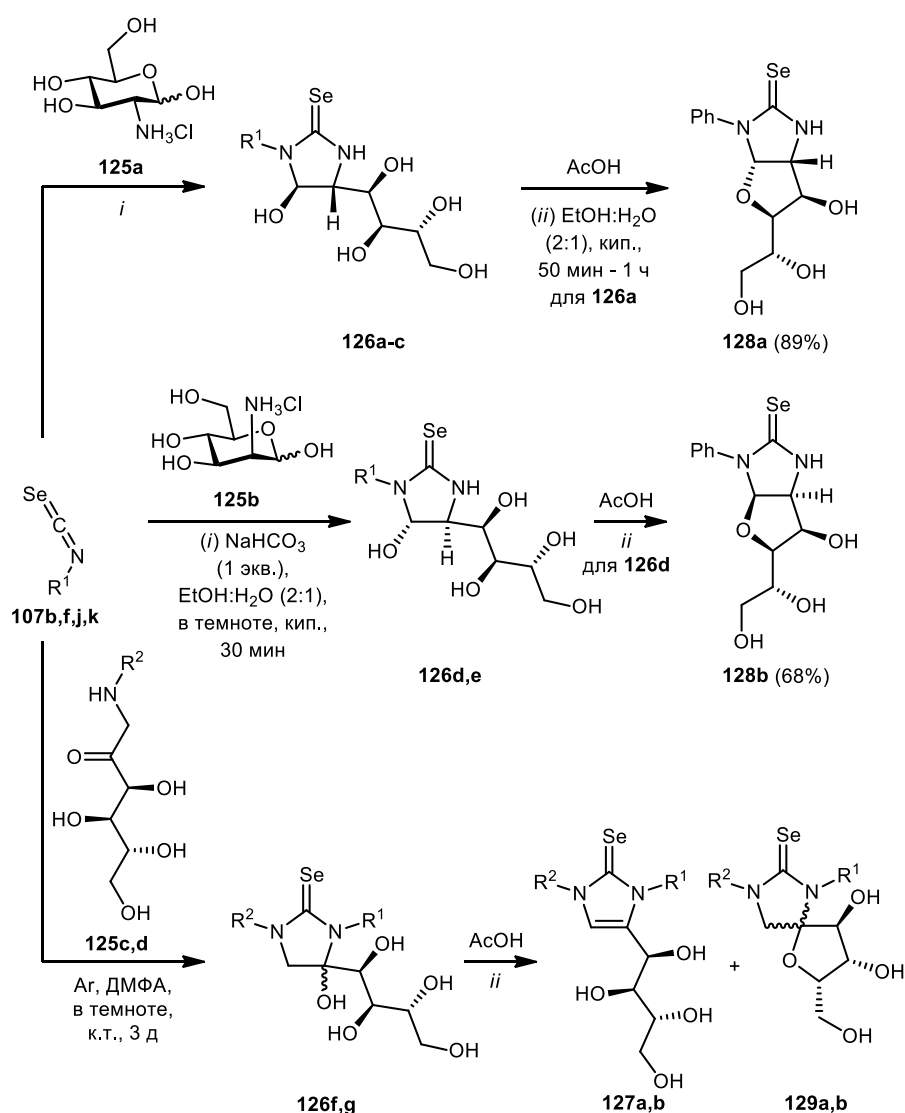
R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CCH, Ar = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**124'b**, **124''b**, **122b** (73%));

R<sup>2</sup> = Cy, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CCH, Ar = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (**124'c**, **124''c**, **122c** (74%)).

Гетероциклы с селеномочевинным фрагментом, построенные с участием арилизоцианатов **107b,f,j,k** и гидрохлоридами D-глюкозамина **125a**, D-маннозамина **125b** или *N*-арилфруктозаминами **125c,d**, представлены тремя группами соединений: ациклическими селенонуклеозидами, производными 1-арилзамещенных 5-гидрокси-4-тетрагидроксипурилимидазолидин-2-селенонов (имидазолидин-2-селенонов) **126a-g** и производными имидазолин-2-селенона **127a,b**, а также бициклическими конденсированными глюкофуранозо- и маннофуранозоимидазолидин-2-селенонами **128a** и **128b**, соответственно, и аномерными спироселенонуклеозидами **129a,b** (схема 67) [141].

Синтез имидазолидин-2-селенонов **126a-g** проводят конденсацией арилиселеноцианатов **107b,f,j,k** с гидрохлоридами D-глюкозамина **125a**, D-маннозамина **125b** или *N*-арилфруктозаминами **125c,d** в темноте. Продукты **126a-g** образуются в виде смесей 5*R*(5*S*)-стереоизомеров в соотношении от 90:10 до 96:4 с преобладанием 5*R*-стереоизомеров, что свидетельствует о селективности процесса. На втором этапе используют имидазолидин-2-селеноны **126a,d,f,g**. При этом соединения **126a,d** трансформируются в бициклические глюко- и маннофуранозоимидазолидин-2-селеноны **128a,b**, а соединения **126f,g** – в смеси 5*S*(5*R*)-стереоизомеров имидазолин-2-селенонов **127a,b** и спироселенонуклеозидов **129a,b** (соотношение 86:14 и 89:11, соответственно, с преобладанием 5*S*-стереоизомеров).

Схема 67

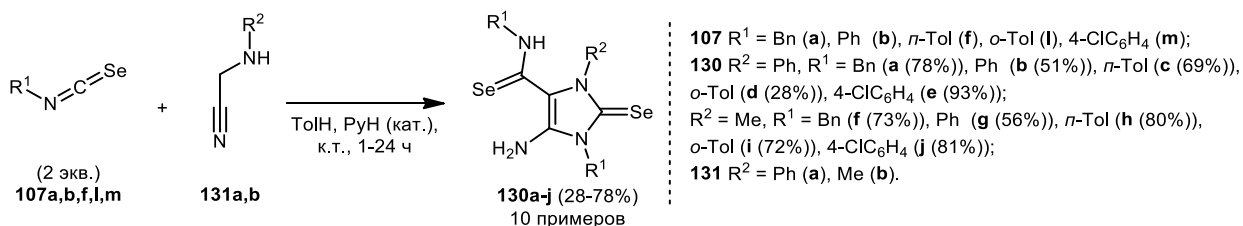


$R^1 = \text{Ph}$  (**107b**, **126a** (99%, 5*R*/5*S* 90:10), **126d** (99%, 5*R*/5*S* 90:10)), *n*-Tol (**107f**, **126e** (84%, 5*R*/5*S* 91:9)), 2-Me-5-EtC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**107j**, **126b** (58%, 5*R*/5*S* 92:8)), 2-Me-5-*i*-PrC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**107k**, **126c** (64%, 5*R*/5*S* 90:10));  
 $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = 4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$  (**126f** (98%, 5*R*/5*S* 96:4), **127a** (39%), **129a** (60%, 5*S*/5*R* 86:14)),  
 $R^1 = R^2 = n\text{-Tol}$  (**126g** (85%, 5*R*/5*S* 91:9), **127b** (31%), **129b** (54%, 5*S*/5*R* 89:11)).

### 2.3.3 Синтез имидазол-2-селенонов

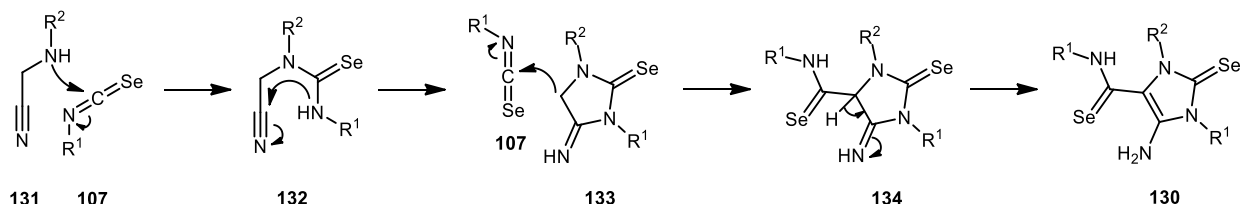
Еще один подход к синтезу имидазол-2-селенонов рассмотрен на примерах получения 5-амино-4-карбоселеноамидимидазол-2-селенонов **130a-j** (10 примеров) взаимодействием изоселеноцианатов **107a,b,f,l,m** (2 эквивалента) с  $\alpha$ -аминоацетонитрилами **131a,b** в толуоле при комнатной температуре в присутствии пиридина (схема 68) [142].

Схема 68



Авторами прокомментирован механизм реакции: взаимодействие начинается с нуклеофильного присоединения аминогруппы аминонитрила **131** к электрофильному атому углерода изоселеноцианата **107** с образованием селеномочевины **132**, которая далее циклизуется в 4-имино-1,3-имидазолин-2-селенон **133** (схема 69). Иминоселеногидантоин **133** атакует вторую молекулу изоселеноцианата с получением селеноамида **134**, таутомеризацией которого получается целевой продукт **130**.

Схема 69



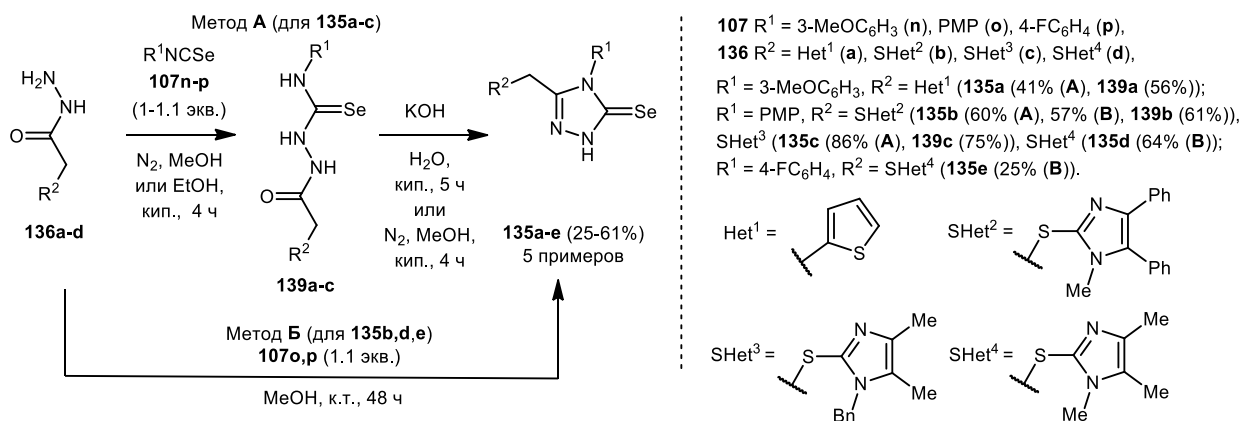
### 2.3.4 Синтез 1,2,4-триазол-5-селенонов

Еще одна группа гетероциклических соединений, содержащих селеномочевинный фрагмент включает 1,2,4-триазол-5-селеноны **135a-w** (схемы 70-74, 23 примера), которые получают взаимодействием изоселеноцианатов **107** с ацилгидразинами **136a-d**, фенилгидразином, гидроиодидом *S*-метилизотиосемикарбазида **137** или эфирами азодикарбоновой кислоты **138a,b** [143–148].

Синтез 3-(2-тиенилметил)- и 3-(имидазолилтио)метилзамещённых 1,2,4-триазол-5-селенонов **135a-e** проводят из арилизоцианатов **107n-p** и ацилгидразинов **136a-d** как двухстадийно (метод А, схема 70), так и в однореакторном варианте (метод Б, 3 примера, схема 70), [143,144]. Двухстадийный процесс включает образование селеносемикарбазидов **139a,b** и последующую их циклизацию. Продукт **135b** получен с использованием обоих

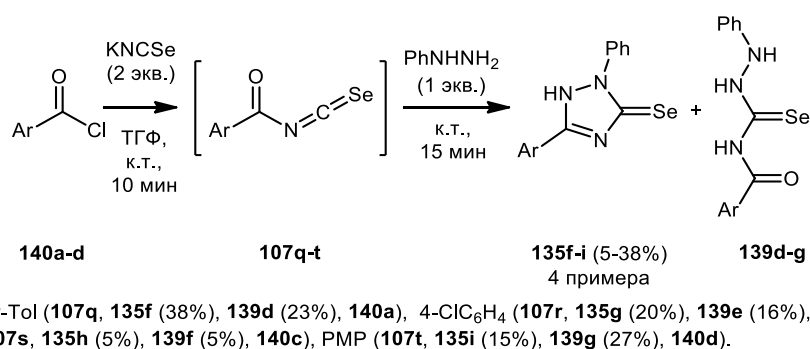
методов. Для получения 1,2,4-триазол-5-селенона **135b** выгоднее использовать метод Б (выход 57%), чем метод А (выход по двум стадиям 36%).

### Схема 70



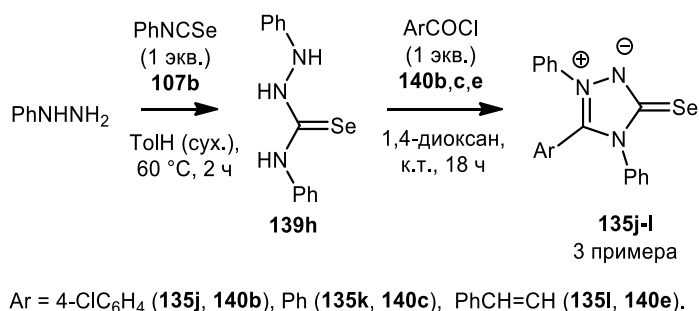
Описан *one pot* процесс синтеза 1,2,4-триазол-5-селенонов **135f-i** из полученных *in situ* ацилизоселеноцианатов **107q-t** и фенилгидразина (схема 71) [145]. Взаимодействие приводит к образованию смесей 1,2,4-триазол-5-селенонов **135f-i** и *N*-ацилселеносемикарбазидов **139d-g**. Ацилизоселеноцианаты **107q-t** получают реакцией  $\text{KNCSel}$  и ацилхлоридов **140a-d**. Основным продуктом реакции *para*-метил- и *para*-хлорбензоилизоселеноцианатов **107q,r** (соответственно) и фенилгидразина являются соответствующие триазолы **135f,g**. При взаимодействии бензоилизоселеноцианата **107s** с фенилгидразином продукты **135h** и **139f** образуются с равными выходами. В аналогичной реакции из *para*-метоксибензоилизоселеноцианата **107t**, в основном, образуется селеносемикарбазид **139g**.

### Схема 71



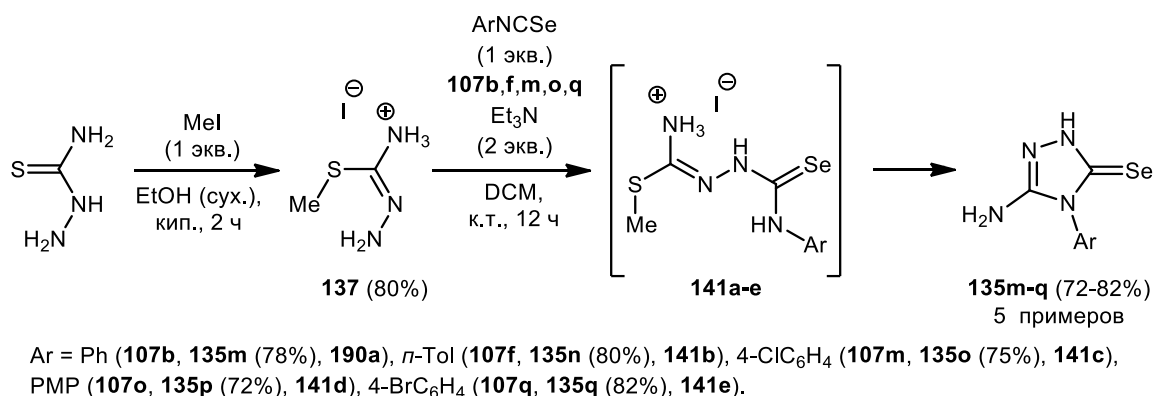
Для синтеза мезоионных 3-арил-2,4-дифенил-1,2,4-триазол-5-селенонов **135j-l** (3 примера, выходы не указаны) используют реакцию 1,4-дифенилселеносемикарбазид **139h**, полученного взаимодействием фенилизоселеноцианата **107b** и фенилгидразина, с ацилхлоридами **140b,c,e** (схема 72) [146].

### Схема 72



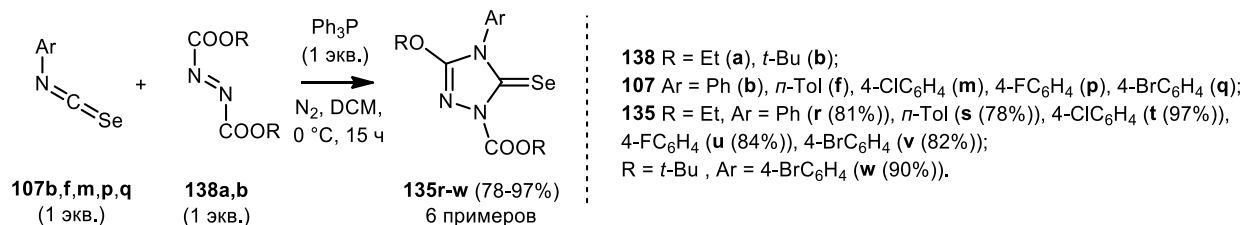
Для синтеза 3-амино-4-арилзамещённых 1,2,4-триазол-5-селенонов **135m-q** (5 примеров, выходы 72-82%) используют тиосемикарбазид, *S*-метилированием которого получают тиоурониевую соль **137**, вступающую во взаимодействие с арилизоселеноцианатами **107b,f,m,o,q** с образованием соответствующих интермедиатов **141a-e**, дальнейшая внутримолекулярная циклизация которых приводит к целевым триазолселенонам **135m-q** (схема 73) [147].

### Схема 73



Использование арилизоселеноцианатов **107b,f,m,p,q** во взаимодействии с эфирами азодикарбоновой кислоты **138a,b** в условиях реакции Мицунобу приводит к образованию 1-карбокси-3-алкокси-4-арилзамещённых 1,2,4-триазол-5-селенонов **135r-w** (6 примеров) (схема 74) [148].

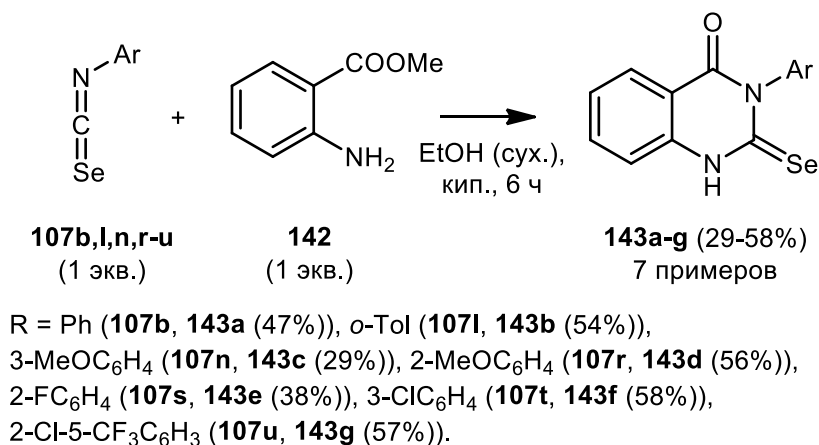
### Схема 74



### 2.3.5 Синтез 2-селеноксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-онов

Помимо производных аминов,  $\alpha$ -аминокислот и эфиров азадикарбоновой кислоты, в реакции с изоселеноцианатами **107b,l,n,r-u** вводят метилантранилат **142** для синтеза ряда 2-селеноксодигидрохиназолинонов **143a-g** (7 примеров, схема 75) [149].

Схема 75



### 2.4 Синтез селенонов гетероциклических соединений из селеномочевин

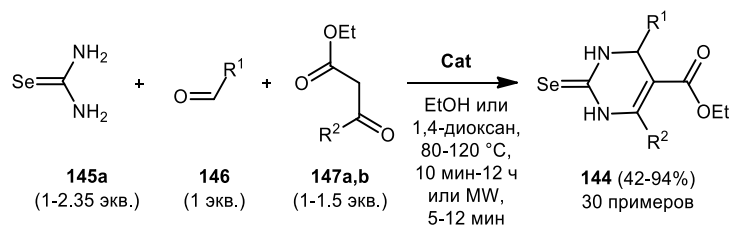
Для получения шести- и пятичленных гетероциклических соединений с селеномочевинным фрагментом разработаны подходы, в которых использованы двух и трехкомпонентные реакции селеномочевин с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями, их аналогами, (COCl)<sub>2</sub> и ацетальдегидом, бензальдегидом и его производными (схемы 76-81).

Основным подходом является метод, основанный на реакции Биджинелли, которую применяют для получения этиловых эфиров 4,6-замещенных 2-селеноксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновых кислот **144** (30 примеров), используя конденсации селеномочевины **145a**, ароматических (гетероароматических) альдегидов **146** и ацетоуксусных эфиров **147a,b**. (схема 76) [150–156]. В качестве катализатора применяют HCl, PTSA, кислоты Льюиса: Hf(OTf)<sub>4</sub>, MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O или ионную жидкость [BMIM][HSO<sub>4</sub>]. Анализ влияния заместителей в ароматических альдегидах **146** на продолжительность реакции и выходы целевых эфиров 2-селеноксопиримидинов **144** показал, что бензальдегиды с электронодонорными заместителями в ароматическом кольце активнее вступают в реакцию Биджинелли и выходы целевых селенонов **144** выше.

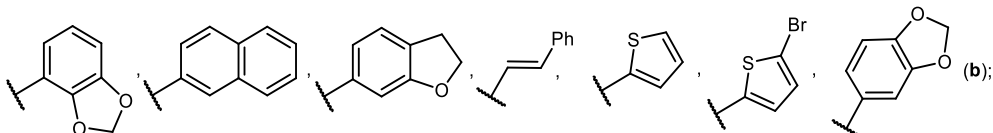
В работе [155] предложен вероятный механизм реакции Биджинелли при использовании [BMIM][HSO<sub>4</sub>] в качестве катализатора (схема 77).



### Схема 76

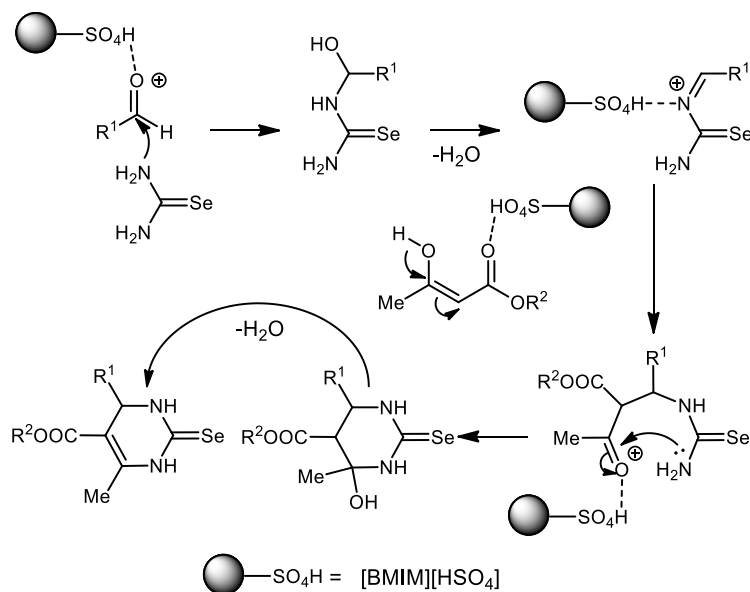


**144** R<sup>2</sup> = Me, R<sup>1</sup> = Ph, PMP, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (с), 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeO-4-HOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, o-Tol, 3-PhOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeSC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Me-4-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*i*-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-HO-3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,



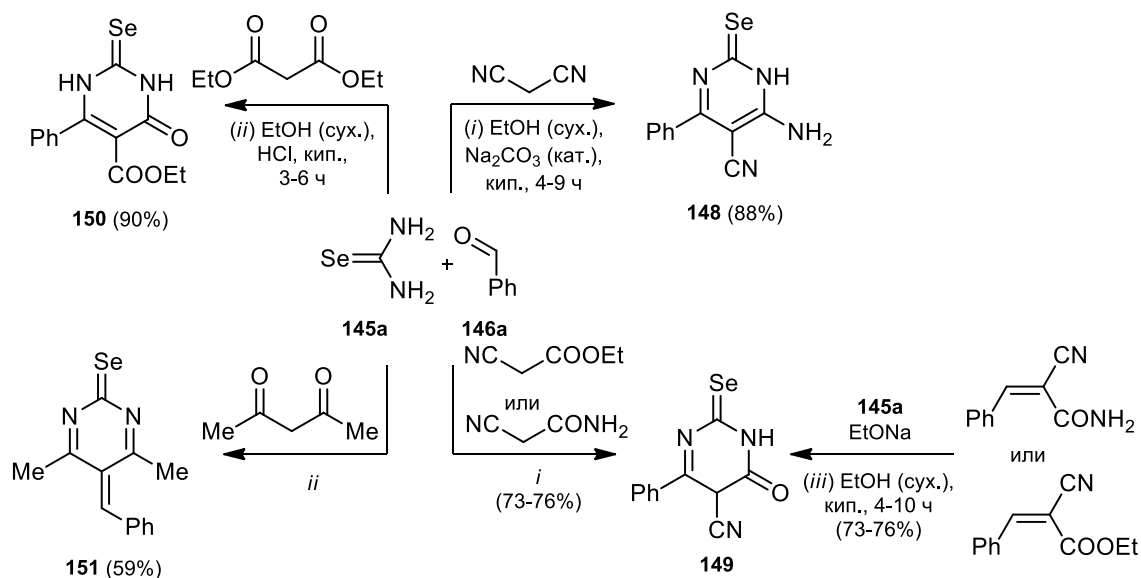
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph;  
**147** R<sup>2</sup> = Me (a), Ph (b).

### Схема 77



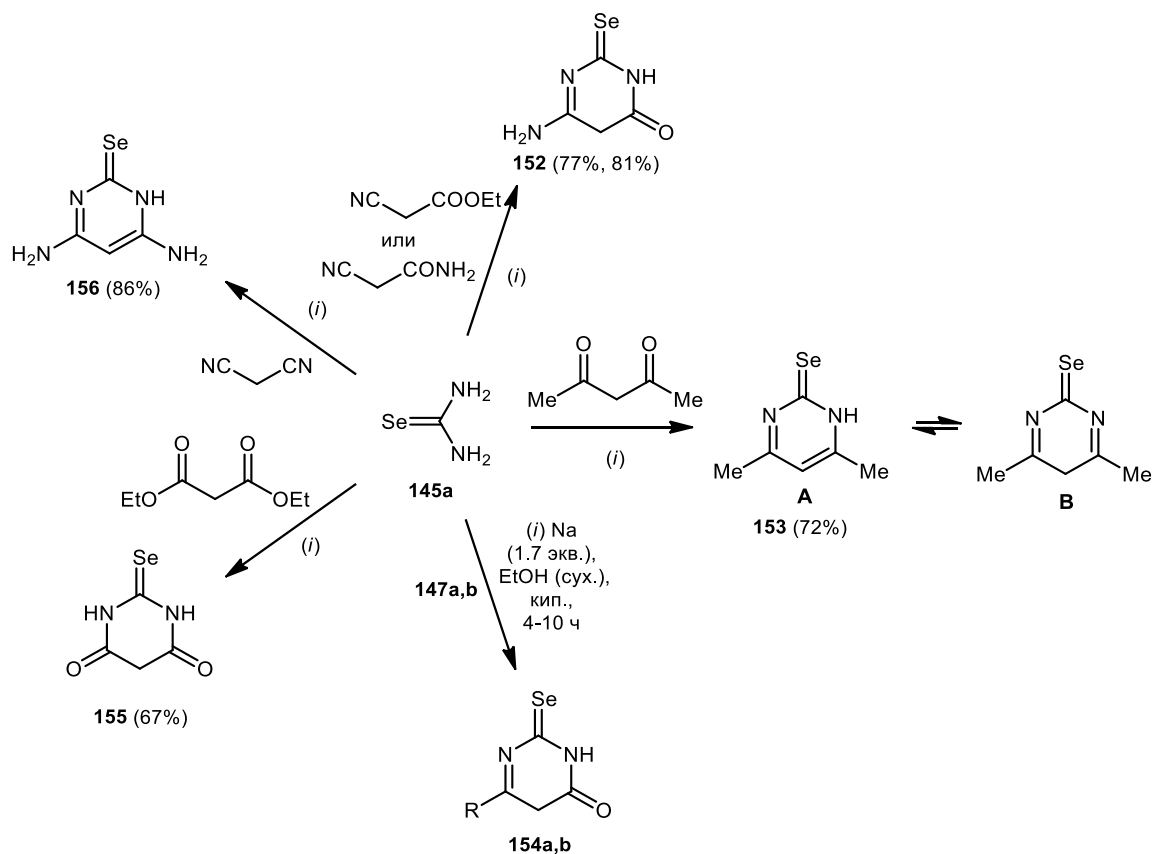
Конденсации селеномочевины **145a** и бензальдегида **146a** с разными β-дикарбонильными соединениями (диэтилмалонат, этил β-оксофенилпропионат) в присутствии Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и их аналогов (малондинитрила, этил 2-цианоацетата и амида 2-цианоуксусной кислоты) в присутствии соляной кислоты позволяют получать целый ряд разнообразных гетероциклических селенонов **148-151** (схема 78). 2-Селеноксопиримидин **149** также может быть получен и конденсацией 3-фенил-2-цианоакрилата или 3-фенил-2-цианоакриламида с селеномочевинной в присутствии этилата натрия [157]. Отметим, что выходы соединения **149** (73-76%) не зависят от пути синтеза (2-ух или 3-ех компонентная конденсация) или от использования этил 2-цианоацетата или амида 2-цианоуксусной кислоты для его получения [151,157].

### Схема 78



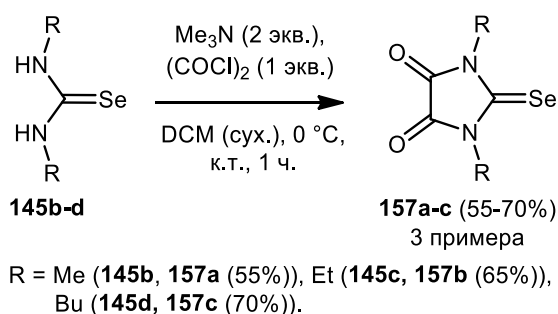
Представители 2-селеноксопиримидинов **152**, **153**, **154a,b**, **155**, **156** получены двухкомпонентными конденсациями селеномочевины **145a** с диэтилмалонатом, этил ацетоацетатом **147a** или этиловым эфиром  $\beta$ -оксофенилпропионовой кислоты **147b**) и их аналогами (малондинитрилом, этиловым эфиром 2-цианоуксусной кислоты и амидом 2-цианоуксусной кислоты, схема 79).

### Схема 79



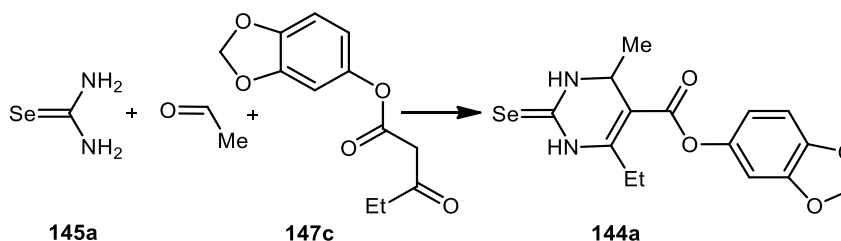
Помимо 2-селеноксопиримидинов, на основе селеномочевин синтезированы пятичленные гетероциклы – 1,3-диалкилпроизводные 2-селеноксопарабановой кислоты **157a-c** при конденсации диметил- (диэтил-, дибутил-) селеномочевин **145b-d** и  $(\text{COCl})_2$  (схема 80) [158]. Авторы отмечают, что при увеличении длины алкильного заместителя  $\text{Me} < \text{Et} < \text{Bu}$  в селеномочевинах **145b-d** увеличивается и выход селенопарабановых кислот **157a-c** от 55% до 70%.

Схема 80



Нами обнаружен противоречивый факт. В обзоре, посвященном реакциям Биджинелли с использованием селеномочевин, имеется один пример получения 3,4-дигидропиримидин-2-селенона **144a** при взаимодействии селеномочевины **145a** с ацетальдегидом и 1,3-дикарбонильным соединением **147c** (схема 81) [156]. При этом авторы ссылаются на работу [153], в которой получен селенон **144b** (схема 76). По-видимому, это ошибка.

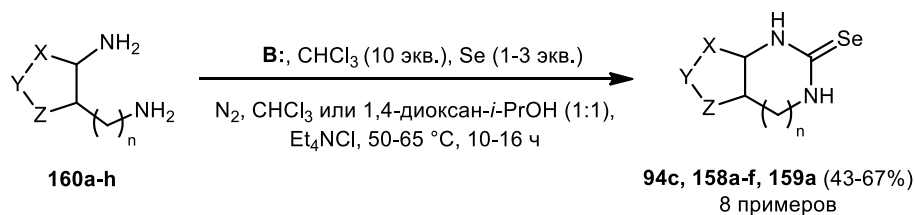
Схема 81



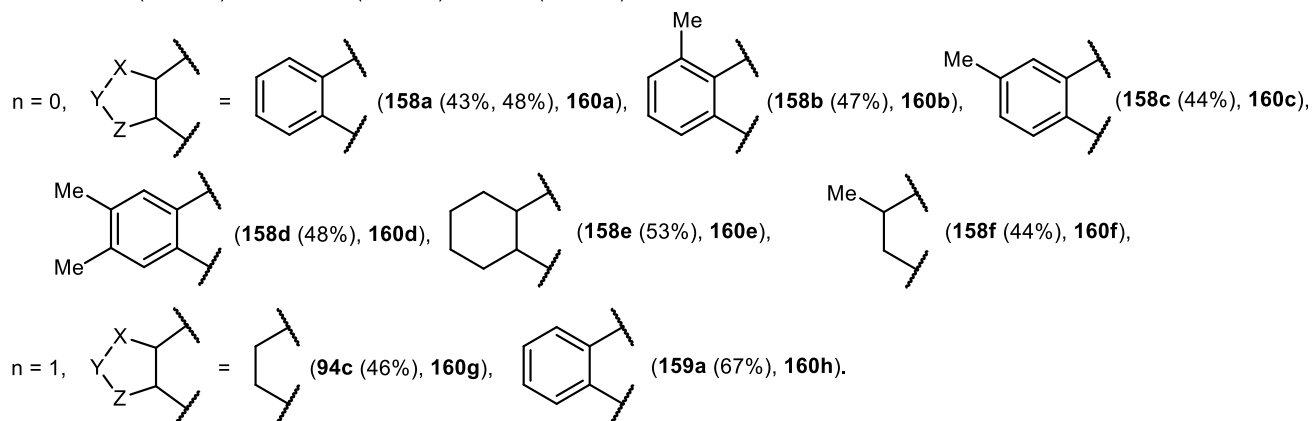
## 2.5 Синтез селенонов гетероциклических соединений на основе $\beta$ - и $\gamma$ -диаминов

Существуют синтетические подходы, которые позволяют получать циклические селеномочевины и их производные **44**, **94**, **158**, **159** на основе  $\beta$ - и  $\gamma$ -диаминов **160** в одну стадию. Одним из таких является уникальный подход к синтезу как пяти- **158a-f**, так и шестичленных **94c**, **159a** циклических селеномочевин без заместителей у атомов азота с выходами от 43-67% предложенный авторами работы (схема 82) [159]. Подход основан на одnoreакторной четырехкомпонентной конденсации  $\beta$ - или  $\gamma$ -диаминов **160a-h** с Se,  $\text{CHCl}_3$  и *t*-BuOK. Запатентован похожий синтез бензимидазол-2-селенона **158a**, который позволил получить целевой продукт с немного большим выходом 48% [160].

### Схема 82

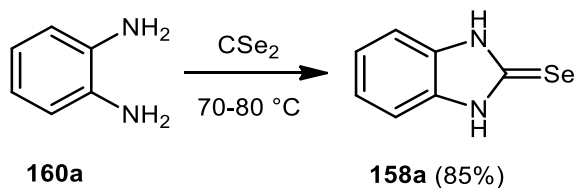


**B:** = *t*-BuOK (4.5 экв.) или *t*-BuOK (4.5 экв.) + NaOH (5.5 экв.)



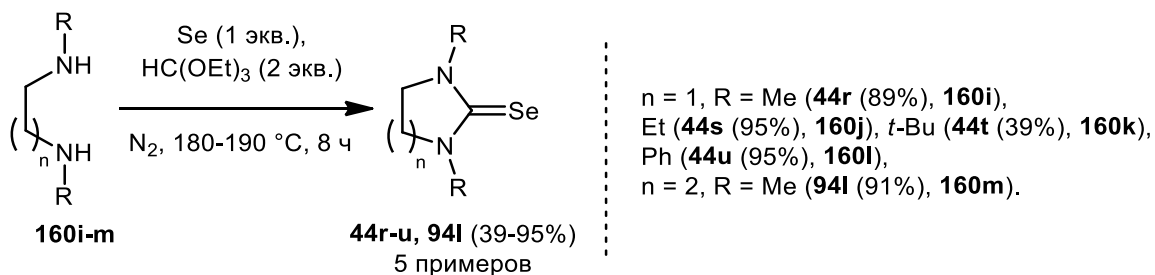
Еще одним способом позволяющим получить бензимидазол-2-селенон **158a** является конденсация *o*-фенилендиамина с CSe<sub>2</sub> (схема 83) [161].

### Схема 83



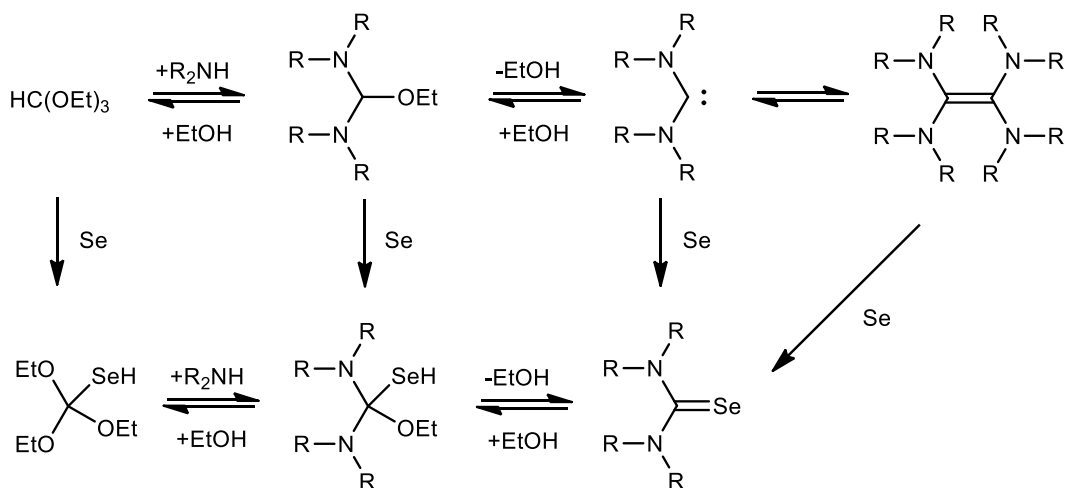
Трехкомпонентная конденсация β- или γ-диаминов **160i-m** с триэтилортоформатом и Se (схема 84) также позволяет синтезировать целевые селеноны **44r-u**, **94l** [162].

### Схема 84



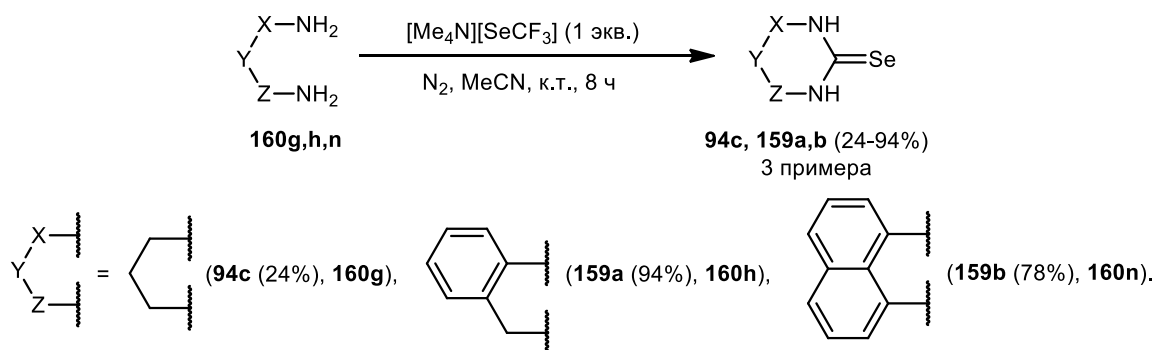
Авторами работы предложен предполагаемый механизм протекающих превращений (схема 85).

Схема 85



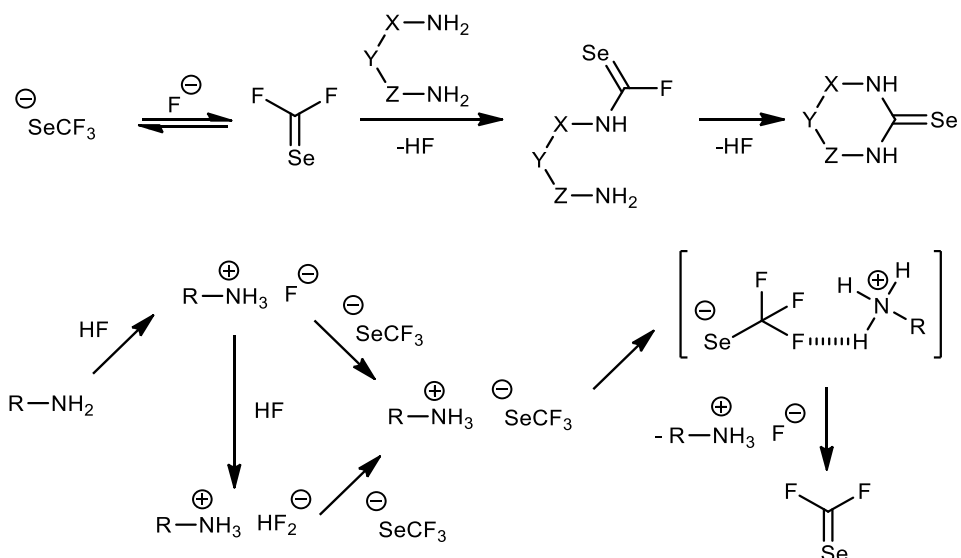
В 2021 году предложена еще одна конденсация  $\gamma$ -диаминов **160g,h,n** с  $[\text{Me}_4\text{N}][\text{SeCF}_3]$ , которая позволяет получать соответствующие селеномочевины **94c** (24%), **159a,b** (78–94%) уже при комнатной температуре (схема 86) [163].

Схема 86



Авторами приведён предполагаемый механизм образования целевых соединений через стадию взаимодействия диаминов с селеновым аддуктом дифторкарбена (схема 87).

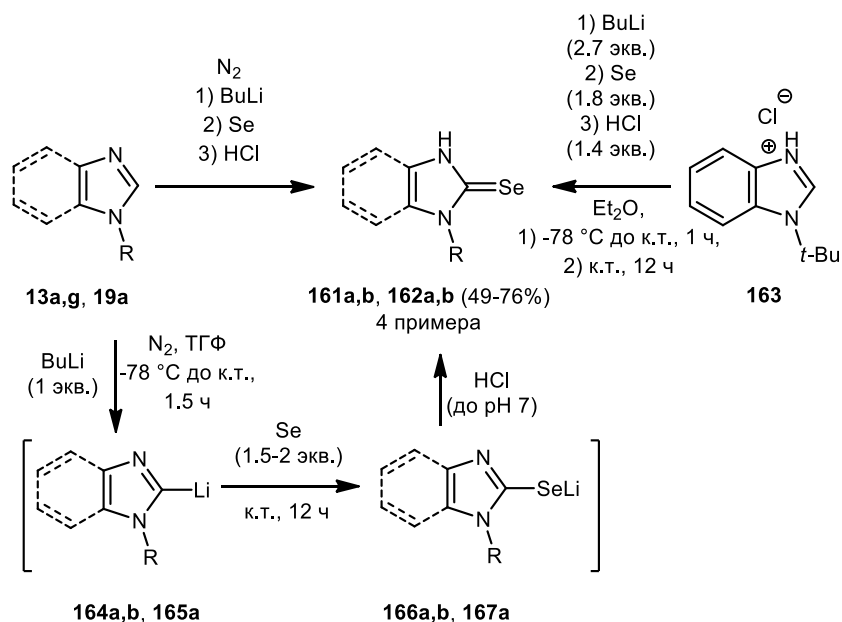
Схема 87



## 2.6 Другие методы синтеза селенонов гетероциклических соединений

Для получения 1-замещенных 1*H*-имидазол-2(3*H*)-селенонов **161a,b** или 1-замещенных 1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-селенонов **162a,b** используют *one pot* стратегию, заключающуюся в литировании *n*-BuLi 1-метил(*трет*-бутил, мезил)имидазолов **13a,g,h** (бензимидазола **19a**) или гидрохлорида **163**, получая соответствующие литиевые производные **164a,b** и **165a**, в которые вводят Se с образованием селенолятов лития **166a,b** и **167a** с дальнейшим удалением Li соляной кислотой (схема 88) [7,164–166].

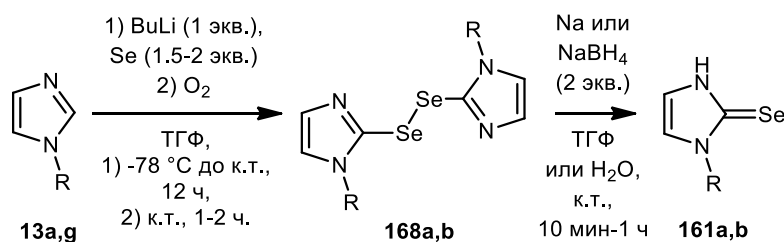
Схема 88



**Im:** R = Me (**13a**, **161a** (51-58%), **164a**, **166a**), Mes (**13g**, **161b** (49%), **164b**, **166b**) ;  
**BzIm:** R = Me (**19a**, **162a** (54%), **164a**, **167a**), *t*-Bu (**162b** (76%), **163**).

Еще одним из подходов к синтезу 1-замещенных имидазол-2-селенонов **161a,b** является восстановление соответствующих диселенидов **168a,b** при действии NaBH<sub>4</sub> или Na (схема 89) [165,167]. Диселениды **168a,b** синтезируют из соответствующих 1-замещенных имидазолов литированием с помощью *n*-BuLi и последующим селенированием.

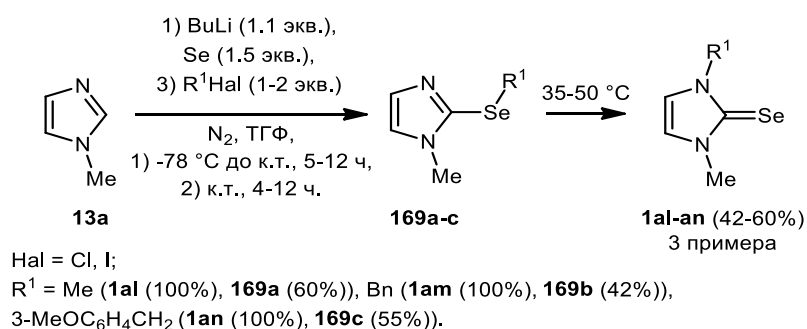
Схема 89



R = Me (**13a**, **161a** (64%, 82%), **168a** (24%, 50%)),  
Mes (**13g**, **161b** (51%), **168b**).

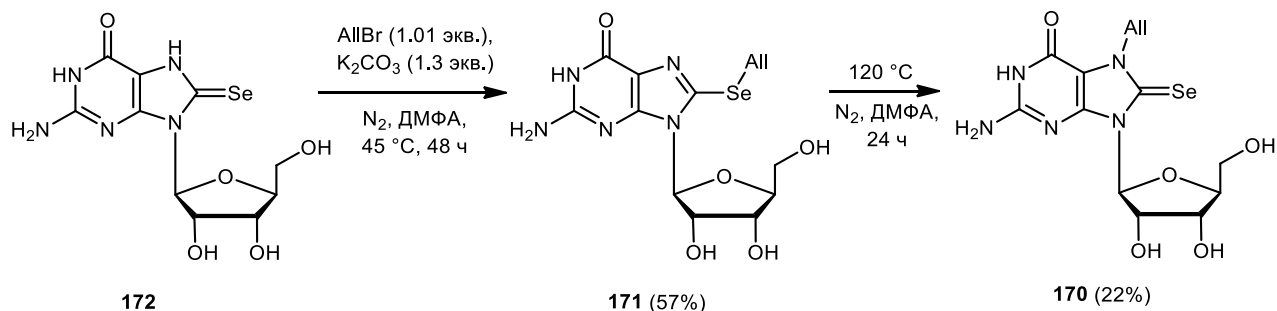
В работах группы Говиндасамая Мугеша рассмотрен оригинальный метод получения 1,3-диалкилимидазол-2-селенонов **1al-an**, основанный на термически индуцированной внутримолекулярной перегруппировке с перемещением алкильного заместителя от атома селена к атому азота в 1-метил-2-алкилселанилимидазолах **169a-c**, которые синтезируют реакцией 1-метилимидазола **13a** с *n*-BuLi, Se и алкилирующим агентом (схема 90) [5,6,167–169].

Схема 90



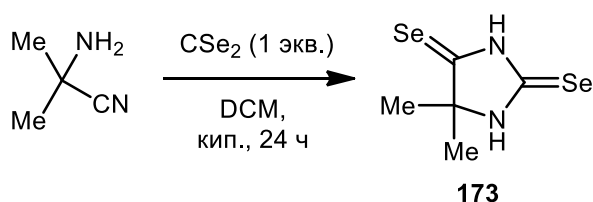
7-Аллилселеногуанозин **170** синтезируют, используя сигматропную перегруппировку 8-(аллилселено)гуанозина **171**, полученного из соответствующего селенона **172** под действием аллилбромид с избытком карбоната калия (схема 91) [170].

Схема 91

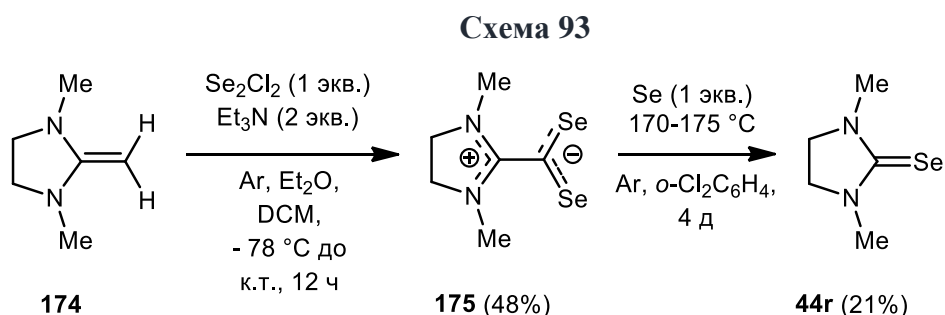


Синтез 5,5-диметилимидазолидин-2,4-диселенона **173** проводят из α-аминоизобутиронитрила и CSe<sub>2</sub> (схема 92) [125]. Выход полученного продукта **173** не указан.

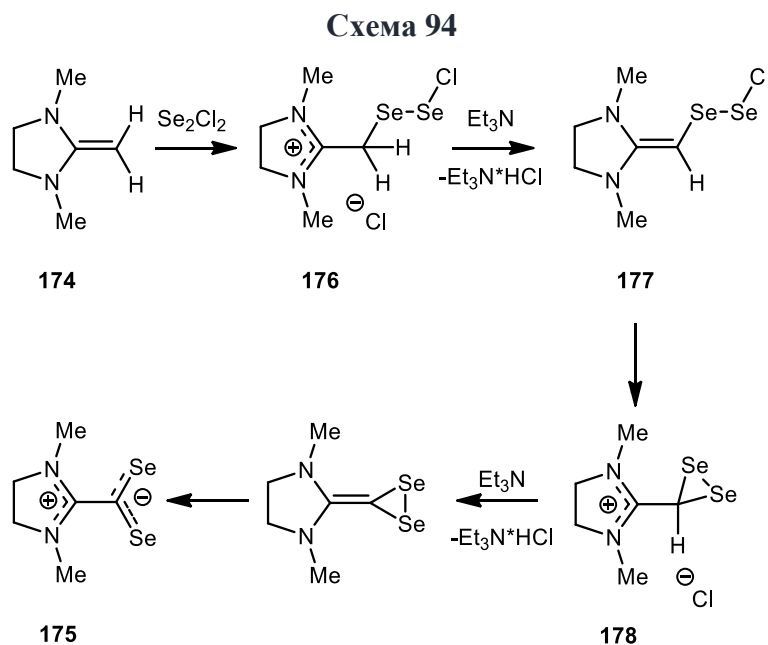
Схема 92



1,3-Диметилимидазолидин-2-селенон **44r** получен из 1,3-диметил-2-метиленимидазолидина **174** и  $\text{Se}_2\text{Cl}_2$  с образованием промежуточного бетаина **175**, который при кипячении в *o*-дихлорбензоле диспропорционирует, превращаясь в селенон **44r** (схема 93) [171]. Термолиз цвиттериона **175** в присутствии селена увеличивает выход целевого селенона **44r** до 21%.



Для первой стадии синтеза соли **175** Накаямой и коллегами предложен механизм реакции (схема 94). 1,3-Диметил-2-метиленимидазолидин **174** вступает во взаимодействие с диселендихлоридом с образованием хлорида **176**, который депротонируется под действием триэтиламина с образованием илидена **177**, способного к внутримолекулярной циклизации до хлорида **178**, который под действием триэтиламина второй раз депротонируется с последующим раскрытием трехчленного цикла с образованием бетаина **175**.

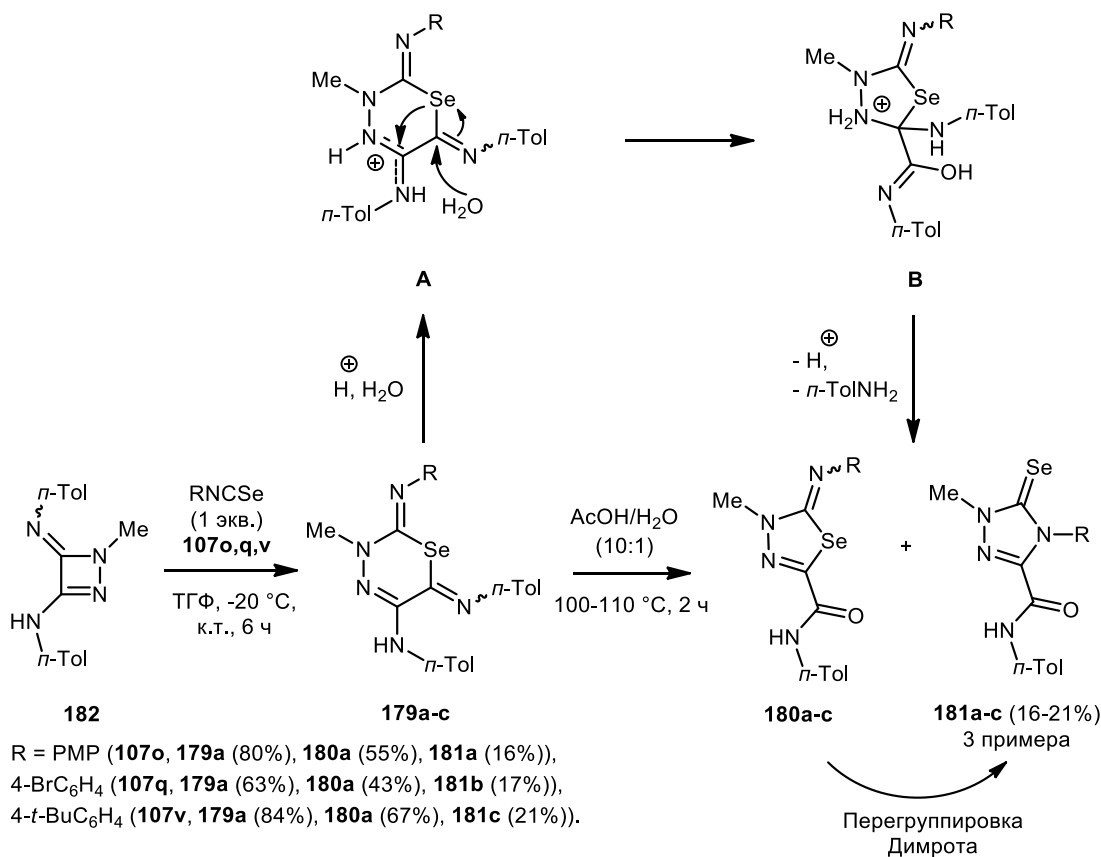


Еще одним уникальным методом введения в гетероцикл селеномочевинного фрагмента является реакция сужения цикла 1,3,4-селенодиазинанов **179a-c** до 1,3,4-селенодиазолов **180a-c**, которые претерпевают перегруппировку типа Димрота и образуют 1,2,4-триазол-5-селеноны **181a-c** (схема 95) [172]. Процесс сужения цикла происходит через



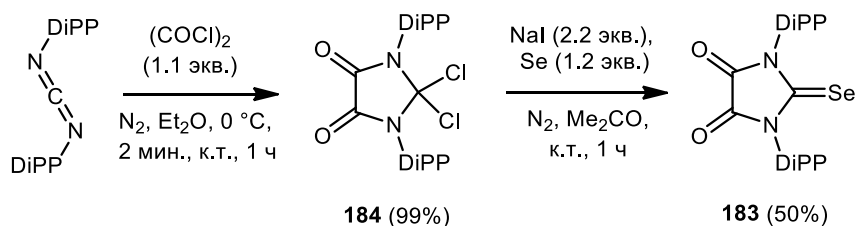
образование интермедиатов **A** и **B**. Селенодиазины **179a-c** синтезируют взаимодействием  $\Delta^2$ -1,2-диазетина **182** с изоселеноцианатами **107o,q,v** [173].

Схема 95



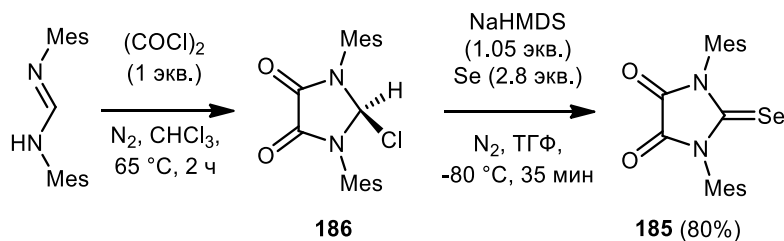
Оригинальным подходом к получению гетероциклов с селеномочевинным фрагментом является синтез 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)-2-селеноксоимидазолидин-4,5-диона **183** (схема 96) [174]. На первой стадии *N,N'*-бис(2,6-диизопропилфенил)карбодиимид реагирует с оксалилхлоридом в эфире с образованием 2,2-дихлоро-1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолидин-4,5-диона **184**, который используют в реакции Финкельштейна с применением NaI и Se (стадия 2). Обсуждается процесс реакции без приведения структурных формул промежуточных соединений на схеме: сначала происходит замена атомов хлора на атомы иода, затем полученное соединение расщепляется на молекулу иода и карбен, который и взаимодействует с селеном превращаясь, в целевой продукт **183**.

Схема 96



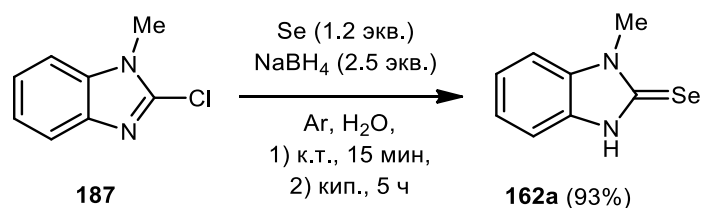
Для синтеза 1,3-димезитил-2-селеноксоимидазолидин-4,5-диона **185** предложена реакция N,N'-димезитилформимидамида с оксалилхлоридом с образованием 2-хлор-1,3-димезитилимидазолидин-4,5-диона **186** (1 стадия), на который сначала действуют NaHMDS с дальнейшим добавлением красного селена (схема 97) [175].

Схема 97



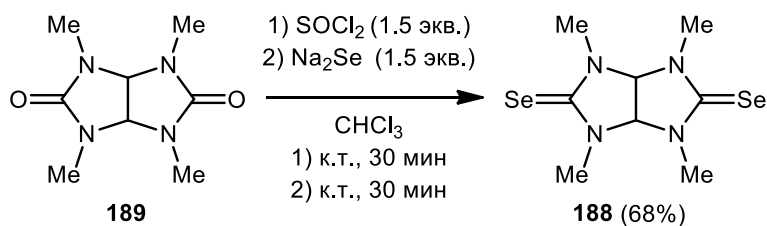
Одностадийное получение 1-метилбензимидазол-2-селенона **162a** (выход 54%) описано ранее в схеме 88. Другим более эффективным методом может служить его синтез из 1-метил-2-хлор-1*H*-бензо[*d*]имидазола **187** взаимодействием с NaHSe, генерируемого *in situ* из Se и NaBH<sub>4</sub> в атмосфере аргона (выход 93%, схема 98) [176].

Схема 98



Диселеномебикар **188** получают заменой атомов O на атомы Se (схема 99) [177]. На первом этапе проводят взаимодействие мебикара **189** с избытком SOCl<sub>2</sub>, затем в качестве селенирующего агента используют Na<sub>2</sub>Se.

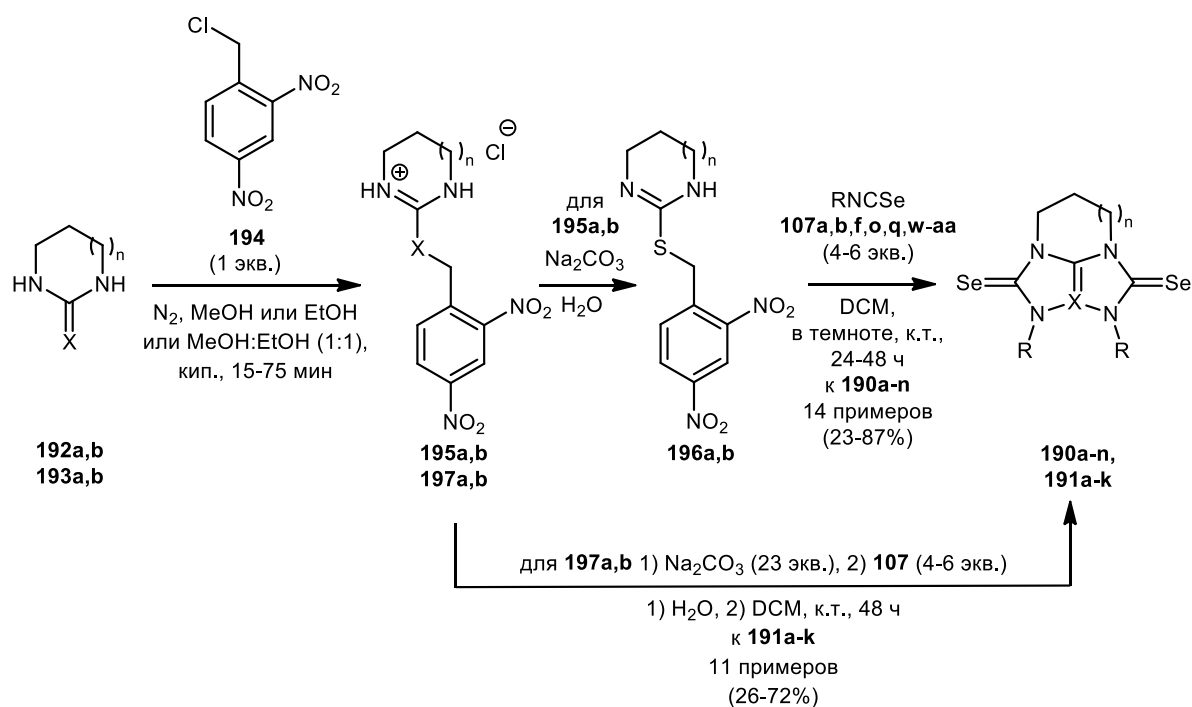
Схема 99



Разнообразные трициклические гетеропенталены **190a-n**, **191a-k** получают на основе пиримидинов **192a**, **193a**, и diaзепинов **192b**, **193b**, соответственно (схема 100) [178]. Сначала проводят алкилирование халькогенмочевин **192a,b**, **193a,b** динитробензилхлоридом **194**. Полученные изотиоурониевые соли **195a,b** переводят действием Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в свободные основания **196a,b**, которые в реакции с изоселеноцианатами **107** образуют целевые тетразапенталенселеноны **190a-n**. Параллельно с образованием целевых соединений происходит процесс дебензилирования. Селенотетразапенталены

**191a-k** получают из изоселеноуруниевых солей **197a,b** каскадно, минуя стадию выделения свободного основания **196**. С помощью этих двух подходов было получено 25 примеров гетерапенталенов типа **190**, **191**.

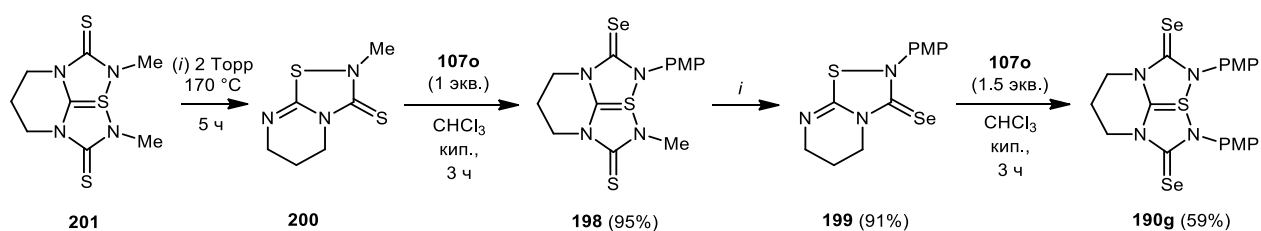
Схема 100



**107** R = Bn (a), Ph (b), *p*-Tol (f), Cy (i), PMP (o), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (q), Et (w), Bu (x), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (y), 2-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (z), 3-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (aa).  
 $\text{X} \equiv \text{S}$ ,  $n \equiv 1$  **190** R = Et (66% (a)), Bu (48% (b)), Cy (57% (c)), Bn (64% (d)), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (69% (e)), *p*-Tol (66% (f)), PMP (68% (g)), 2-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (79% (h)), 3-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (71% (i)), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (33% (j)); **192a**, **195a** (97%), **196a** (83%).  
 $\text{X} \equiv \text{S}$ ,  $n \equiv 2$  **190** R = Bn (23% (k)), Ph (87% (l)), *p*-Tol (78% (m)), PMP (68% (n)); **192b**, **195b** (93%), **196b** (60%).  
 $\text{X} \equiv \text{Se}$ ,  $n \equiv 1$  **191** R = Et (68% (a)), Bu (37% (b)), Cy (44% (c)), Bn (64% (d)), *p*-Tol (70% (e)), PMP (69% (f)), 3-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (72% (g)); **193a**, **197a** (95%).  
 $\text{X} \equiv \text{Se}$ ,  $n \equiv 2$  **191** R = Bn (26% (h)), Ph (29% (i)), *p*-Tol (48% (j)), PMP (44% (k)); **193b**, **197b** (92%).

Трициклические молекулы диселенонов **190g** и **198**, а также тиadiaзолопиримидин **199** получают, используя пиримидотиadiaзолтион **200**, полученный термоллизом *N,N'*-диметилтетраазатиапенталендитиона **201** (схема 101) [179]. Несимметричный тетраазатиапентален **198** синтезируют взаимодействием *p*-метоксифенилизоселеноцианата **107o** и пиримидотиadiaзола **200**. Термоллиз продукта **198** и последующая реакция полученного пиримидотиadiaзолселенона **199** с *p*-метоксифенилизоселеноцианатом **107o** приводит к образованию второго тетраазатиапенталендиселенона **190g**.

Схема 101



## 2.7 Заключение

Наиболее распространенным методом получения гетероциклов, содержащих фрагмент селеномочевины, является синтетический подход, включающий селенирование солей имидазолов, бензимидазолов, бисимидазолов, бисбензимидазолов, триазолов, дигидроимидазолов и других гетероциклов как с выделением промежуточного карбена, так и без него. Другие синтетические подходы не менее привлекательны. Гетероциклы, содержащие фрагмент селеномочевины получают также из соответствующих гетероциклов с фрагментом тиомочевины путем двухстадийного превращения, а именно. S-алкилирование с последующим селенированием. Изоселеноцианаты используются в синтезе различных 2-селеноксоимидазолидин-4-онов (селеногидантоинов) и их производных, имидазолидин-2-селенонов, фуранозоимидазолидин-2-селенонов, имидазол-2-селенонов, 2-селеноксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-онов, 1,2,4-триазолселенонов, а также гибридных молекул с фрагментами селеномочевины. Двух- и трехкомпонентные реакции селеномочевины с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями, их аналогами,  $(\text{COCl})_2$ , а также с бензальдегидом и его производными используют для получения различных пяти- и шестичленных гетероциклов с фрагментом селеномочевины. Конденсации  $\beta$ - и  $\gamma$ -диаминов с C1-реагентами ( $\text{HC(OEt)}_3$  или  $\text{CHCl}_3$ ) и Se (или с  $\text{CSe}_2$ ,  $[\text{Me}_4\text{N}][\text{SeCF}_3]$ ) также используются в синтезе таких структур. Помимо общих методов, при синтезе представленных гетероциклов используется ряд уникальных подходов, представленных отдельными примерами.

Информация, представленная в обзоре, свидетельствует о том, что методы синтеза гетероциклических и полигетероциклических соединений, содержащих селеномочевинный фрагмент, постоянно развиваются Их разнообразие привлекает химиков, проводящих исследования в различных областях химии (органической, биоорганической, медицинской, физико-химической и др.).

## 3 Обсуждение результатов<sup>1</sup>

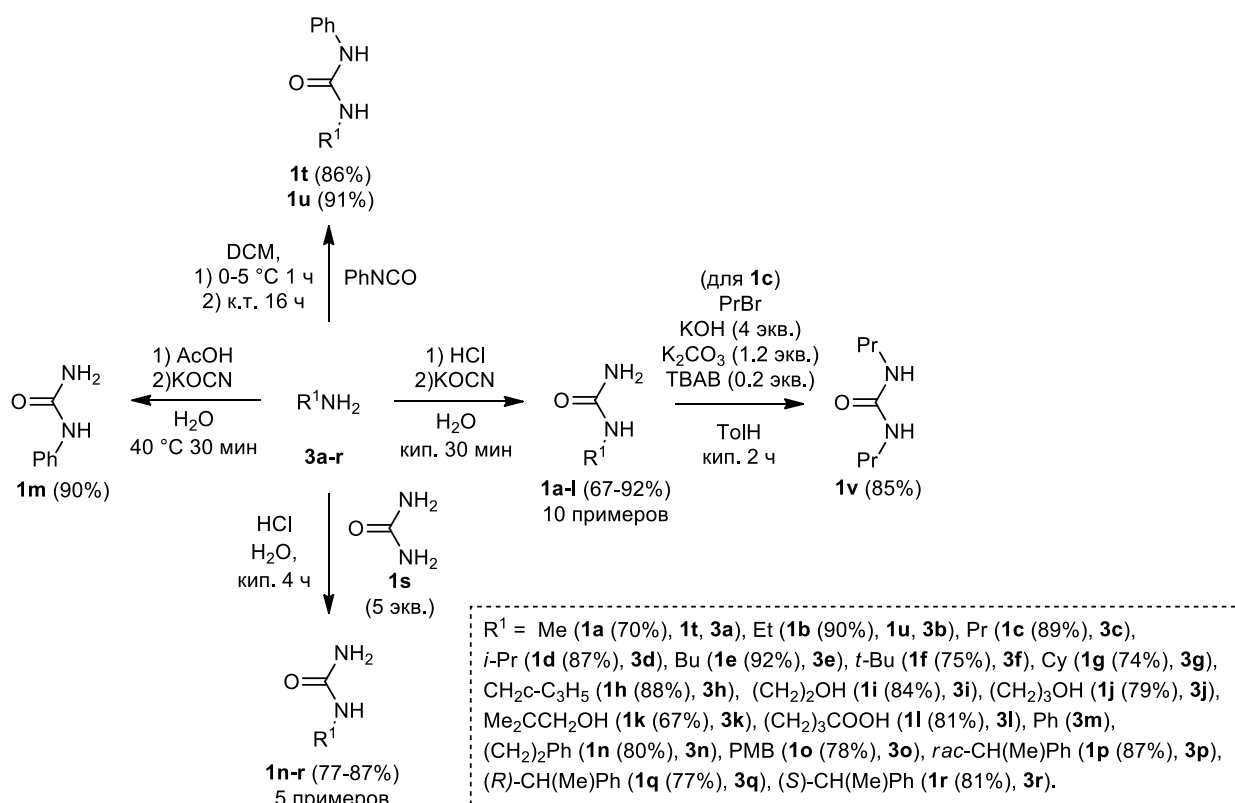
В соответствии с целью работы развивались три направления исследований: разработка методов синтеза тиоселено(семиселено)гликольурилов, 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолов и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолов и гибридных молекул, содержащих имидазо[4,5-*d*]имидазольный и оксиндольный фрагменты. Для этого разрабатывались подходы к получению исходных тио(семитио)гликольурилов.

### 3.1 Синтез исходных семитио- и тиогликольурилов

#### 3.1.1 Синтез мочевины и тиомочевин

На первом этапе синтезировали мочевины и тиомочевинны **1a-r,t-v** и **2a-q** (схемы 1, 2) Монозамещенные мочевины **1a-l** (схема 1, 10 примеров, выходы 67–92%) получены *N*-карбамоилированием аминов **3a-l** при их взаимодействии с KOCN и HCl [180]. Синтез 1-фенилмочевины **1m** осуществляли реакцией анилина **3m** с KOCN и AcOH (выход 90%) [181].

Схема 1

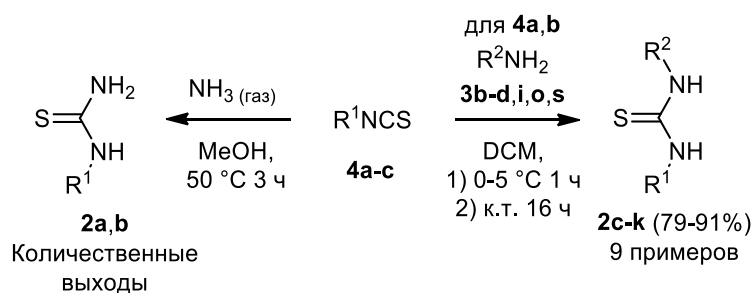


<sup>1</sup> В главе используется независимая нумерация соединений, схем, таблиц и рисунков.

Для синтеза ахиральных **1n,o** и хиральных мочевинов **1p-r** использовали другой метод: реакцию соответствующих аминов **3n-r** с избытком мочевины **1s** и HCl (схема 1, 5 примеров, выходы 77-87%) [182]. 1-Алкил-3-фенилзамещённые мочевины **1t,u** получали взаимодействием метил- или этиламина **3a,b** с фенилизоцианатом [183]. Синтез 1,3-дипропилмочевины **1v** провели, алкилируя 1-пропилмочевину **1c** PrBr, выход продукта **1v** составил 85% [184].

Круг 1-замещённых **2a,b** и 1,3-дизамещённых **2c-k** тиомочевин синтезировали из доступных изотиоцианатов **4a-c** взаимодействием с газообразным аммиаком (для **2a,b**) по модифицированной литературной методике [185] или аминами **3b-d,i,o,s** (для **2c-k**) в условиях, аналогичных синтезу мочевины **1t,u** с выходами, близкими к количественным (схема 2) [186].

Схема 2



$\text{R}^2 = \text{Et}$  (**3b**), Pr (**3c**), *i*-Pr (**3d**),  $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$  (**3i**), PMB (**3o**), Bn (**3s**);  
 $\text{R}^1 = \text{Me}$  (**4a**), Et (**2a**, **4b**), *i*-Bu (**2b**, **4c**);  
 $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Et}$  (**2c** (90%)), Pr (**2d** (88%)), *i*-Pr (**2e** (85%)),  $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$  (**2f** (87%)),  
 Bn (**2g** (79%)), PMB (**2h** (90%));  
 $\text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^2 = i\text{-Pr}$  (**2i** (91%)), Bn (**2j** (82%)), PMB (**2k** (91%)).

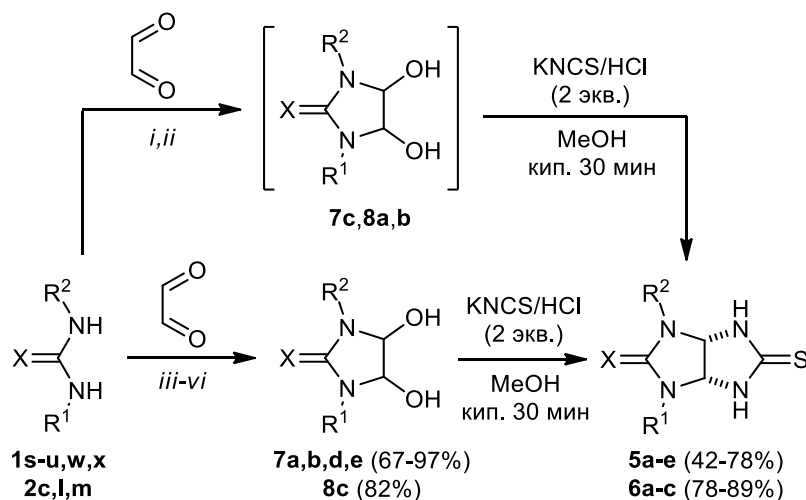
Синтезированные мочевины использовали для получения широкого круга семитио- и тиогликольбурилов **5** и **6** соответственно.

### 3.1.2 Синтез семитио- и тиогликольбурилов

Известные незамещённый **5a**, 1,3-дизамещённые семитио- **5b-e** и тиогликольбурилы **6a-c** получали по разработанной ранее в лаборатории методике: конденсация мочевины **1s-u,w,x** или тиомочевин **2c,l,m** с глиоксалем с образованием соответствующих 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов (ДГИ) **7a-d** или 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов (ДГИТ) **8a-c**, которые взаимодействовали с полученной *in situ* HNCS из KNCS и HCl (схема 3) [187]. Отметим, что ДГИ **7** и ДГИТ **8** получают в виде смеси диастереомеров, которые на следующей стадии будут протонироваться по гидроксильной группе с отрывом молекулы воды, образуя карбкатион с потерей одного хирального центра, поэтому их

использовали в конденсации с HNCS (MeOH, кип., 30 мин) без разделения [187,188]. Выходы семиотиогликольурилов **5a-e** составили 42–78%, для тиогликольурилов **6a-c** – 78%–89%.

Схема 3

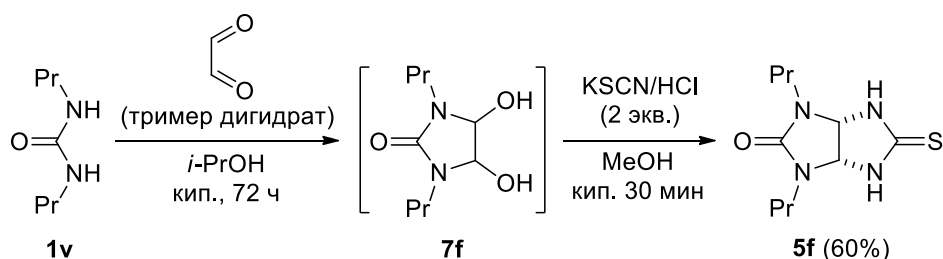


X = O, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H (**1s**, **5a** (68%), **7a** (69%)), Me (**1w**, **5b** (78%), **7b** (73%)), Et (**1x**, **5c** (67%), **7c**);  
 R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>1</sup> = Me (**1t**, **5d** (42%), **7d** (97%)), Et (**1u**, **5e** (57%), **7e** (95%));  
 X = S, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (**2l**, **6a** (89%), **8a**), Et (**2m**, **6b** (78%), **8b**);  
 R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me (**2c**, **6c** (81%), **8c**).

*i*: H<sub>2</sub>O, 50-55 °C 5 ч; *ii*: H<sub>2</sub>O, 65 °C 1 ч; *iii*: H<sub>2</sub>O, pH 10, к.т. 7.5 ч; *iv*: H<sub>2</sub>O, pH 10, 50 °C 5 ч;  
*v*: H<sub>2</sub>O, pH 10, 35 °C 12 ч; *vi*: *i*-PrOH, 50-55 °C 1 ч.

Для увеличения количества примеров симметрично 1,3-дизамещённых семиотиогликольурилов с помощью описанного в предыдущем пункте двухстадийного подхода синтезировали неизвестный ранее 1,3-дипропилзамещённый продукт **5f** (выход 60%, схема 4). На первом этапе по литературной методике синтезировали 1,3-дипропилДГИ **7f**, конденсируя дипропилмочевину **1v** с тримером дигидратом глиоксаля (*i*-PrOH, кип. 72 ч), на втором этапе полученный полупродукт **7f** без выделения вводили в реакцию с HNCS [184].

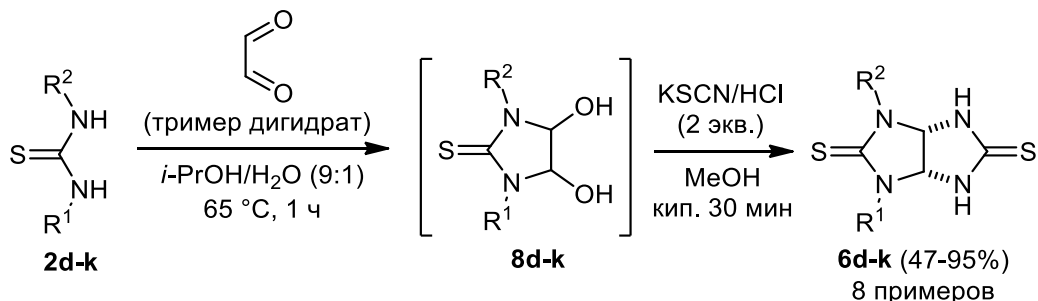
Схема 4



Для получения новых 1,3-диалкилтиогликольурилов **6d-k** использовали стратегию, аналогичную синтезу 1-метил-3-этилтиогликольурила **6c** (схема 5). На первой стадии

реакцией тиомочевин **2d-k** с тримером дигидратом глиоксаля в водно-изопропанольной смеси впервые получали новые 1,3-диалкилдГИТ **8d-k**, которые использовали в конденсации с HNCS, полученной *in situ* из KSCN и HCl.

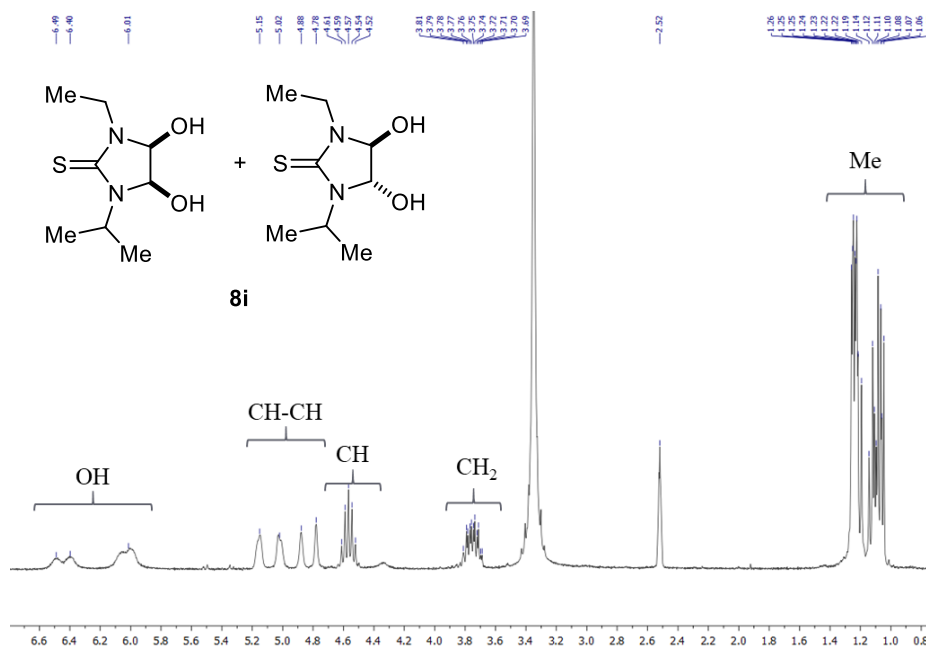
### Схема 5



R<sup>2</sup> = Me, R<sup>1</sup> = Pr (**2d**, **6d** (47%), **8d**), *i*-Pr (**2e**, **6e** (58%), **8e**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (**2f**, **6f** (95%), **8f**), Bn (**2g**, **6g** (42%), **8g**), PMB (**2h**, **6h** (82%), **8h**);  
 R<sup>2</sup> = Et, R<sup>1</sup> = *i*-Pr (**2i**, **6i** (79%), **8i**), Bn (**2j**, **6j** (82%), **8j**), PMB (**2k**, **6k** (76%), **8k**).

На примере ДГИТ **8i** показано, что в указанных условиях продукты **8e-k** образуются с количественными выходами, сигналов побочных продуктов не обнаружено (рисунок 1). Поэтому ДГИТ **8d-h,j,k** в дальнейших реакциях с HNCS использовали без выделения.

**Рисунок 1.** <sup>1</sup>H ЯМР спектр смеси диастереомеров 4,5-дигидрокси-1-изопропил-3-этилимидазолидин-2-тиона **8i**



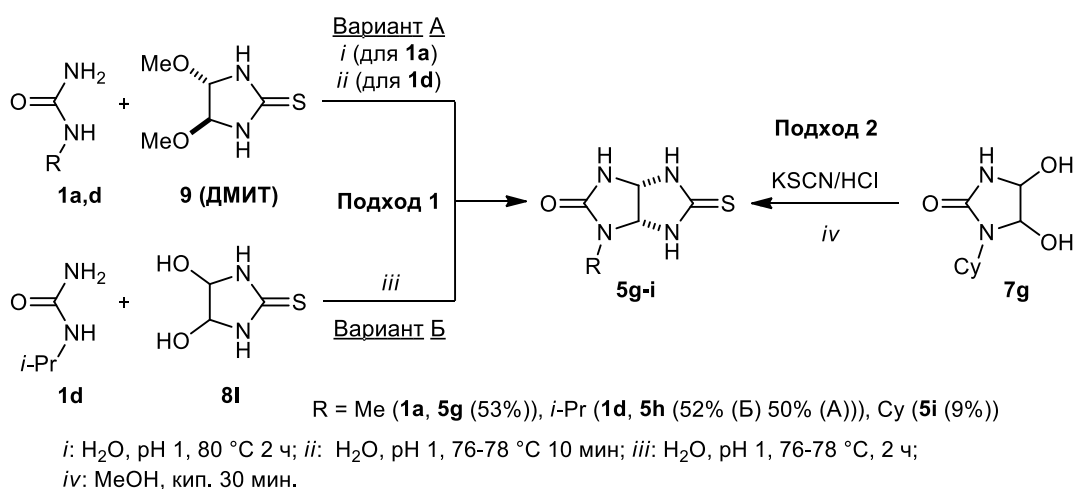
В результате получили неизвестные ранее тиогликольурилы **6d-k** (8 примеров) с выходами 47–95%.



### 3.1.3 Синтез новых 1-замещённых семитиогликольурилов<sup>2</sup>

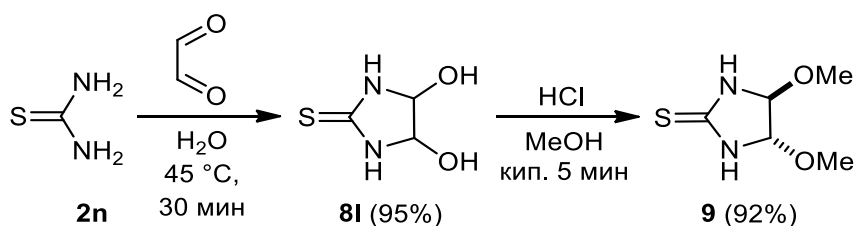
В литературе известны 3 примера 1-замещённых семитиогликольурилов **5g-i** (схема б) [187,189,190]. Для синтеза соединений **5g,h** использовали конденсацию 1-алкилмочевин **1a,d** с 4,5-диметоксиимидазолидин-2-тионом (ДМИТ) **9** (подход 1, вариант А) или ДГИТ **8I** (подход 1, вариант Б) [189,190], а 1-циклогексилсемитиогликольурил **1i** получали взаимодействием 4,5-дигидрокси-1-циклогексилимидазолидин-2-она **7g** и HNCS (подход 2) [187].

Схема б



Для разработки метода синтеза новых представителей 1-замещённых семитиогликольурилов, упомянутые подходы изучили в деталях, используя метод <sup>1</sup>H ЯМР мониторинга алиquot реакционных масс. ДМИТ **9** получали этерификацией ДГИТ **8I** (выход 92%) [190], который синтезировали из тиомочевины **2n** и глиоксаля (выход 95%, схема 7) [191].

Схема 7



Разработку подхода 1 начали с изучения модельных реакций ДМИТ **9** или ДГИТ **8I** с этилмочевинной **1b** в H<sub>2</sub>O при 76–80 °C, варьируя количество HCl и время реакции (таблица 1).

<sup>2</sup> Baranov, V. V., Galochkin, A. A., Nelyubina, Y. V., Kravchenko, A. N., Makhova, N. N. Synthesis and Structure of 1-Substituted Semithioglycolurils // *Synthesis*. – 2020. – V. 52. – №. 17. – P. 2563-2571.

Анализировали зависимость полноты конверсии этилмочевины **1b** в семитиогликольбурил **5j** от условий реакции. Степень конверсии определяли по соотношению интегральных интенсивностей исчезающих сигналов протонов Me-групп 1-этилмочевины **1b** ( $\tau$ , 0.96 м.д.), появляющихся сигналов протонов Me-групп ( $\tau$ , 1.02 м.д.) и СН-СН-групп ( $\delta$ , 5.46 м.д.) семитиогликольбурила **5j**. Установлено, что при проведении реакции с ДМИТ **9** в присутствии 6 мольн.% HCl конверсия исходной мочевины **1b** в целевой продукт **5j** составила 33% через 30 мин и 37% через 1 ч, соответственно (таблица 1, строки 1 и 2). При увеличении количества HCl до 18 мольн.% конверсия достигла 41% и 64% через 10 мин и 1 ч, соответственно, и оставалась постоянной после 2 ч реакции (таблица 1, строки 3, 5 и 6, соответственно).

**Таблица 1.** Разработка условий синтеза семитиогликольбурила **5j** (подход 1).<sup>a</sup>

№	Реагенты (соотношение)	HCl <sub>(aq)</sub> (35%), мольн.%	Время	Конверсия <sup>b</sup>
1	<b>1b</b> , <b>9</b> (1:1)	6	30 мин	33%
2		6	1 ч	37%
3		18	10 мин	41%
4		18	30 мин	59%
5		18	1 ч	64%
6		18	2 ч	64%
7	<b>1b</b> , <b>8l</b> (1:1)	18	10 мин	52%
8		18	30 мин	64%
9		18	1 ч	65%
10		18	2 ч	65%
11	<b>1b</b> , <b>8l</b> (1:1.5)	18	30 мин	65%
12	<b>1b</b> , <b>8l</b> (1:1.2)	18	30 мин	71% <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Условия реакции: **1b** (2.5 ммоль, 1 экв), **8l** или **9**, H<sub>2</sub>O (10 мл), HCl<sub>(aq)</sub> (35%), 76–80 °С.

<sup>b</sup> Конверсия **1b** в **5j** согласно <sup>1</sup>H ЯМР-мониторингу.

<sup>c</sup> Условия реакции: **1b** (0.22 г, 2.5 ммоль, 1 экв), **8l** (0.40 г, 3 ммоль, 1.2 экв.), H<sub>2</sub>O (10 мл), HCl<sub>(aq)</sub> (35%), 76–80 °С.

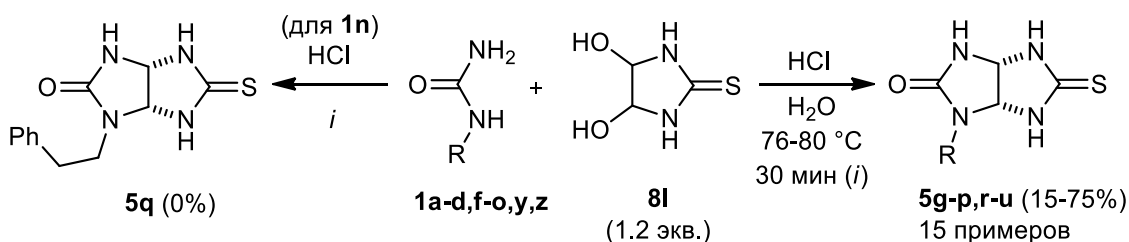
При замене ДМИТ **9** на ДГИТ **8l** скорость образования семитиогликольбурила **5j** увеличивается: через 10 мин реакции конверсия составляет 52% и через 30 мин вырастает до 64% (таблица 1, строки 7 и 8) и дальнейшее нагревание не приводит к увеличению

выхода продукта **5j** (таблица 1, строки 9 и 10). Таким образом установлено, что использование ДГИТ **8l** вместо ДМИТ **9** в реакции с этилмочевинной **1b** эффективнее. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре реакционной массы обнаружены сигналы 2-тиоксоимидазолидин-4-она (тиогидантоина,  $\delta$ , 4.06 м.д.,  $\text{CH}_2$ ) [192], образующегося из исходного ДГИТ **8l** в процессе побочной кислотно-катализируемой реакции, что объясняет неполную конверсию исходной этилмочевинной **1b**.

Для более полного превращения мочевины **1b** в семитиогликольурил **5j** провели реакцию с избытком ДГИТ **8l** (1.2 экв. и 1.5 экв., таблица 1, строки 12 и 11, соответственно). По данным  $^1\text{H}$  ЯМР мониторинга реакции установлено, что через 30 минут реакции с 1.5 экв. ДГИТ **8l** конверсия этилмочевинной **1b** составила 65% (таблица 1, строка 11). Использование 1.2-кратного избытка ДГИТ **8l** привело к увеличению степени конверсии **1b** в **5j** до 71% через 30 мин реакции (таблица 1, строка 12). Выход целевого тиогликольурила **5j** после очистки составил 52% (схема 8). Так, в результате детального изучения подхода 1 показано, что наибольший выход бицикла **5j** достигается при взаимодействии этилмочевинной **1b** с ДГИТ **8l** в соотношении **8l/1b** 1.2:1 в  $\text{H}_2\text{O}$  в присутствии 18 мольн.% 35%  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$  при 76–80 °С в течение 30 мин.

Разработанные условия применили для синтеза **5g-u** (15 примеров) 1-замещённых семитиогликольурилов (схема 8, выходы 15-75%) из ДГИТ **8l** и соответствующих 1-замещённых мочевины **1a-d,f-m,o,y,z**. В реакции ДГИТ **8l** с 1-(2-фенилэтил)мочевинной **1n** образования целевого продукта **5q** не наблюдали.

Схема 8

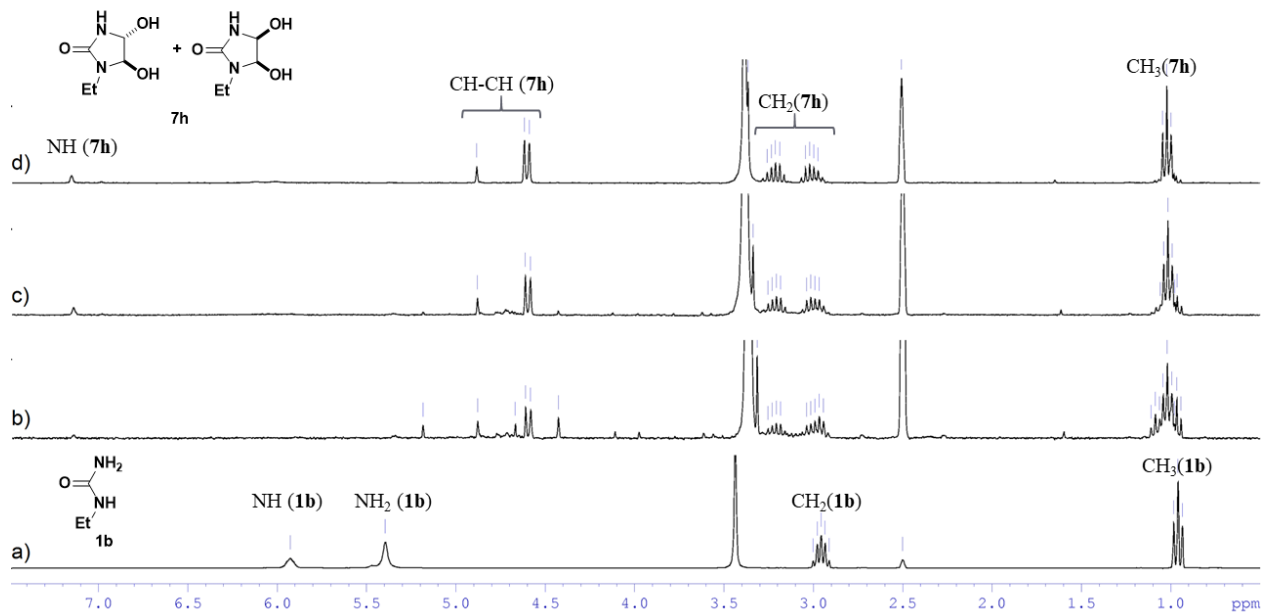


R = Me (**1a**, **5g** (51%)), Et (**1b**, **5j** (52%)), Pr (**1c**, **5k** (20%)), *i*-Pr (**1d**, **5h** (50%)), *t*-Bu (**1f**, **5l** (61%)), Cy (**1g**, **5i** (65%)),  $\text{CH}_2\text{c-C}_3\text{H}_5$  (**1h**, **5m** (45%)), All (**1y**, **5n** (40%)), Bn (**1z**, **5o** (45%)), PMB (**1o**, **5p** (46%)),  $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$  (**1n**), Ph (**1m**, **5r** (34%)),  $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$  (**1i**, **5s** (26%)),  $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$  (**1j**, **5t** (15%)),  $\text{Me}_2\text{CCH}_2\text{OH}$  (**1k**, **5u** (41%)),  $(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$  (**1l**, **5v** (36%)).

Для разработки подхода 2 необходимо было оптимизировать условия синтеза неизвестных 1-замещённых ДГИ **7h-v**. Для этого на первом этапе изучили реакцию этилмочевинной **1b** с глиоксалем в условиях синтеза 1,3-диметилДГИ **7b** ( $\text{H}_2\text{O}$ , pH 10, 50–55 °С) [188]. Для установления минимального времени, необходимого для полного превращения этилмочевинной **1b** в 1-этилДГИ **7h**, использовали  $^1\text{H}$  ЯМР мониторинг (рисунок 2). Выяснили, что реакция полностью завершается через 3 ч: в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре

отсутствуют сигналы исходной этилмочевины и появились характеристичные сигналы смеси изомеров ДГИ **7h** (рисунок 2, d).

**Рисунок 2.** Конверсия этилмочевины **1b** в ДГИ **7h**.  $^1\text{H}$ -ЯМР спектры в ДМСО- $d_6$  этилмочевины **1b** (a) и реакционной массы через 10 мин (b), 2 ч. (c), 3 ч (d).



Сигналов побочных продуктов не наблюдалось, полученную смесь диастереомерных рацематов ДГИ **7h** использовали на следующей стадии в реакции с NaSCN и HCl. Выход целевого продукта **5j**, полученного с использованием подхода 2 составил 58% (таблица 2, строка 4).

В разработанных условиях ( $\text{H}_2\text{O}$ , pH 10, 50–55 °C, 3 ч) из мочевины **1a,c,d,f,h,i-l** и глиоксаля синтезировали ДГИ **7i-m,s,u,v**, которые аналогично 1-этилДГИ **7h** использовались в дальнейшей конденсации с NaSCN и HCl без дополнительной очистки. В результате получены семитиогликольурилы **5g,h,j-m,s,u** с выходами 9–58% (таблица 2, строки 1–7,13,15). В реакциях ДГИ **7t,v** с NaSCN семитиогликольурилы **5t,v** не образовывались. Вместо продукта **5t** из реакционной массы с выходом 9% выделен имидазооксазин **10**.

Для нерастворимых в воде мочевины **1m-o,y,z** разрабатывали отдельную методику синтеза ДГИ **7n-r**. Изучение проводили на примере модельной реакции 1-бензилмочевины **1z** и глиоксаля в *i*-PrOH или MeOH при pH 7 или 10 при температуре кипения растворителя (таблица 3). Контроль за образованием ДГИ **7o** производили методом  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии. Наилучший результат достигнут при кипячении реагентов в *i*-PrOH в течение 5 ч при pH 7 (таблица 3, строка 9, рисунок 3).

**Таблица 2.** Сравнение эффективности подходов 1 и 2 для синтеза соединений **5g-v**.

Подход 1

81

15 примеров

1a-d,f-o,y,z

Подход 2

7g-q,s-v

NaSCN  
HCl

13 примеров

для 7t  
R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH

10 (9%)

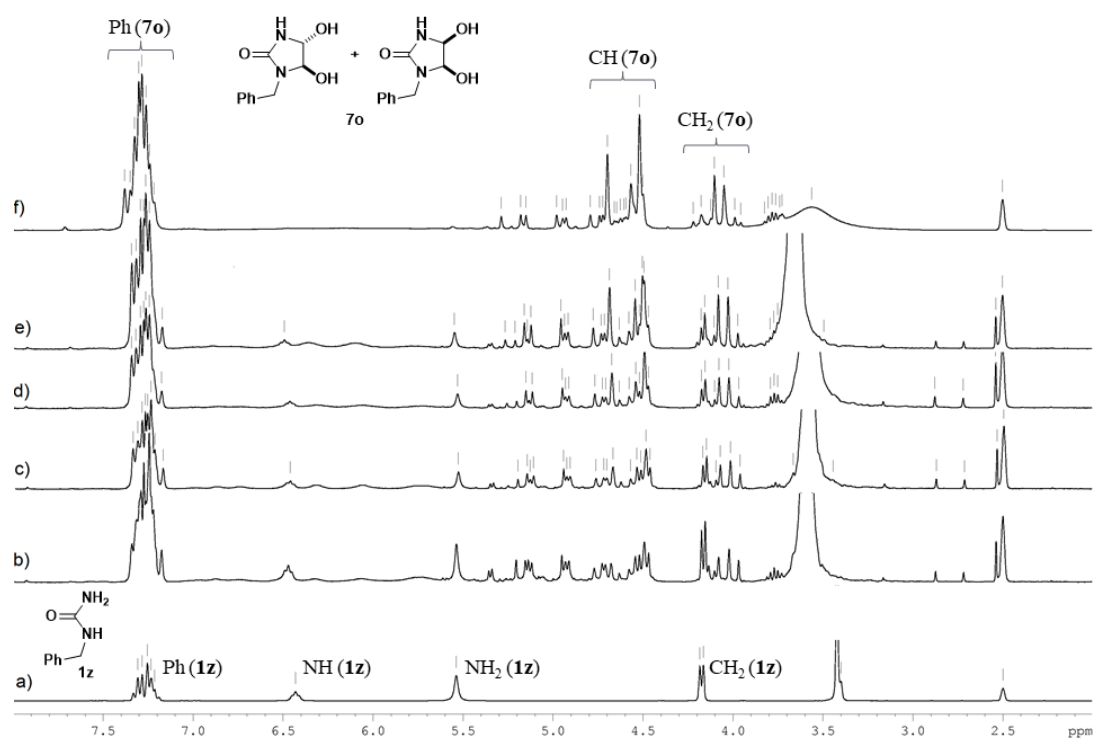
5g-v

№	R	ДГИ 7	Выход 5, подход 1	Выход 5, подход 2 <sup>a</sup>
1	Me	7i	51% (5g)	31% (5g)
2	<i>i</i> -Pr	7j	50% (5h)	52% (5h)
3	Cy	7g	65% (5i)	9% (5i)
4	Et	7h	52% (5j)	58% (5j)
5	Pr	7k	20% (5k)	55% (5k)
6	<i>t</i> -Bu	7l	61% (5l)	50% (5l)
7	CH <sub>2</sub> c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	7m	45% (5m)	53% (5m)
8	All	7n	40% (5n)	62% (5n)
9	Bn	7o	45% (5o)	63% (5o)
10	PMB	7p	46% (5p)	65% (5p)
11	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	7q	– (5q)	61% (5q)
12	Ph	– (7r)	34% (5r)	- (5r)
13	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	7s	26% (5s)	54% (5s)
14	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	7t	15% (5t)	0%(5t); 9% (10)
15	Me <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> OH	7u	41% (5u)	45% (5u)
16	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	7v	36% (5v)	- (5v)

<sup>a</sup> Выходы продуктов 5 приведены из расчёта на две стадии

Поскольку исходная мочевина **1z** полностью переходит в ДГИ **7o**, продукт **7o** использовали в реакции с NaSCN и HCl без выделения. Целевой семитиогликольурил **5o** получен с выходом 63% (таблица 2, строка 9). Разработанную методику распространили для синтеза ДГИ **7n,p,q** из мочевины **1n,o,y** и семитиогликольурилов **5n,p,q** (выходы 61–65%, таблица 2, строки 8,10,11). В реакции фенилмочевины **1m** с глиоксалем ДГИ **7r** не образовывался, а исходное соединение **1m** выделялось в неизменном виде.

**Рисунок 3.** Конверсия 1-бензилмочевины **1z** в ДГИ **7o**.  $^1\text{H}$  ЯМР спектры в ДМСО- $d_6$  1-бензилмочевины (а) и аликвот реакционных масс, отобранных через 1 ч (b), 2 ч (c), 3 ч (d), 4 ч (e) и 5 ч (f).



**Таблица 3.** Разработка условий синтеза ДГИ **7o**.

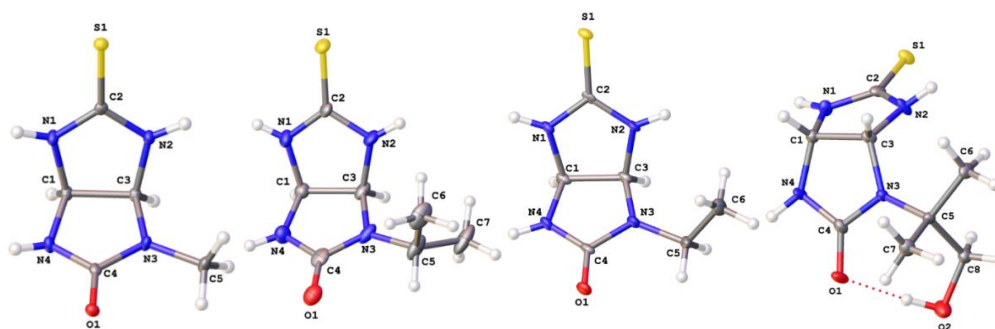
№	Растворитель	pH	Время, ч	Конверсия
1	MeOH	7	1	15%
2	MeOH	7	2	20%
3	MeOH	7	3	24%
4	MeOH	7	4	25%
5	<i>i</i> -PrOH	7	1	59%
6	<i>i</i> -PrOH	7	2	71%
7	<i>i</i> -PrOH	7	3	77%
8	<i>i</i> -PrOH	7	4	85%
9	<i>i</i> -PrOH	7	5	100%
10	<i>i</i> -PrOH	10	3	33%

Сравнивая границы применимости каждого из подходов 1 и 2 к синтезу 1-замещённых семиглюкозурилов **5g-v** (таблица 2), можно сделать следующие выводы. Семиглюкозурилы **5r,t,v** (R = Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH) возможно синтезировать

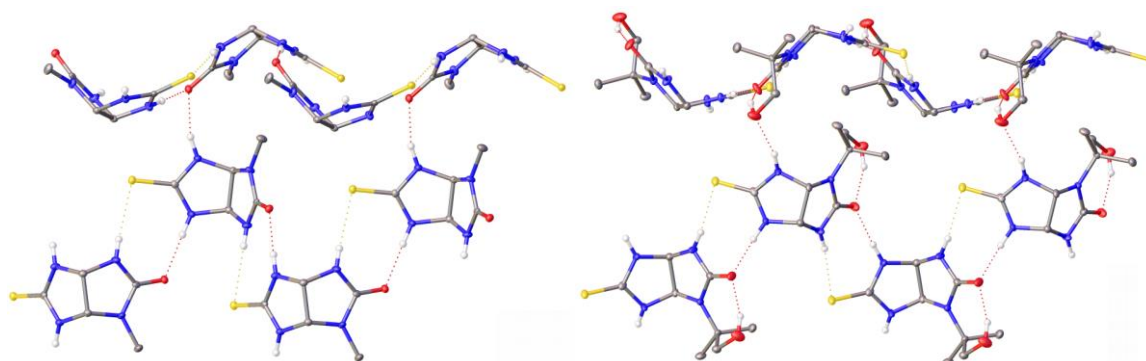
только с помощью подхода 1, в то время как 1-фенетилсемитиогликольурил **5q** может быть получен только с использованием подхода 2. Выходы соединений **5k,m-p,s** ( $R = Pr, CH_2c-Pr, All, Bn, PMB, (CH_2)_2OH$ ), полученных с помощью подхода 2 на 8–35% выше, а соединения **5g,i,l** ( $R = Me, Cy, t-Bu$ ) получены с выходами на 11–56% выше при использовании подхода 1. Выходы соединений **5h,j,u** ( $R = i-Pr, Et, Me_2CCH_2OH$ ) практически одинаковые для обоих подходов (50–52%, 52–58%, 41–45%, соответственно), поэтому они могут быть синтезированы любым из предложенных методов.

Строение соединений **5g,h,j,u** дополнительно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 4). Среди тиогликольурилов **5g,h,j,u** выявлены два конгломерата (**5g** и **5u**, кристаллизуются в пространственной группе  $P2_12_12_1$ ) и два рацемата (**5h** и **5j**, кристаллизуются в пространственной группе  $C2/c$ ). Кристаллическая упаковка в кристаллах образовавшихся конгломератов – гомохиральные цепочки молекул тиогликольурилов **5g** или **5u**, удерживаемых вместе водородными связями групп  $N(4)H \cdots S=C$  и  $N(1)H \cdots O(1)=C$ , а связь  $N(2)H \cdots O(1)=C$  обеспечивает связывание между цепочками (рисунок 5).

**Рисунок 4.** Общий вид молекул семитиогликольурилов **5g** (крайний слева), **5h** (второй слева), **5j** (второй справа), **5u** (крайний справа) в представлении атомов в виде тепловых эллипсоидов с 50% вероятностью.



**Рисунок 5.** Фрагмент кристаллической упаковки в кристаллах соединений **5g** (слева) и **5u** (справа). Недонорные атомы не отображены для ясности.



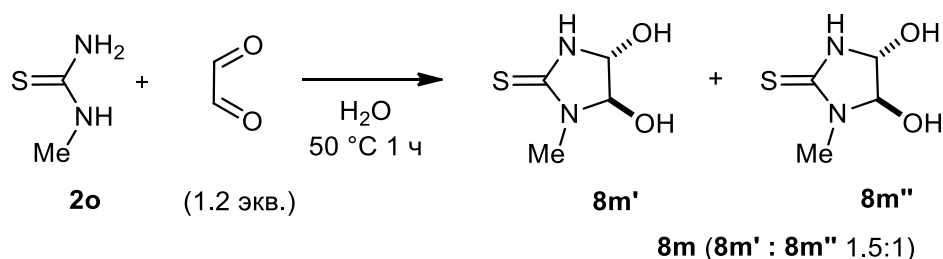
Таким образом, в результате комплексного исследования разработаны два метода синтеза 1-замещенных семитиогликольурилов **5g-v**, позволяющие получить 16 различных продуктов для дальнейшего использования их в синтезе семиселеногликольурилов. Установлено, что среди синтезированных соединений два образуют конгломераты.

### 3.1.4 Региоселективный синтез недоступных 1-алкил-4-метилсемитиогликольурилов<sup>3,4</sup>

Дальнейшим развитием подхода 1 является его модификация для синтеза 1-алкил-4-метил- и 1-алкил-6-метилзамещённых семитиогликольурилов **11a-h**, **12a**: взаимодействие 4,5-дигидрокси-1-метилимидазолидин-2-тиона **8m** (1-метилДГИТ) с 1-замещёнными мочевиными **1b-f,n,o,z**.

Исходный 1-метилДГИТ **8m** синтезировали из 1-метилтиомочевины **2o** и глиоксаля по литературной методике (H<sub>2</sub>O, 50 °C, 1 ч, схема 9) [187]. Продукт **8m** образуется в виде смеси двух диастереомерных рацематов **8m'** и **8m''** и используется на следующей стадии без дополнительной очистки.

Схема 9



Сначала изучили модельную реакцию 1-метилДГИТ **8m** с этилмочевиной **1b** (схема 10, рисунок 6). В качестве начальных использовали условия, разработанные нами ранее для синтеза 1-замещённых тиогликольурилов (H<sub>2</sub>O, HCl, 76-80 °C, 30 мин). По окончании реакции в <sup>1</sup>H ЯМР спектре упаренной аликвоты реакционной массы идентифицированы сигналы 6 различных продуктов: целевых семитиогликольурилов **11a** (с, 5.39 м.д., СН-СН), **12a** (д, 5.34 и 5.54 м.д., СН-СН) и известных побочных продуктов – изомерных 1-метил-2-тиоксоимидазолидин-4-она **13** и 3-метил-2-тиоксоимидазолидин-4-она **14** (3-метил- и 1-метилтиогидантоинов) (с, 4.11 и 4.21 м.д., соответственно, СН<sub>2</sub>) [193], 1,4-диэтилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-диона **15** (1,4-диэтилгликольурила)

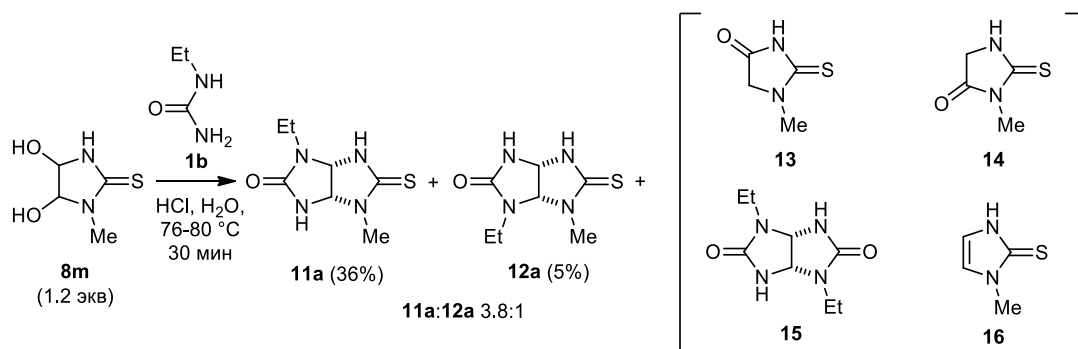
<sup>3</sup> Галочкин, А. А., Павловская А. Е., Баранов, В. В., Стреленко, Ю. А., Кравченко А. Н. Региоселективный синтез 1-алкил-4-метилсемитиогликольурилов // *Химия Гетероцикл. Соединений* – 2022. – Т. 58. – №. 11. – С. 615-620 [*Chem. Heterocycl. Compd.* – 2022. – V. 58. – №. 11. – P. 615-620].

<sup>4</sup> Баранов, В. В., Галочкин, А. А., Кравченко, А. Н. Новый подход к синтезу метимазола // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2023. – Т. 72. – №. 8. – С. 1946-1949 [*Russ. Chem. Bull.* – 2023. – V. 72. – №. 8. – P. 1946-1949].

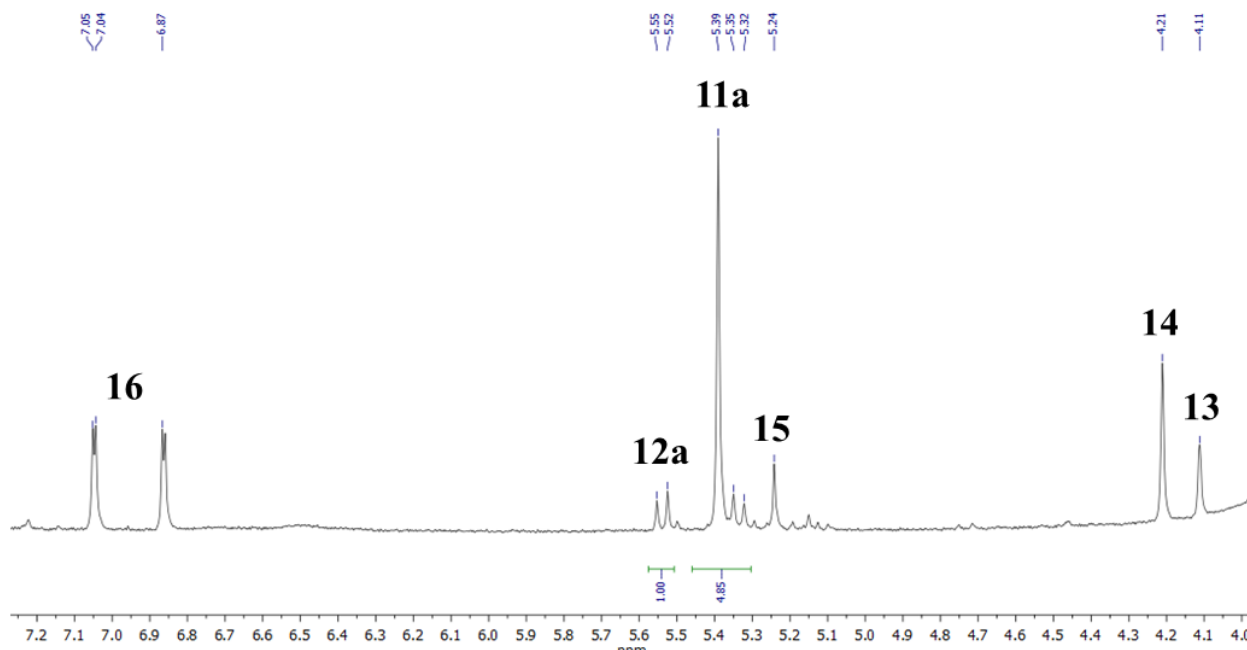


(с, 5.24 м.д., СН-СН) [194], 1-метил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-тиона **16** (метимазола) (д, 6.68 и 7.05 м.д.) [195]. Соотношение продуктов **11a:12a** составляет 3.8:1.

### Схема 10

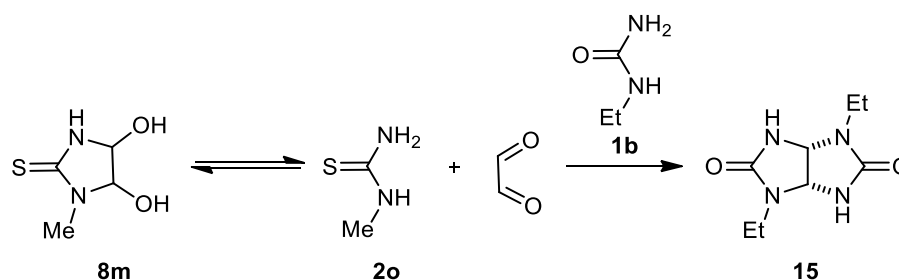


**Рисунок 6.** Фрагмент <sup>1</sup>H ЯМР спектра в ДМСО-*d*<sub>6</sub> реакционной смеси, полученной при взаимодействии ДГИТ **8m** с 1-этилмочевиной **1b**.



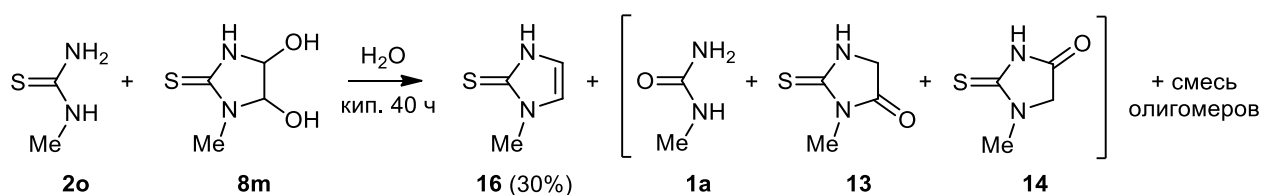
Полученный результат свидетельствует о том что, наряду с основной реакцией образования семитиогликольурилов **11a** и **12a** происходят конкурентные процессы внутримолекулярных преобразований исходного соединения **8m**, приводящие к образованию изомерных тиогидантоинов **13** и **14** и межмолекулярное восстановление 1-метил-ДГИТ **8m** до 1-метилимидазол-2-тиона **16**. Кроме того, образование гликольурила **15** можно объяснить частичным гидролизом имидазолидин-2-тиона **8m** в присутствии HCl до глиоксаля и исходной 1-метилтиомочевины **2o** с дальнейшим взаимодействием глиоксаля с 1-этилмочевиной **1b** (схема 11).

### Схема 11



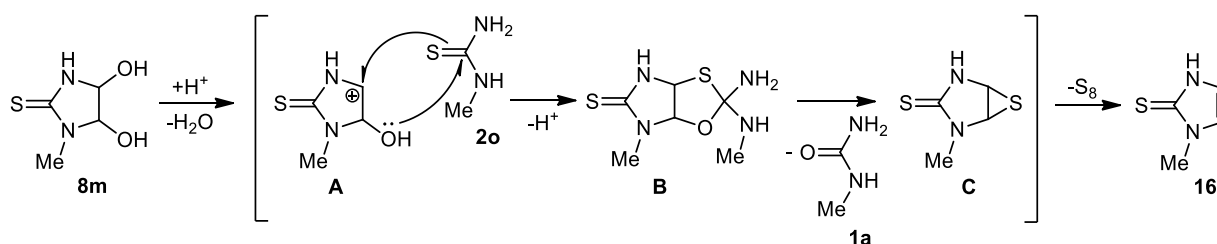
Образование 1-метилимидазол-2-тиона **16** происходит при восстановлении ДГИТ **8m** 1-метилтиомочевиной **2o**, что подтверждено встречным синтезом (схема 12).

### Схема 12



Помимо сигналов продукта **16**, в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре реакционной массы зафиксированы сигналы метилмочевины **1a** (уш. с., 5.42 м.д. и 5.80 м.д.) [196]. Также, в реакционной массе присутствуют тиогидантоины **13** и **14** и осадок, идентифицированный методом масс-спектрометрии как смесь олигомеров глиоксаля, 1-метилмочевины и 1-метилтиомочевины. Факт образования мочевины **1a** свидетельствует о том, что восстановление происходит по механизму, предложенному ранее в литературе (схема 13) [197,198].

### Схема 13



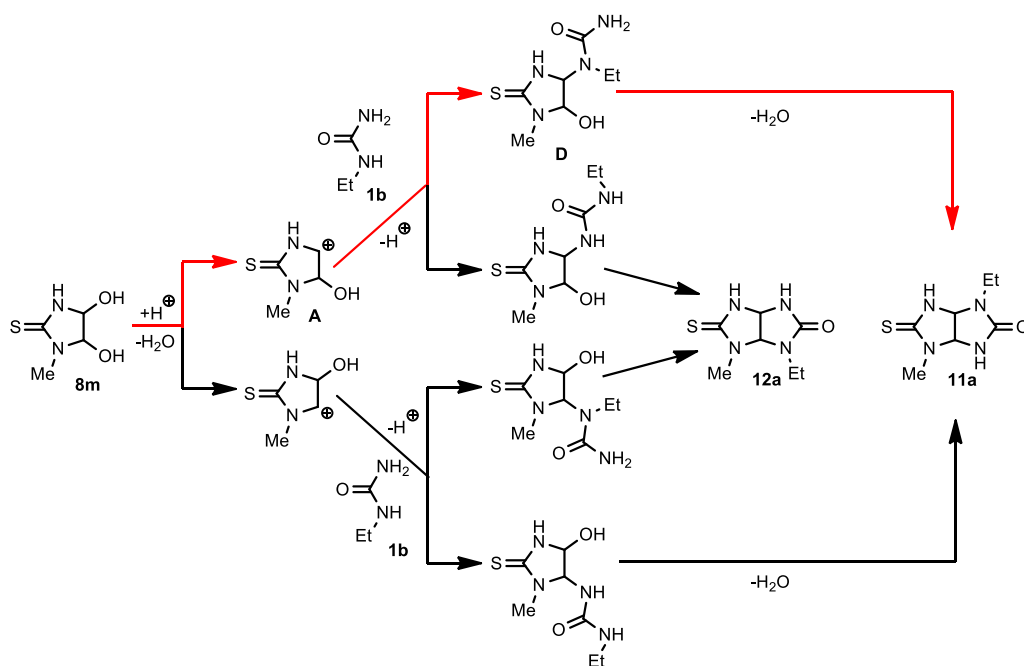
На первой стадии метилтиомочевина **2o** взаимодействует с карбокатионом **A**, получаемым при протонировании 1-метилДГИТ **8m**, образуя дигидро-3aH-[1,3]оксатиоло[4,5-d]имидазол-5(4H)-тион **B**. Вследствие элиминирования метилмочевины **1a** из соединения **B** и последующей экструзии серы из 6-тиа-2,4-дизабицикло[3.1.0]гексан-3-тиона **C**, образуется имидазолин-2-тион **16**. Отметим, что такой способ синтеза 1-метилимидазол-2-тиона **16**, который является действующим веществом самого

используемого в мире антитиреоидного препарата метимазола [199]) ранее в литературе не встречался и является новым.

На следующем этапе изучения взаимодействия 1-метилДГИТ **8m** с этилмочевинной **1b** (схема 10) провели  $^1\text{H}$  ЯМР мониторинг. Пробы реакционных масс отбирали через 5, 10, 15, 20 и 30 мин. Установлено, что все продукты **11a**, **12a** и **13-16** присутствуют в реакционной смеси к концу 5 мин, а через 30 мин достигается полная конверсия мочевины **1b** и наилучшее соотношение количества основного продукта **11a** к количеству остальных продуктов реакции. Изменения условий реакции имидазолидин-2-тиона **8m** с 1-этилмочевинной **1b** (соотношения реагентов **1b:8m** (1:1.2, 1.5:1, 3:1), продолжительности (30, 50 или 120 мин), температуры (100 °C, 76–80, 65–68 или 49–56°C), кислоты (HCl, HCO<sub>2</sub>H, AcOH, TsOH) и ее количества (0.12, 0.36 или 0.60 экв.) и растворителя (H<sub>2</sub>O, Me<sub>2</sub>CO, ДМФА, MeCN, EtOH, *i*-PrOH, AcOH)) не привели к увеличению селективности процесса. Выход продуктов **11a** и **12a** после выделения и очистки составил 36% и 5%, соответственно.

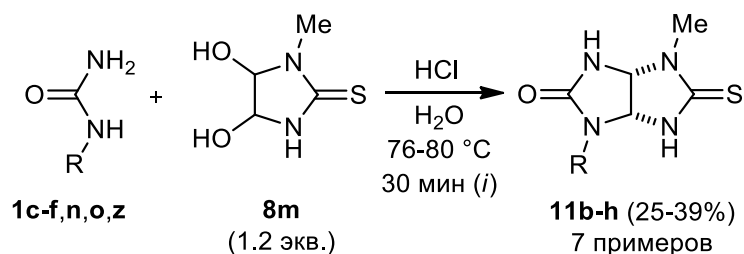
Принимая во внимание полученные результаты и изученный ранее механизм региоселективного образования гликольурилов [194], можно предположить, что ключевыми в реакции являются интермедиаты **A** и **D** (схема 14): на первом этапе образуется наиболее стабильный карбокатион **A**, затем происходит атака более нуклеофильного атома азота N(1) этилмочевинной **1b** с образованием молекулы **D** с последующей циклизацией до продукта **11a**.

Схема 14



Разработанную методику применили в реакциях имидазолидин-2-тиона **8m** с 1-алкилмочевинами **1c-f,n,o,z** для синтеза новых 1-алкил-4-метилсемитиогликольурилов **11b-h**. Соединения **11b-h** получены с выходами 25–39% (схема 15). Из-за низких выходов 1-алкил-6-метилзамещенные изомеры **12b-h** не выделяли.

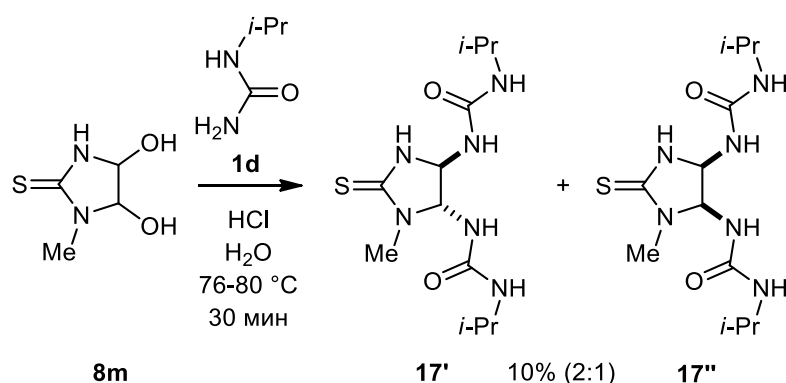
Схема 15



R = Pr (**1c**, **11b** (37%)), *i*-Pr (**1d**, **11c** (27%)), Bu (**1e**, **11d** (39%)), *t*-Bu (**1f**, **11e** (39%)), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (**1n**, **11f** (33%)), PMB (**1o**, **11g** (32%)), Bn (**1z**, **11h** (25%)).

При взаимодействии соединения **8m** с 1-изопропилмочевинной **1d** наряду с побочными продуктами **13-16** образовалась смесь диастереомеров 1,1'-(1-метил-2-тиоксоимидазолидин-4,5-диил)бис(3-изопропилмочевины) **17** (**17'** (4*R*\*,5*R*\*) + **17''** (4*R*\*,5*S*\*)). После выделения, соотношение диастереомеров **17'** : **17''** составило 2:1 (по ЯМР, выход смеси **17** 10%, схема 16). В литературе известны примеры аналогичных реакций [200]. Образование таких продуктов объясняется снижением реакционной способности группы NH мочевины **1d** за счет стерических затруднений при введении объемного заместителя.

Схема 16



В общем, подробное изучение новых региоселективных реакций 1-метилДГИТ **8m** с алкилмочевинами позволило впервые синтезировать 1-алкил-4-метилсемитиогликольурилы **11a-h** (8 примеров) с выходами 25–39%. Установлено, что образованию целевых тиогликольурилов сопутствуют конкурентные процессы

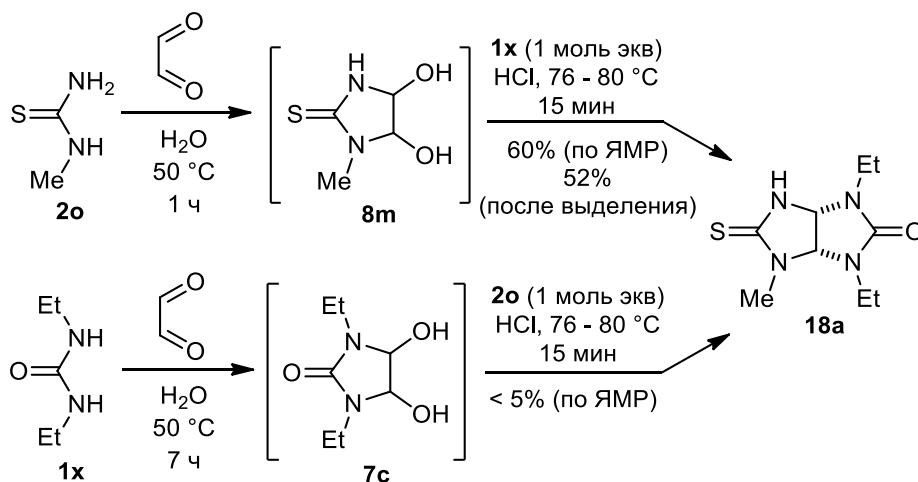
образования известных тиогидантоинов **13**, **14**, 1,4-диэтилгликольурилы **15**, 1-метил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-тиона **16**. При взаимодействии соединения **8m** с 1-изопропилмочевинной **1d** образуется еще и смесь диастереомеров 1,1'-(1-метил-2-тиоксо-имидазолидин-4,5-диил)бис(3-изопропилмочевинной) **17**.

### 3.1.5 Направленный синтез 1,3,4-триалкилзамещённых семитиогликольурилов<sup>5</sup>

Для дальнейшего расширения круга исходных соединений разрабатывали подход к синтезу недоступных 1,3,4-триалкилзамещённых семитиогликольурилов **18**. Для этого на примере 4-метил-1,3-диэтилсемитиогликольурилы **18a** изучили два способа его синтеза (схема 17).

Первая стадия в способе 1 заключалась во взаимодействии глиоксаля с 1-метилтиомочевинной **2o** и образовании 1-метилДГИТ **8m**. В способе 2 глиоксаль использовали в реакции с 1,3-диэтилмочевинной **1x** с образованием 1,3-диэтилДГИ **7c**. Полупродукты **8m** и **7c** образовывались с количественным выходом и использовались на последующих стадиях без выделения в реакциях с 1,3-диэтилмочевинной **1x** или 1-метилтиомочевинной **2o** соответственно. Для контроля за ходом реакций использовали <sup>1</sup>H ЯМР мониторинг.

Схема 17



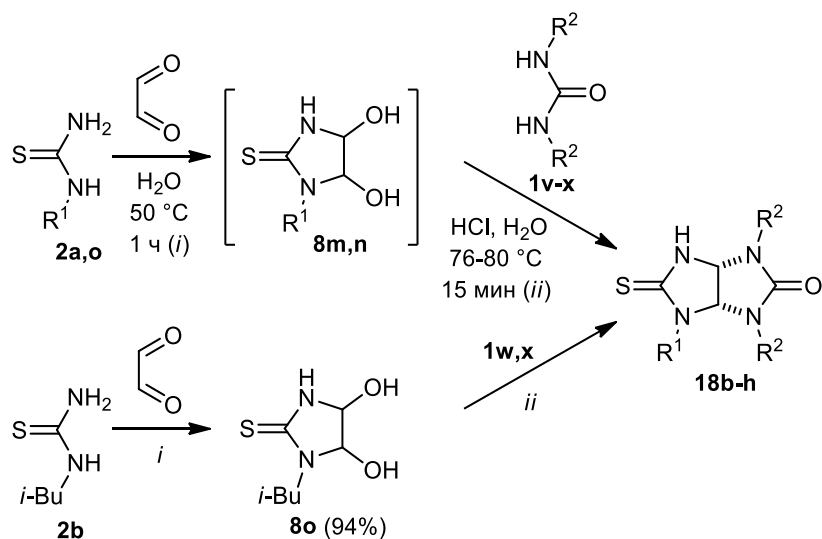
Конверсию мочевины **1x** в семитиогликольурил **18a** оценивали по исчезновению сигналов протонов  $\text{CH}_3$ -группы в Et-группе в мочевины **1x** (0.97 м.д. (т, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )) и появлению новых сигналов протонов  $\text{CH}_3$ -группы в Et-группе семитиогликольурилы **18a** (1.06 м.д. (т,

<sup>5</sup> Galochkin, A. A., Baranov, V. V., Kolotyrykina, N. G., Kravchenko, A. N. Synthesis of trialkyl semithioglycolurils from alkylthiourea-glyoxal cyclic adducts and dialkylureas // *Mendeleev Commun.*, **2022**. – V. 32. – №. 6. – P. 771-773.

3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.10 м.д. (т, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Максимальный выход продукта **18a** (60%) наблюдался через 15 минут в конденсации ДГИТ **8m** с мочевиной **1x**. После выделения выход **18a** составил 52%. Дальнейшее увеличение продолжительности реакции, повышение температуры реакции до кипения, использование кислотного катализа (0.12, 0.36 или 0.60 экв. HCl<sub>конц</sub>) не привели к увеличению выхода тиогликольурила **18a**. При конденсации ДГИ **7c** с 1-метилтиомочевинной **2o** (способ 2) выход продукта **18a** не превышал 5% при аналогичных изменениях условий.

Поэтому для синтеза серии целевых 1,3,4-триалкилсемитиогликольурилов **18b-h** использовали подход 1 (схема 18). Соединения **18b-f** получены двухстадийным одnoreакторным методом: на первом этапе взаимодействием соответствующих тиомочевин **2a,o** с глиоксалем синтезировали 1-метил- и 1-этилДГИТ **8m,n**, которые без выделения использовали в реакциях с 1,3-диметил(диэтил, дипропил)мочевинами **1v-x** на стадии 2. Соединения **18g,h** получены реакцией 1,3-диметил(диэтил)мочевин **1w,x** с 1-изобутил-ДГИТ **8o**. ДГИТ **8o** выделен в виде осадка вследствие его низкой растворимости в воде. Выходы целевых семитиогликольурилов **18a-h** составили 46–66%.

Схема 18



R<sup>1</sup> = Me (**2o**, **8m**), Et (**2a**, **8n**), *i*-Bu (**2b**, **8o**); R<sup>2</sup> = Me (**1w**), Et (**1x**), Pr (**1v**);

R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me (**18b** (58%)), Pr (**18c** (46%));

R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me (**18d** (63%)), Et (**18e** (58%)), Pr (**18f** (60%));

R<sup>1</sup> = *i*-Bu, R<sup>2</sup> = Me (**18g** (66%)), Et (**18h** (58%)).

Таким образом, исследовано 2 способа получения тиогликольурила **18a** в конденсациях 1-метил-ДГИТ **8l** с 1,3-диэтилмочевинной **1w** (способ 1) и 1,3-диэтилДГИ **7c** с метилтиомочевинной **2o** (способ 2). Недоступные 1,3,4-триалкилсемитиогликольурилы (8 примеров) получены с использованием разработанного способа 1 в 2х стадийных реакциях

алкилтиомочевин с глиоксалем (стадия 1) с дальнейшим взаимодействием образовавшихся 1-алкил ДГИТ с 1,3-диалкилмочевинами (стадия 2).

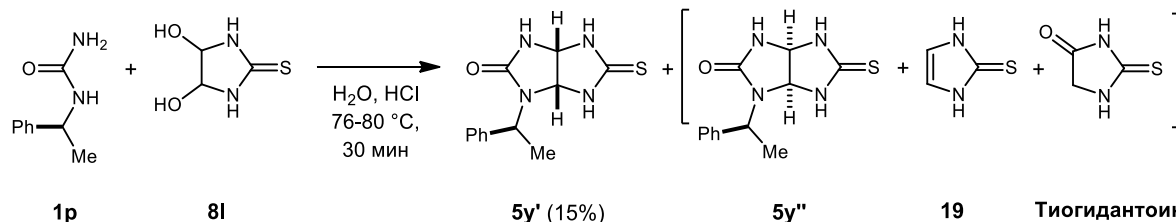
### 3.1.6 Диастереоселективный синтез энантимерно чистых 1-((*R(S)*)-1-фенилэтил)замещенных семитиогликольбурилов на основе энантимерно чистых мочевин.

Для синтеза энантимерно чистых 1-((*R(S)*)-1-фенилэтил)замещенных семитиогликольбурилов **5w,x** применили подход, заключающийся во введении в молекулу дополнительного хирального центра заданной конфигурации за счет использования энантимерно чистых 1-((*R(S)*)-1-фенилэтил)замещенных мочевин **1q,r**.

Разработку подхода проводили, изучая две стратегии на примере рацемической 1-(1-фенилэтил)мочевины **1p**: реакции мочевины **1p** с ДГИТ **8l** (подход 1) и двухстадийный *one pot* процесс, включающий взаимодействие мочевины **1p** сначала с глиоксалем и последующую циклоконденсацию с HNCS (подход 2).

На первом этапе исследования изучили в деталях подход 1. В качестве модельных выбрали, разработанные ранее в п.3.1.3 условия (H<sub>2</sub>O, **1p:8l** 1:1.2, 76 – 80 °C, 30 мин, схема 19).

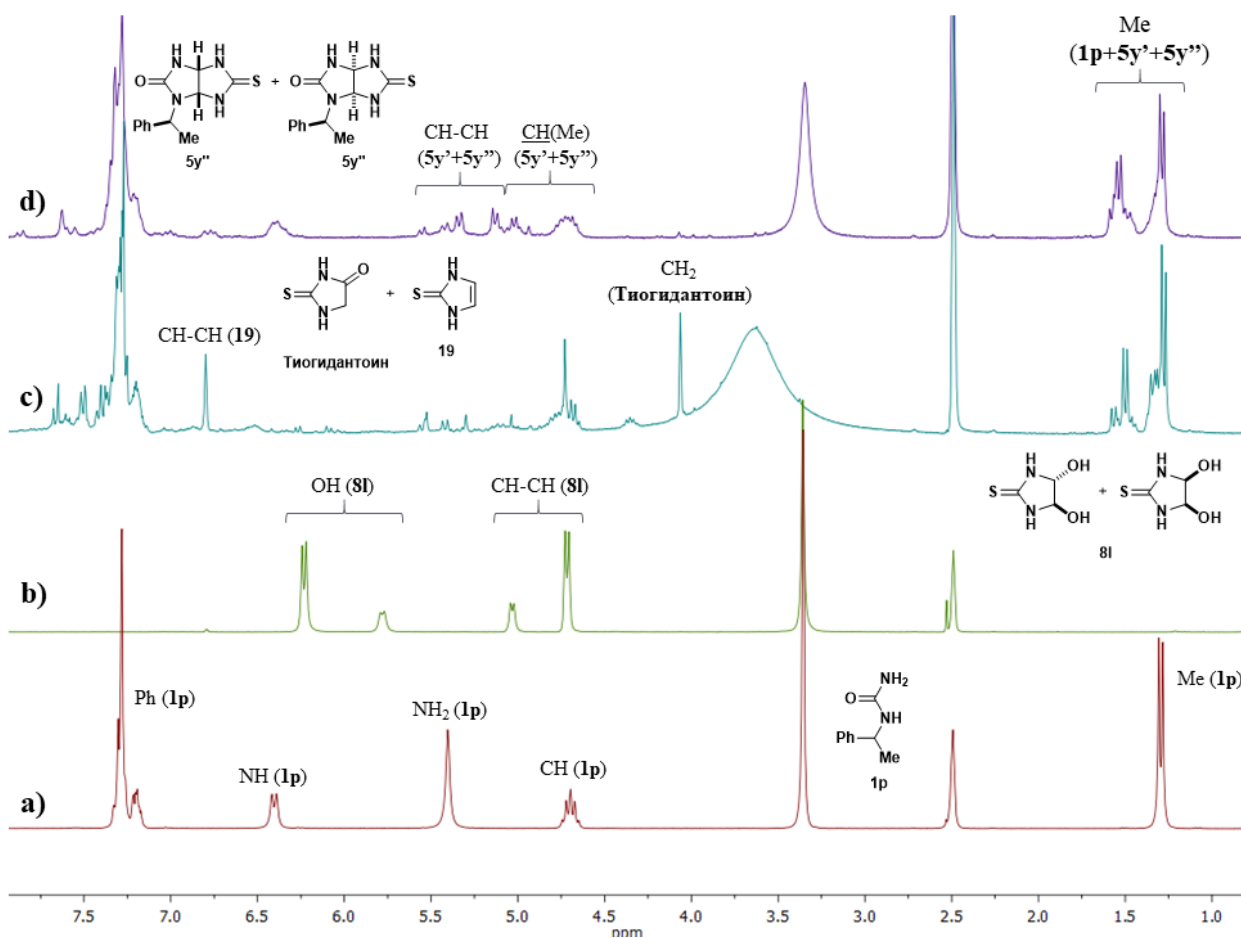
Схема 19



Анализ спектра <sup>1</sup>H ЯМР аликвоты реакционной массы, отобранной через 30 мин, показал, что (3*aR*\*,6*aR*\*)-1-((*S*\*)-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он **5y'** и (3*aS*\*,6*aS*\*)-1-((*S*\*)-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он **5y''** образовались (рисунок 7, область 4). Соотношение изомеров **5y'** к **5y''**, исходя из соотношения интегральных интенсивностей сигналов мостиковых СН-протонов (д, 5.16 и 5.36 м.д. для изомера **5y'** и 5.43 и 5.56 м.д. для изомера **5y''**), составило 1.5:1. Кроме того, выявлены сигналы протонов исходной мочевины **1p** (д, 1.32 м.д., CH<sub>3</sub>) и побочных 2-меркаптоимидазола **19** (с, 6.80 м.д., СН-СН) и тиогидантоина (с, ) (рисунок 7, область 3,4) [192,197]. Сигналы протонов исходного ДГИТ **8l** отсутствуют. Основными превращениями в данном процессе являются образование 2-меркаптоимидазола **19** и тиогидантоина. Конверсия мочевины в целевые продукты

составила 37%. Изменение условий реакции имидазолидин-2-тиона **8I** с 1-(1-фенилэтил)мочевинной **1p** (увеличение соотношения реагентов **1p:8I** до 3:1 и уменьшение количества кислоты до 0.12 экв. одновременно с увеличением времени реакции до 1 ч) не привели к увеличению селективности процесса. Продукт **5y'** выделен с выходом 15%. Принимая во внимание низкую селективность и выход целевых продуктов в совокупности с плохой масштабируемостью, подход 1 для синтеза энантиомерно чистых семиотиогликольурилов не использовали.

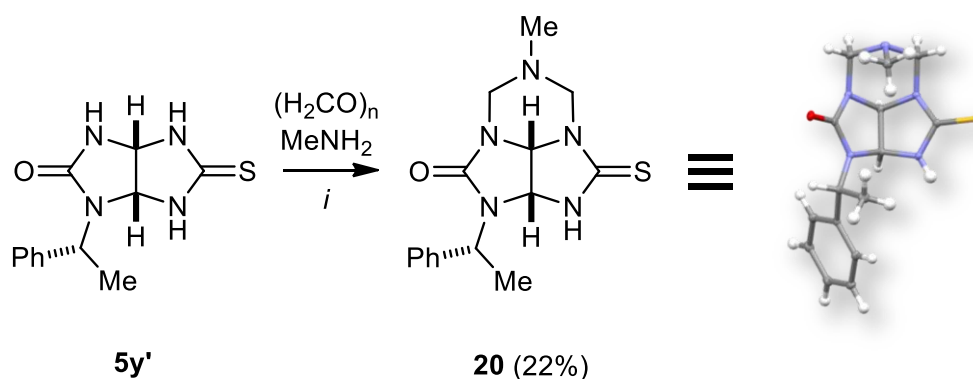
**Рисунок 7.**  $^1\text{H}$  ЯМР спектры в ДМСО- $d_6$  исходных 1-(1-фенилэтил)мочевинной **1p** (а), ДГИ **8a** (b), отобранных проб фильтрата (c) и образовавшейся смолы (d).



Для доказательства относительной конфигурации стереоцентров в ( $3aR^*$ , $6aR^*$ )-1-(( $S^*$ )-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5- $d$ ]имидазол-2(1H)-оне **5y'**, реакцией Манниха с параформом и метиламином его трансформировали в трициклическое производное **20** (схема 20, выход 22%) [201,202], для которого удалось получить данные рентгеноструктурного исследования.



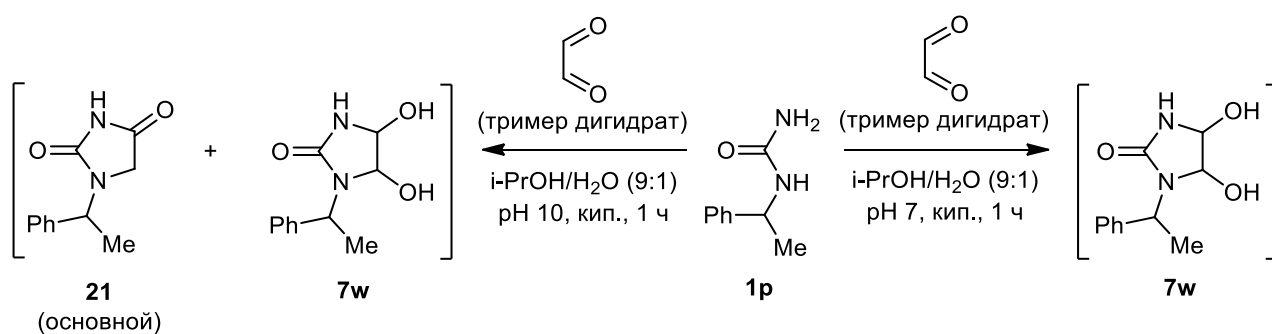
### Схема 20



*i*: 1)  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $(\text{H}_2\text{CO})_n$  (2 экв.),  $\text{Et}_3\text{N}$ , кип., 2 ч; 2)  $\text{MeNH}_2$ (водн.), 40 °С, 30 мин

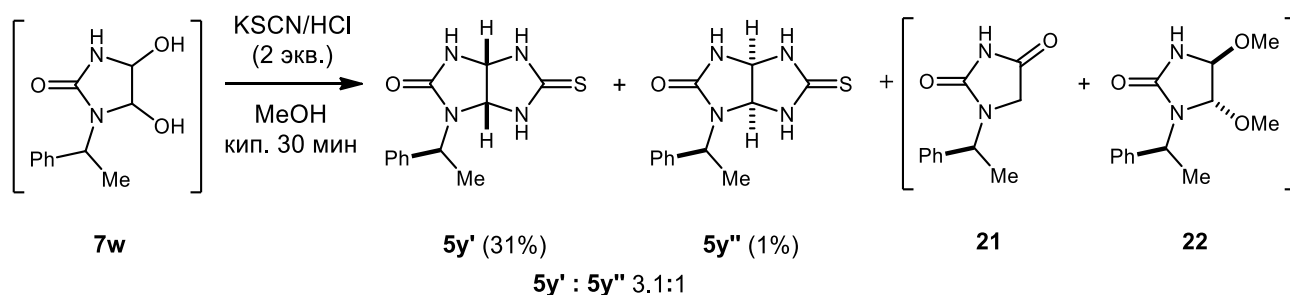
Изучение диастереоселективности подхода 2 начали с синтеза 1-((*R,S*)-1-фенилэтил)ДГИ **7w** из мочевины **1p** и тримера дигидрата глиоксаля (схема 21). В качестве стартовых использовали условия, разработанные в п.3.1.3 для получения ДГИ из малорастворимых в воде мочевины (*i*-PrOH, pH 7, кип.), но в водно-изопропанольной смеси состава 9:1. Ход реакции контролировали по  $^1\text{H}$  ЯМР по исчезновению сигналов Me-группы исходной мочевины (д, 1.32 м.д). Установлено, что через 1 ч реакция завершается. Конверсия, рассчитанная по соотношению интегральных интенсивностей сигнала Me-группы мочевины **1p** и мультиплета Ph групп мочевины **1p** и ДГИ **7w** (м, 7.0–7.7 м.д.) составляет 95%. Дальнейшее увеличение времени реакции (условия *i*-PrOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , pH 7, кип. 5 ч) или повышение температуры (условия  $\text{H}_2\text{O}$ , pH 7, кип. 3 ч) не приводят к полному расходованию мочевины. Применение щелочного катализа (условия *i*-PrOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , pH 10, кип. 1 ч) в реакции способствует образованию побочного продукта – гидантоина **21**. Поэтому для синтеза ДГИ **7w** использовали начальные условия (*i*-PrOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , pH 7, кип. 1 ч).

### Схема 21



На следующем этапе изучили реакцию 1-(1-фенилэтил)ДГИ **7w** (без выделения) с HNCS (схема 22). Ожидаемо, конденсация диола **7w** с HNCS приводит к образованию смеси изомеров семиотиогликольурилов **5y'** и **5y''** в соотношении 3.1:1 (по <sup>1</sup>H ЯМР). (3*aR*\*,6*aR*\*)-1-((*S*\*)-1-Фенилэтил)-5-Тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он **5y'** и (3*aS*\*,6*aS*\*)-1-((*S*\*)-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он **5y''** выделены из реакционной смеси в индивидуальном виде дробной кристаллизацией. Выход основного продукта **5y'** составил 31%, побочного **5y''** 1%. Кроме того, в процессе побочных кислотно-катализируемых реакций исходного ДГИ **7w** происходит образование гидантоина **21** и нереакционноспособного метилового эфира **22**.

Схема 22

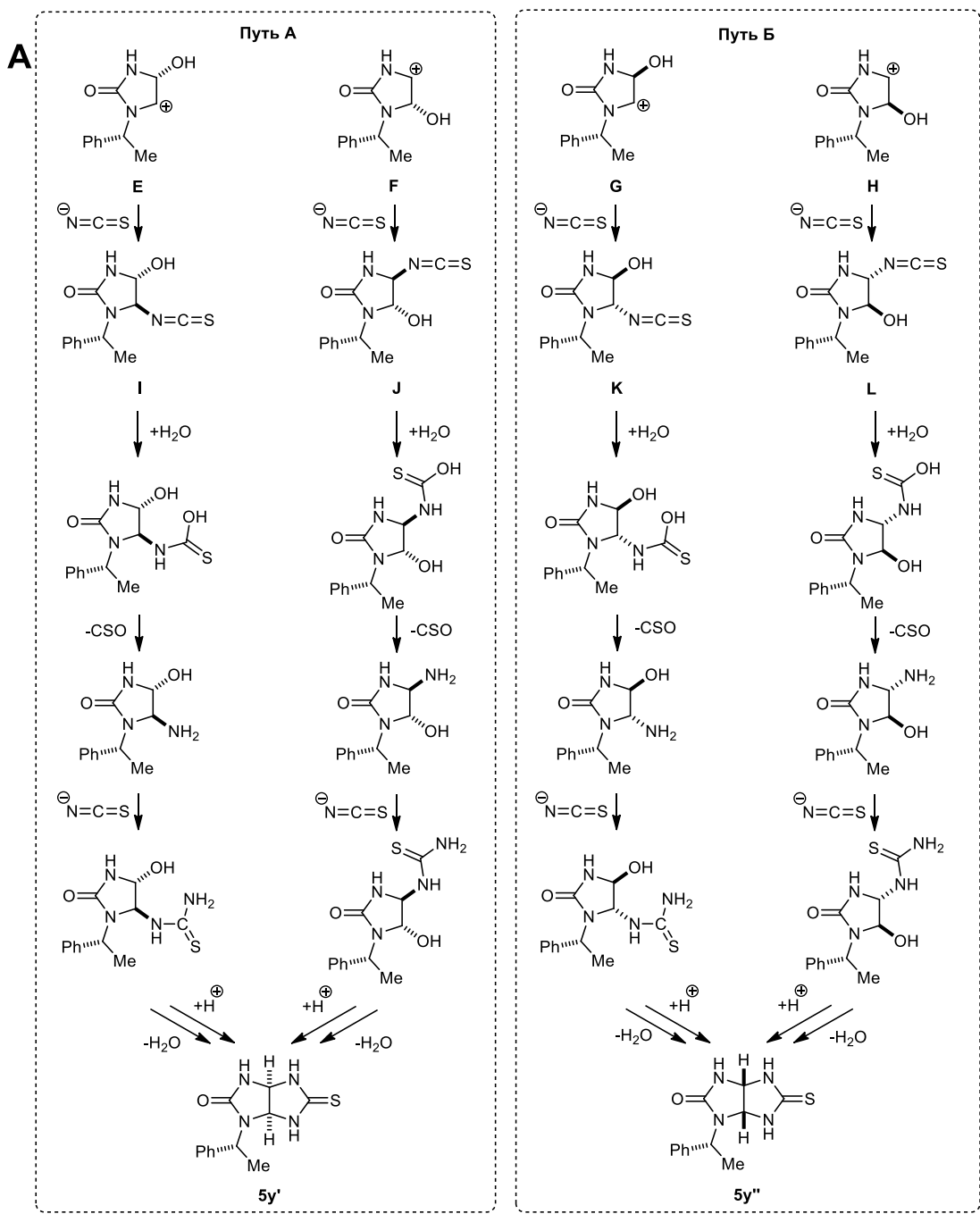


Диастереоселективность процесса можно объяснить, исходя из предположительного механизма реакции (схема 23, А). При протонировании диола **7w** по одной из гидроксильных групп возможно образование четырех типов изомерных карбокатионов **E–H**. Атака изотиоцианат-аниона может происходить с одной из сторон плоскости молекулы: пространственно менее загруженной (атака «сверху», схема 23, В) или со стороны, пространственно экранированной фенильным кольцом (атака «снизу» схема 23, В). Причём изотиоцианат-анион занимает транс-положение относительно оставшейся ОН-группы. В результате образуются интермедиаты **I–L**. Стереохимический результат реакции свидетельствует о том, что в процессе реакции в основном реализуется атака «сверху», это означает, что стерика 1-фенилэтильного заместителя является направляющим атаку фактором. Ключевыми интермедиатами являются (4*S*\*,5*S*\*)-4-гидрокси-5-изотиоцианато-1-((*S*\*)-1-фенилэтил)- и (4*R*\*,5*R*\*)-4-гидрокси-5-изотиоцианато-1-((*S*\*)-1-фенилэтил)имидазолидин-2-оны **I** и **J**, а путь А – доминирующий. Образование второго диастереомера происходит через интермедиаты **K** и **L** по пути Б, ключевой стадией которого является атака изотиоцианат-аниона «снизу».

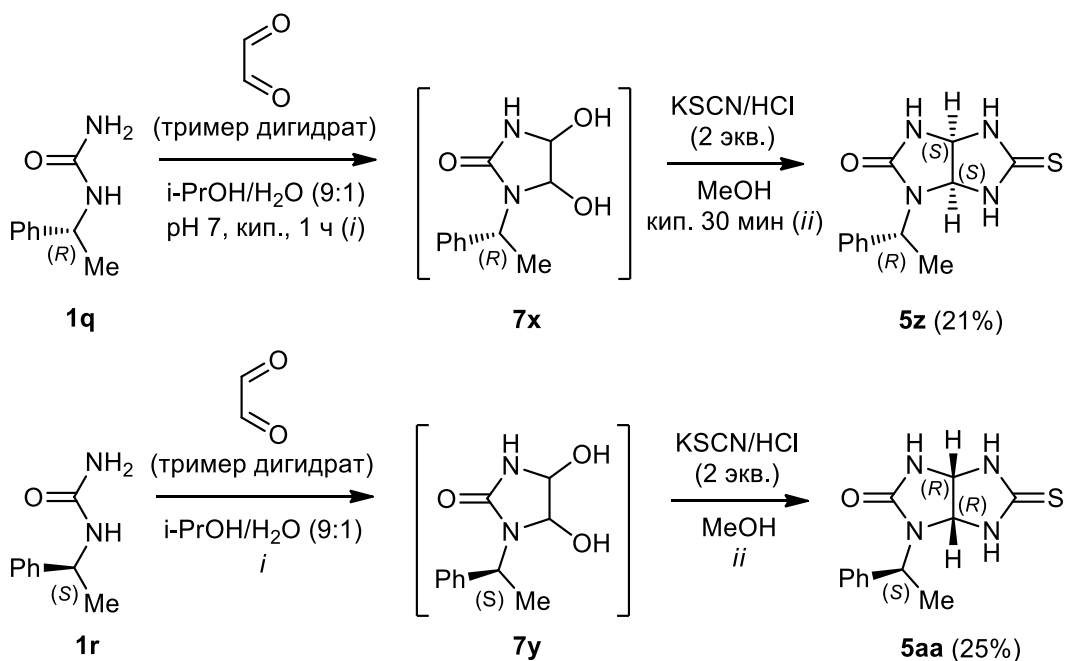
Разработанный подход использовали для синтеза двух примеров соответствующих энантиомерно чистых (3*aS*,6*aS*)-1-((*R*)-1-фенилэтил)-5-

тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она **5z** и (3*aR*,6*aR*)-1-((*S*)-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он **5aa** (схема 24, выходы 21% и 25%, соответственно) на основе реакции мочевины **1q,r** и глиоксаля (схема 24, стадия 1) с дальнейшим взаимодействием образовавшихся ДГИ **7x,y** с HNCS (стадия 2).

Схема 23



## Схема 24



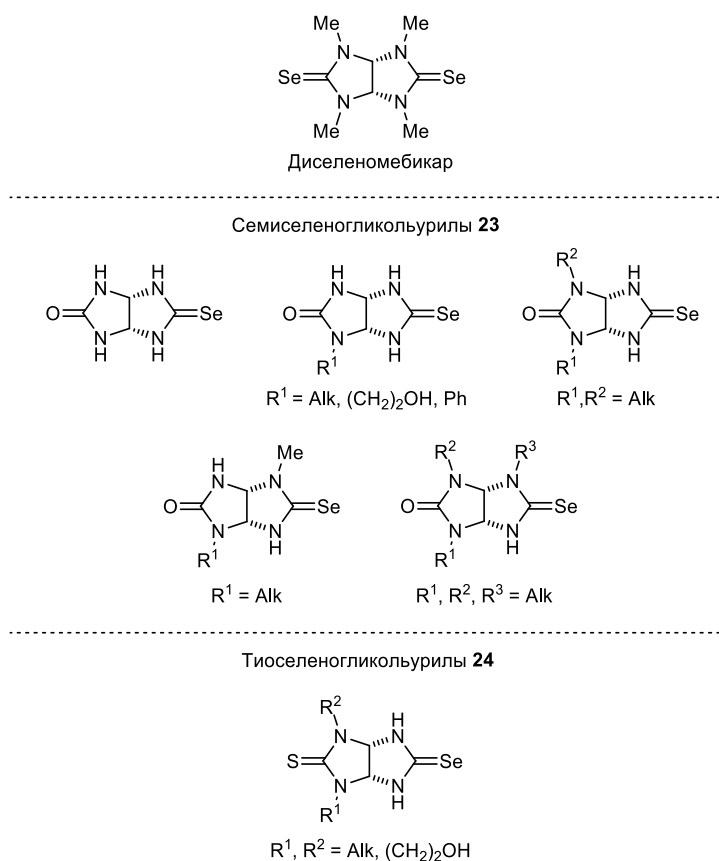
Таким образом при изучении эффективности и диастереоселективности двух подходов к синтезу энантиомерно чистых семитиогликольурилов (взаимодействие ДГИТ **8I** и 1-(1-фенилэтил)мочевин (подход 1) и конденсация 4,5-дигидрокси-1-(1-фенилэтил)имидазолидин-2-онов с HNCS (подход 2)) установлено, что в обоих случаях реакция протекает диастереоселективно с преимущественным образованием (3aR\*,6aR\*)-1-((S\*)-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-она **5y'**. Показано, что подход 2 является более эффективным, поэтому первые представители энантиомерно чистых 1-(1-фенилэтил)замещенных семитиогликольурилов **5z** и **5aa** синтезированы с помощью подхода 2.

### 3.2 Синтез семиселено- и тиоселеногликольурилов

Ввиду растущей распространенности бактериальных инфекций, которые не поддаются лечению существующими классами антибиотиков, возрос и интерес к разработке новых классов органических соединений, проявляющих противомикробную в т.ч. противогрибковую активности [203]. В этом контексте уникальные свойства селенорганических соединений, которые эффективно перехватывают и генерируют активные формы кислорода, привели к возобновлению интереса к их применению в медицинской химии, включая использование в качестве противогрибковых и антибактериальных средств [204,205]. Поэтому мы задались целью синтезировать и изучить фармакологические свойства селеновых производных гликольурилов, в том числе энантиомерно чистых.

К настоящему моменту известен единственный пример получения таких производных – диселеномобикар (рисунок 8, раздел 2.6, схема 99). Это соединение может применяться как иммуностимулирующее средство для нормализации обмена селена и коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных [177]. Целевые 5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-оны (семиселеногликольурилы) **23** и 5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-тионы (тиоселеногликольурилы) **24** в литературе не описаны. Поэтому мы разрабатывали синтетический метод для получения семиселеногликольурилов **23a-ad** различного типа замещения по атомам азота и 1,3-дизамещенные тиоселеногликольурилов **24a-k** (рисунок 8).

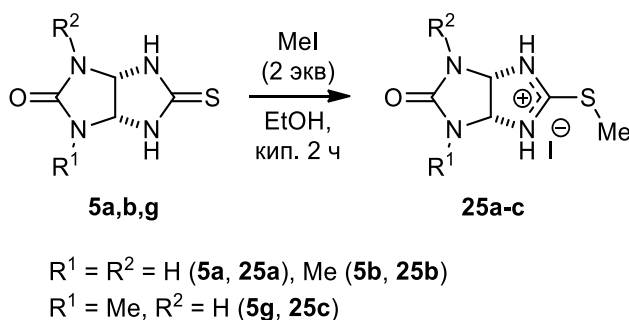
**Рисунок 8.** Диселеномобикар и структура целевых семиселено- и тиоселеногликольурилов **23** и **24**.



Наша стратегия заключается в замене S на Se в семитиогликольурилах при использовании классических реакций метилирования C=S группы и дальнейшем селенировании полученных изотиоурониевых солей аналогично синтезу 2-селенотимидина или 2-селеноуридина (раздел 2.2, схемы 58, 59) [129,130]. Этот подход выбрали, потому что ранее в лаборатории разработана методика синтеза 3х представителей изотиоурониевых

солей **25a-c** метилированием MeI соответствующих семитиогликольурилов **5a,b,g** (схема 25) [189].

### Схема 25



### 3.2.1 Синтез семиселеногликольурилов различного типа замещения<sup>6</sup>

Сначала мы убедились в возможности получения семиселеногликольурилов на примере доступного иодида 4,6-диметил-2-(метилтио)-5-оксо-3,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолия-1 **25a** (таблица 4).

**Таблица 4.** Разработка условий синтеза семиселеногликольурила **23a**<sup>a</sup>.

№	Соотношение <b>25a</b> :Se:NaBH <sub>4</sub>	Т, °С	Время, ч	Выход <b>23a</b>
1	1 : 1 : 1	к.т.	72	10%
2	1 : 1 : 1	к.т.	12	9%
3	1 : 1 : 1	35	12	19%
4	1 : 1 : 1	кип.	12	17%
5	1 : 2 : 2	35	12	35%
6	1 : 3 : 3	35	12	43%
7	1 : 4 : 4	35	12	41%
8	1 : 3 : 3	35	5	26%

<sup>a</sup> Условия реакции: 1. MeOH, Ar, Se (2.37 г, 30 ммоль), NaBH<sub>4</sub> (1.14 г, 30 ммоль), 0–5 °С, 30 мин. 2. MeOH, **25a** (10 ммоль), 35 °С, 12 ч.

В качестве модельных использовали условия Хассана: MeOH, соотношение **25a**:NaHSe 1:1, к.т., 72 ч. Гидроселенид натрия получали *in situ* путем обработки 1 экв.

<sup>6</sup> Galochkin, A. A., Baranov, V. V., Hansford, K.A., Friberg, L. I. M., Strel'tzova, E. D., Lipatov, E. S., Nelyubina, Yu. V., Kravchenko, A. N Synthesis, Structures and Antifungal Activity of Selenoglycolurils // *ChemistrySelect* – **2023**. – V. 8. - №. 14. - e20230076.

серого Se 1 экв. NaBH<sub>4</sub> в MeOH при 0–5 °С в инертной атмосфере в течение 30 мин [130]. Семиселеногликольбурил **23a** получили с выходом 10% после перекристаллизации из MeOH (таблица 4, строка 1). Структура продукта подтверждена данными РСА. Замечено, что через 12 часов цвет реакционной массы меняется с бордового на серый. Это позволяет предположить, что для полного завершения реакции может требоваться меньше времени. Но в <sup>1</sup>H ЯМР спектре алиquotы реакционной массы, отобранной через 12 часов зафиксирован сигнал полупродукта - 1,3-диметил-5-(метилтио)-3,3a,6,6a-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она **25a'** (с, 2.38 м.д., SMe). Соединение **25a'** получено встречным синтезом из гидроиодида **25a** и КОН (выход 95%).

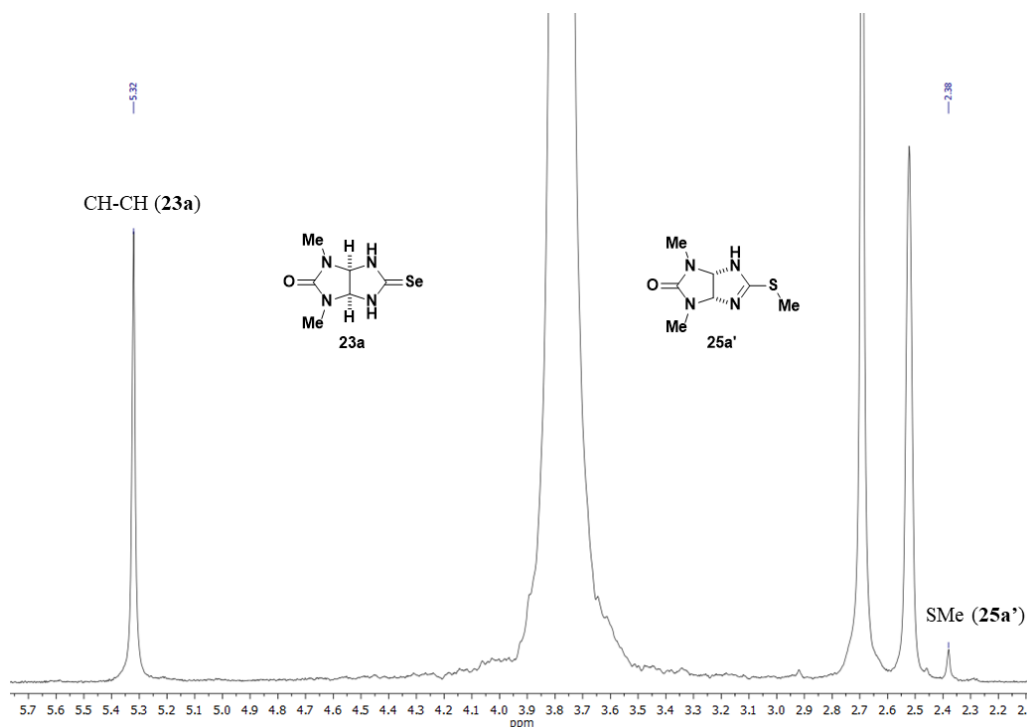
Далее, ввиду низкой конверсии, варьировали время реакции (5 ч, 12 ч, 18 ч) и температуру (5 °С, комнатная температура, 35 °С, кипячение), а также стехиометрическое соотношение реагентов (**25a**:Se:NaBH<sub>4</sub> = 1:1:1, 1:2:2, 1:3:3, 1:4:4, таблица 4), оценивая эффективность условий по выходу продукта после выделения.

Сначала мы сократили время реакции с 72 ч до 12 ч (таблица 4, строка 2). Продукт реакции **23a** был выделен с выходом 9%, что сравнимо с выходом продукта при продолжительности 72 ч. Далее исследовали влияние температуры при постоянном времени реакции 12 ч (таблица 4, строки 3, 4). При проведении реакции при 35 °С выход соединения **23a** увеличился до 19% (таблица 4, строка 3), повышение температуры до кипения снижает выход до 17% (таблица 4, строка 4). Увеличение количества Se и NaBH<sub>4</sub> до 2 экв. и 3 экв. (таблица 4, строки 5, 6) привело к существенному увеличению выхода до 35% и 43% (таблица 4, строка 6). Снижение времени реакции до 5 ч при использовании соотношения реагентов (1:3:3) не улучшило выход, равно как использование четырехкратного избытка Se и NaBH<sub>4</sub> (таблица 4, строки 7, 8). Таким образом, разработанные условия (MeOH, 35 °С, 12 ч, соотношение реагентов 1:3:3) являются оптимальным, при этом конверсия изотиоурониевой соли **25a** составила 94%. Конверсию определили из соотношения интегральной интенсивности сигналов мостиковых СН–СН протонов (с, 5.32 м.д., 2H) и SMe-группы полупродукта **25a'** (с, 2.38 м.д., 3H, рисунок 9). Снижение выхода целевого продукта до 43% объясняется потерями на стадии выделения и очистки (многократная перекристаллизация).

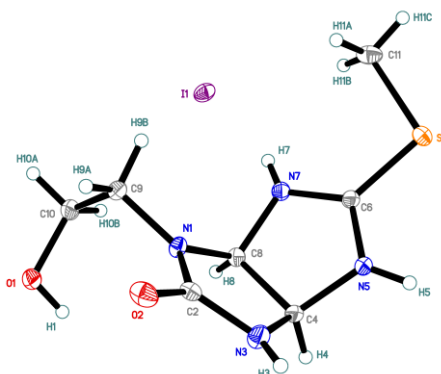
Синтез целевых семиселеногликольбурилов **23b-n** с выходами 28-60% осуществляли селенированием полученных солей **25b-n** в соответствии с разработанным методом (таблица 5, А). Структура соли **25j** дополнительно подтверждена данными РСА (рисунок 10). Для синтеза 5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-онов **23b,n** время

реакции увеличили до 72 часов, так как за 12 часов в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР полной конверсии не наблюдали. Низкая скорость реакции, вероятно, объясняется плохой растворимостью исходных изотиоурониевых солей **25b,n** в MeOH в условиях реакции.

**Рисунок 9.** Конверсия изотиоурониевой соли **25a** в семиселеногликольурил **23a**.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр в ДМСО- $d_6$  реакционной смеси после 12 ч реакции.



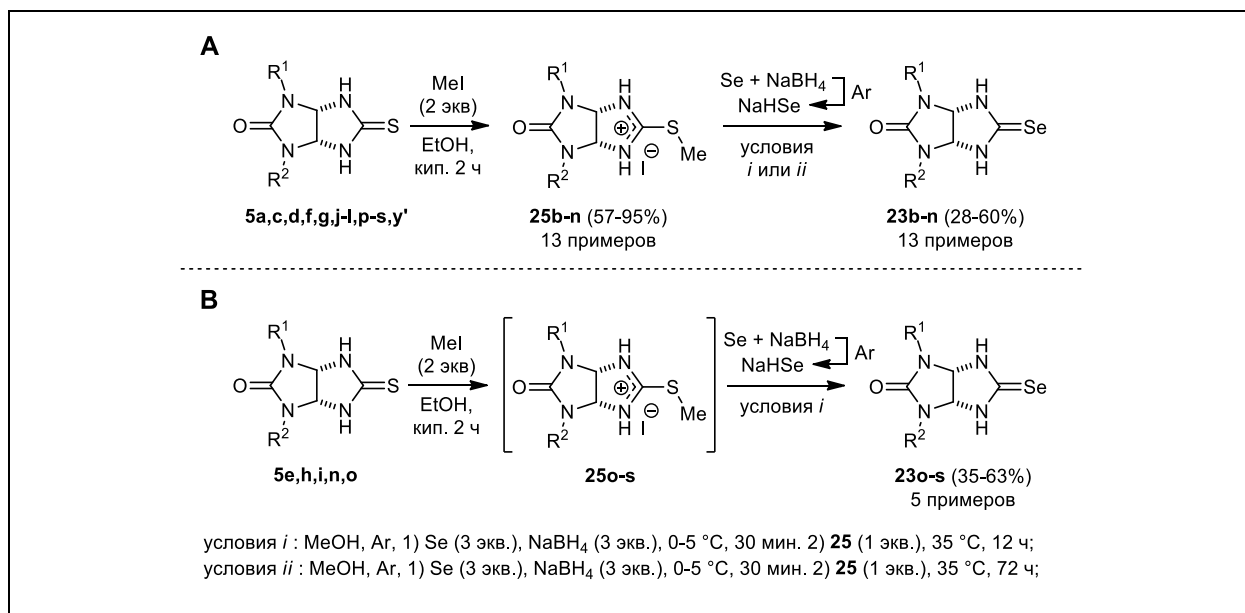
**Рисунок 10.** Общий вид молекулы изотиоурониевой соли **25j** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний.



Иодиды **25o-s** образуются в виде карамелеобразных веществ, которые использовали на следующей стадии без выделения. Семиселеногликольурилы **23o-s** получили в *one pot* варианте (таблица 5, В), выходы 35–63%. Продукты **23e,g,h,k,q,s** дополнительно очищали от неорганических примесей двукратной перекристаллизацией из MeOH, в связи с чем выходы снизились (28–37%).



Таблица 5. Синтез семиселеногликольурилов **23b-s**.



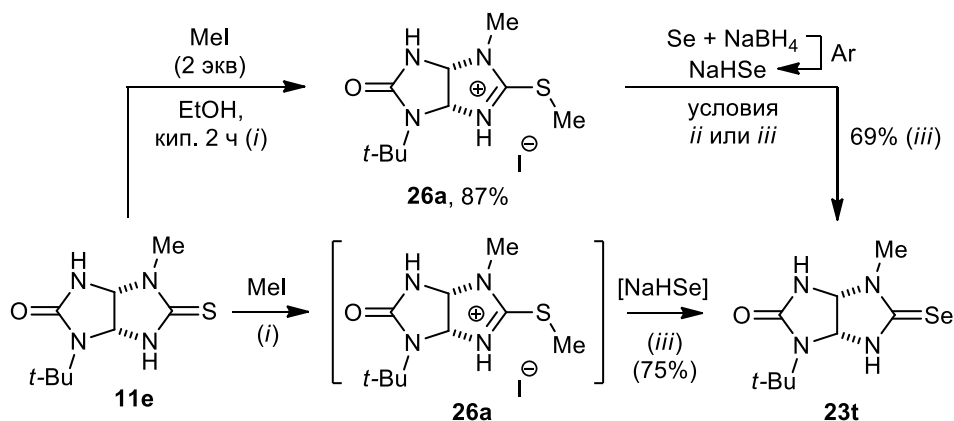
№	Исходное соединение <b>5</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход <b>25</b>	Условия	Выход, <b>23</b>
1	<b>5a</b>	H	H	83% ( <b>25b</b> )	ii	42% ( <b>23b</b> )
3	<b>5c</b>	Et	Et	95% ( <b>25d</b> )	i	58% ( <b>23c</b> )
4	<b>5f</b>	Pr	Pr	95% ( <b>25e</b> )	i	60% ( <b>23d</b> )
5	<b>5d</b>	Me	Ph	68% ( <b>25f</b> )	i	37% ( <b>23e</b> )
6	<b>5e</b>	Et	Ph	- ( <b>25o</b> ) <sup>a</sup>	i	35% ( <b>23o</b> )
7	<b>5g</b>	H	Me	86% ( <b>25c</b> )	i	46% ( <b>23f</b> )
8	<b>5j</b>	H	Et	57% ( <b>25g</b> )	i	35% ( <b>23g</b> )
9	<b>5k</b>	H	Pr	88% ( <b>25h</b> )	i	28% ( <b>23h</b> )
10	<b>5h</b>	H	<i>i</i> -Pr	- ( <b>25p</b> ) <sup>a</sup>	i	63% ( <b>23p</b> )
11	<b>5l</b>	H	<i>t</i> -Bu	72% ( <b>25i</b> )	i	50% ( <b>23i</b> )
12	<b>5n</b>	H	All	- ( <b>25q</b> ) <sup>a</sup>	i	35% ( <b>23q</b> )
13	<b>5i</b>	H	Cy	- ( <b>25r</b> ) <sup>a</sup>	i	38% ( <b>23r</b> )
14	<b>5s</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	84% ( <b>25j</b> )	i	37% ( <b>23j</b> )
15	<b>5q</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	85% ( <b>25k</b> )	i	32% ( <b>23k</b> )
16	<b>5o</b>	H	Bn	- ( <b>25s</b> ) <sup>a</sup>	i	37% ( <b>23s</b> )
17	<b>5p</b>	H	PMB	90% ( <b>25l</b> )	i	41% ( <b>23l</b> )
18	<b>5r</b>	H	Ph	73% ( <b>25m</b> )	i	51% ( <b>23m</b> )
19	<b>5y'</b> (рацемат)	H		70% ( <b>25n</b> ) (рацемат)	ii	43% ( <b>23n</b> ) (рацемат)

<sup>a</sup> Изотиоурониевую соль использовали на 2 стадии без выделения.

Для получения неизвестных 1-алкил-4-метил- **23t-v** и - и 1,3,4-триалкилзамещённых **23w-ab** семиселеногликольурилов использовали соответствующие семитиогликольурилы **11a,b,e** и **18a-f** (схема 26–28). Применимость метода проверили на примере 1-(*трет*-бутил)-4-метилсемитиогликольурила **11e**, синтезировав селеновое производное **23t** как с помощью двухстадийного метода, так и одnoreакторно, не выделяя изотиоурониевую соль **26a**.

(схема 26). Иодид **26a** получили метилированием MeI тиогликольурила **11e** в разработанных условиях (EtOH, MeI 2 экв., кип. 2 ч), проконтролировав по окончании реакции чистоту продукта по  $^1\text{H}$  ЯМР спектру. Выход соли **26a** после выделения составил 87%. Далее исследовали селенирование соли в течение 12 ч (схема 26, условия *i*) и 72 ч (схема 26, условия *ii*). Оценку эффективности условий проводили, сравнивая выход целевого продукта после выделения. В первом случае выход после выделения составил 44%, во втором – 69%. Через 72 ч в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре реакционной массы наблюдаются только сигналы продукта **23t** (характерный пик д, 5.32 м.д., мостиковый СН-протон). Суммарно, по двум стадиям, выход составил 60%. Для увеличения выхода целевого селеногликольурила **23t**, провели синтез одnoreакторно, без выделения изотиоурониевой соли **26a**. Выход семиселеногликольурила **23t** оказался ожидаемо выше и составил 75% после выделения.

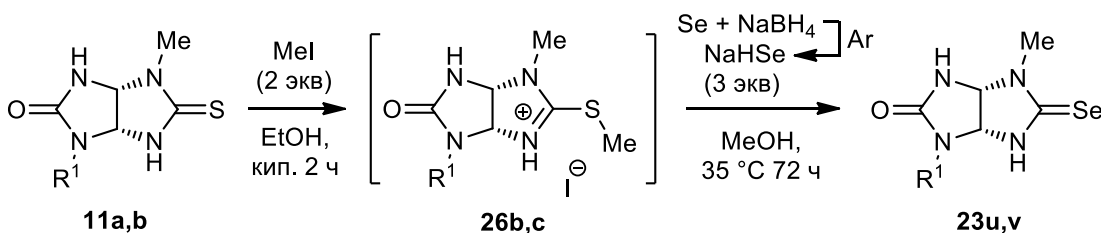
Схема 26



условия *ii* : MeOH, Ar, 1) Se (3 экв.), NaBH<sub>4</sub> (3 экв.), 0-5 °С, 30 мин. 2. **26a** (1 экв.), 35 °С, 12 ч;  
 условия *iii* : MeOH, Ar, 1) Se (3 экв.), NaBH<sub>4</sub> (3 экв.), 0-5 °С, 30 мин. 2. **26a** (1 экв.), 35 °С, 72 ч;

Поэтому 1-метил-4-этил(пропил)семиселеногликольурилы **23u,v** с выходами 69 и 64% соответственно получали из семитиогликольурилов **11a,b** одnoreакторно, без выделения иодидов **26b,c** (схема 27).

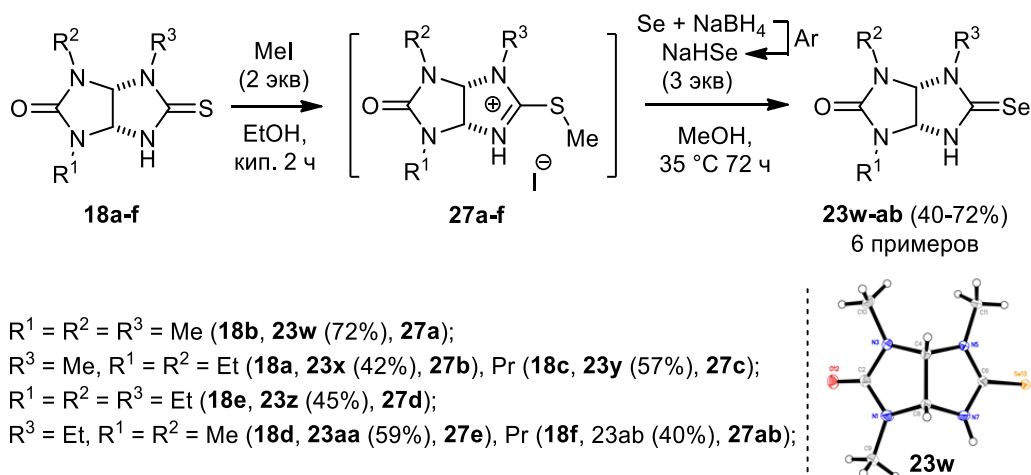
Схема 27



R<sup>1</sup> = Et (**11a**, **26b**, **23u** (69%)), Pr (**11b**, **26c**, **23v** (64%))

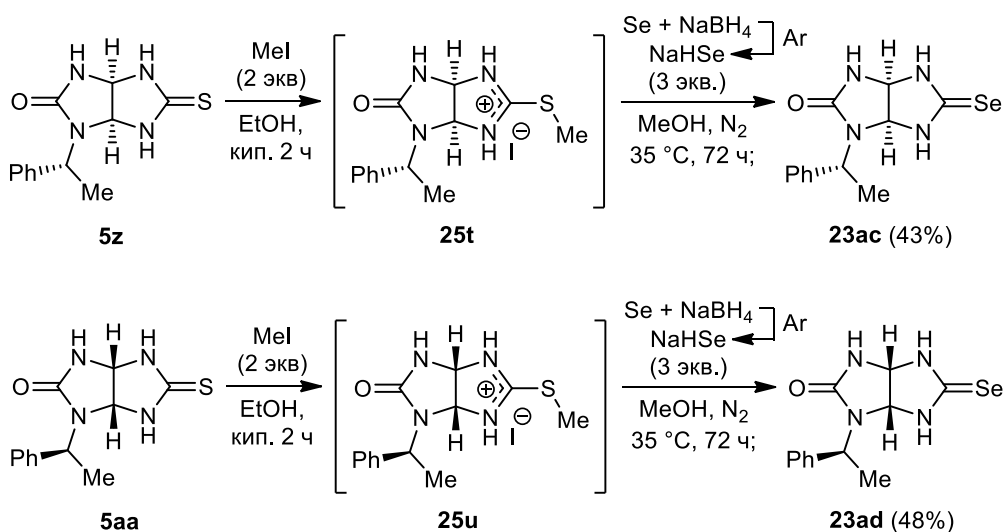
1,3,4-Триалкиламещённые семиселеногликольбурилы **23w-ab** (6 примеров, выходы 40-72%) синтезировали *one pot* методом, предварительно исследовав этот процесс на примере 1,3,4-триметилсемитиогликольбурила **18b** (схема 28, условия MeOH, Ar, Se (3 экв), NaBH<sub>4</sub> (3 экв), 35 °С, 72 ч). Целевой продукт **23w** получили с выходом 72%. Структура соединения **23w** подтверждена с помощью метода РСА.

Схема 28



Первые энантимерно чистые представители семиселеногликольбурилов (*3aS,6aS*)-1-((*R*)-1-фенилэтил)-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он **23ac** и (*3aR,6aR*)-1-((*S*)-1-фенилэтил)-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он **23ad** синтезированы с выходами 43% и 48% соответственно аналогично (*3aR\*,6aR\**)-1-((*S\**)-1-фенилэтил)-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-ону **23n**, но с применением одnoreакторного подхода (схема 29).

Схема 29



В целом, в результате проведенных исследований впервые разработан универсальный двухстадийный подход к синтезу семиселеногликольурилов заменой атома S в семитиогликольурилах на атом Se через стадию S-метилирования исходных соединений с образованием изотиоурониевых солей и последующее замещение меркаптогруппы на Se в реакции с *in situ* генерируемым NaHSe. Незамещенный **23b**, 1-замещенные **23f-n** и 1,3-дизамещенные **23c-e** семиселеногликольурилы (всего 13 примеров, выходы 28-60%) получены двухстадийно с выделением промежуточных солей **25a-n**. 1-Фенил-3-этил- **23o**, монозамещенные **23p-s**, 1-алкил-4-метил- **23t-v** и 1,3,4-триалкилзамещенные **23w-ab** продукты (14 примеров, выходы 35-75%) синтезированы одnoreакторно без выделения солей. Осуществлен синтез первых энантиомерно чистых представителей семиселеногликольурилов: (3*aS*,6*aS*)-1-((*R*)-1-фенилэтил)-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она **23ac** и (3*aR*,6*aR*)-1-((*S*)-1-фенилэтил)-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она **23ad** с выходами 43% и 48% соответственно.

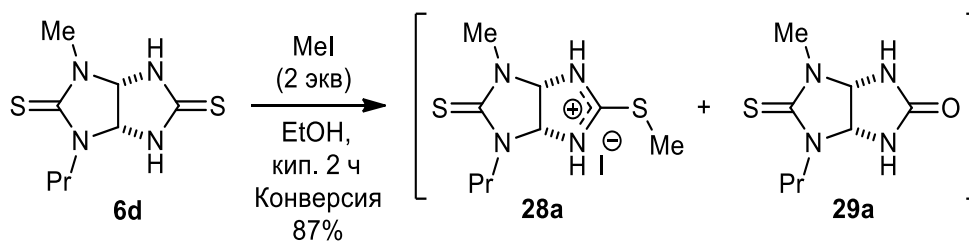
### 3.2.2 Синтез 1,3-дизамещенных тиоселеногликольурилов

Разработанный подход использовали для получения тиоселеногликольурилов **24a-k** из исходных тиогликольурилов **6a-k**. На первом этапе изучили взаимодействие симметрично **6a,b** и несимметрично 1,3-диалкилзамещенных тиогликольурилов **6c-k** с MeI (схема 30, 31) для синтеза новых изотиоурониевых солей тиогликольурилов **28a-k** в известных условиях (EtOH, MeI (2 экв.), кип., 2 ч).

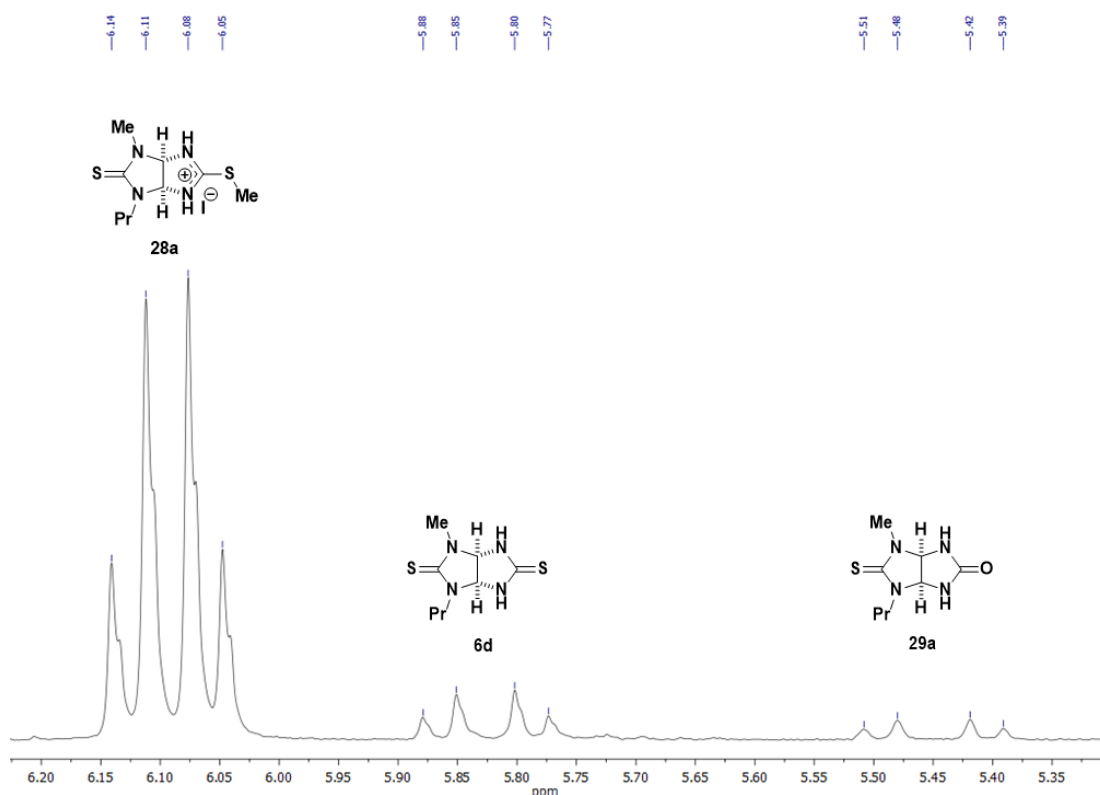
При метилировании 1-метил-3-пропилтиогликольурила **6d** (схема 30) через 2 ч в <sup>1</sup>H ЯМР спектре аликвоты реакционной массы (рисунок 11) наблюдаются сигналы протонов мостиковых СН–СН протонов трех соединений: целевой изотиоурониевой соли **28a** (д, 6.06 и 6.12 м.д.), не полностью прореагировавшего исходного бицикла **6d** (д, 5.79 и 5.86 м.д.) и сигналы 4-метил-6-пропилсемитиогликольурила **29a** (д, 5.40 и 5.49 м.д.) Конверсия исходного тиогликольурила **6d** в соединения **28a** и **29a**, рассчитанная по соотношению интегральных интенсивностей сигналов протонов в <sup>1</sup>H ЯМР спектре этих соединений, составила 87%. Выход целевого продукта (по ЯМР) составил 78%.

Для увеличения полноты конверсии исходного соединения **6d** в целевой **28a** и снижения доли побочного продукта **29a**, варьировали условия реакции: соотношение реагентов (добавление 3 экв. или 5 экв. MeI), время (2 ч, 3 ч, 5 ч) и температуру (50 °C, кипячение) реакции, растворитель (MeOH, MeOH<sub>(сух)</sub>, EtOH<sub>(сух)</sub>), контролируя результат с помощью <sup>1</sup>H ЯМР мониторинга.

### Схема 30



**Рисунок 11.** Область  $^1\text{H}$  ЯМР спектра в ДМСО- $d_6$  аликвоты реакционной массы после 2 ч метилирования 1-метил-3-пропилтиогликольурида **6d**.

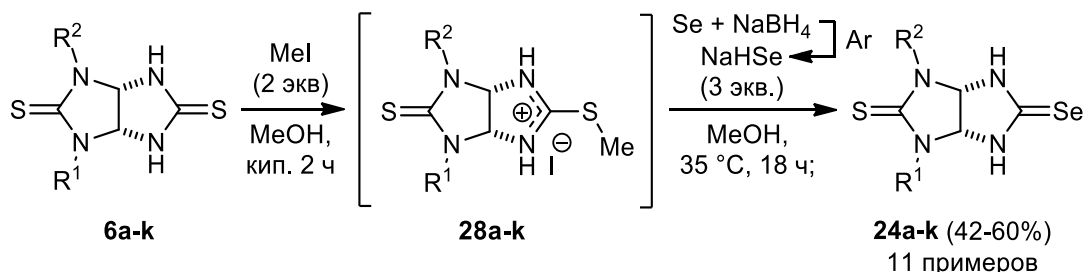


Наилучший результат достигнут при замене EtOH на MeOH. В этих условиях (MeOH, MeI 2 экв., кип. 2 ч) конверсия увеличивается до 92%, а выход целевого продукта **28a**, рассчитанный по ЯМР, до 90%).

Воспользовавшись найденными условиями при метилировании тиогликольурилов **6a-c,e-k**, получили недоступные ранее изотиоурониевые соли **28a-k** с чистотой 88–100% (схема 31, стадия 1), поэтому в реакции селенирования их использовали без выделения (схема 31, стадия 2). Разработку методики двухстадийного одnoreакторного получения тиоселеногликольурилов **24a-k** провели на примере синтеза 1-изопропил-3-этилтиоселеногликольурила **24a**. Соль **28i** после упаривания реакционной массы использовали на стадии селенирования. В качестве начальных использовали условия для

синтеза 1,3,4-тризамещённых семиселеногликольбурилов (MeOH, Ar, Se (3 экв.), NaBH<sub>4</sub> (3 экв.), 35 °С, 72 ч), контролируя ход реакции с помощью <sup>1</sup>H ЯМР мониторинга. В результате выяснили, что через 18 ч в <sup>1</sup>H ЯМР спектре аликвоты реакционной массы присутствуют только сигналы продукта **24a**. После выделения его выход составил 60%.

Схема 31



$R^1 = R^2 = \text{Me}$  (**6a**, **28b**, **24b** (51%)), Et (**6b**, **28c**, **24c** (43%));  
 $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{Et}$  (**6c**, **28d**, **24d** (42%)), Pr (**6d**, **28a**, **24e** (58%)), *i*-Pr (**6e**, **28e**, **24f** (54%)),  
 Bn (**6g**, **28f**, **24g** (45%)), PMB (**6h**, **28g**, **24h** (60%)), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (**6f**, **28h**, **24i** (56%))  
 $R^1 = \text{Et}$ ,  $R^2 = i\text{-Pr}$  (**6i**, **28i**, **24a** (60%)), Bn (**6j**, **28j**, **24j** (52%)), PMB (**6k**, **28k**, **24k** (47%)).

Поэтому целевые тиоселеногликольбурилы **24b-k** (10 примеров, выходы 42-60%) синтезировали одnoreакторно селенированием изотиоурониевых солей **28a-h,j,k** в течение 18 ч.

В итоге, в результате исследования реакций метилирования тиогликольбурилов **6a-k** и селенирования полученных изотиоурониевых солей **28a-k** разработана методика одnoreакторного синтеза недоступных ранее 1,3-диметил- **24b**, 1,3-диэтил- **24c**, несимметрично 1,3-дизамещённых тиоселеногликольбурилов **24a,d-k** (9 примеров) с выходами 42-60%.

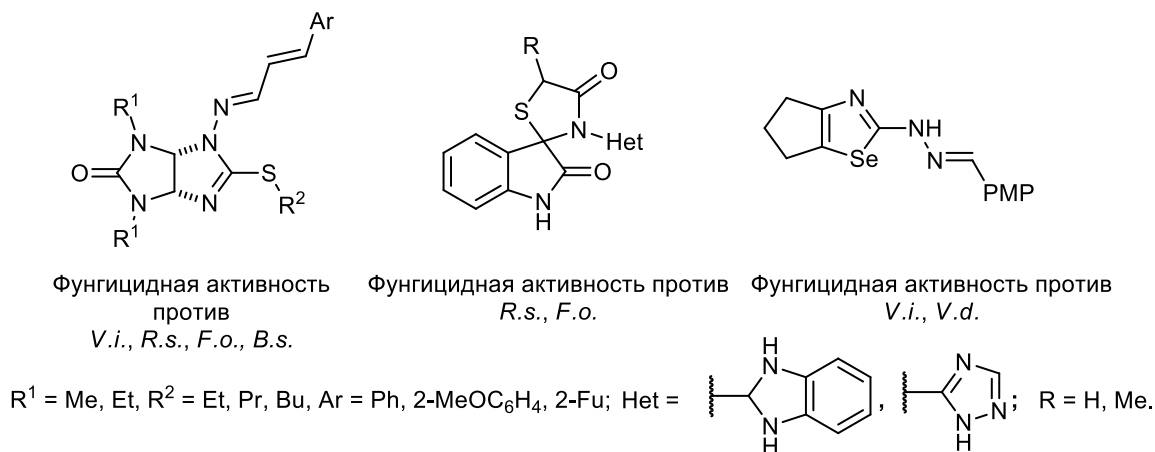
### 3.3 Синтез первых представителей новых гетероциклических систем - 3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b]тиазолов и 3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b][1,3]селеназолов<sup>7</sup>

Одним из широко используемых методов синтеза новых биологически активных соединений является объединение нескольких фармакофорных фрагментов в составе одной молекулы [206]. Обнаружено, что соединения, содержащие фрагменты тиазолидинона, селеназола и 5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-она, проявляют высокую фунгицидную активность против фитопатогенных грибов *Venturia inaequalis* (V.i.),

<sup>7</sup> Galochkin, A. A., Astakhova, M. K., Alekseenko, A. L., Baranov, V. V., Strelenko, Yu. A., Popkov, S. V., Kravchenko, A. N Synthesis of the First Representatives of new 3,3a-dihydro-1H-imidazo[4',5':4,5]imidazo[2,1-b]thia(selena)zole Heterocyclic Systems with Fungicidal Activity // *ChemistrySelect* – 2024. – V. 9. - №. 15. - e202400624.

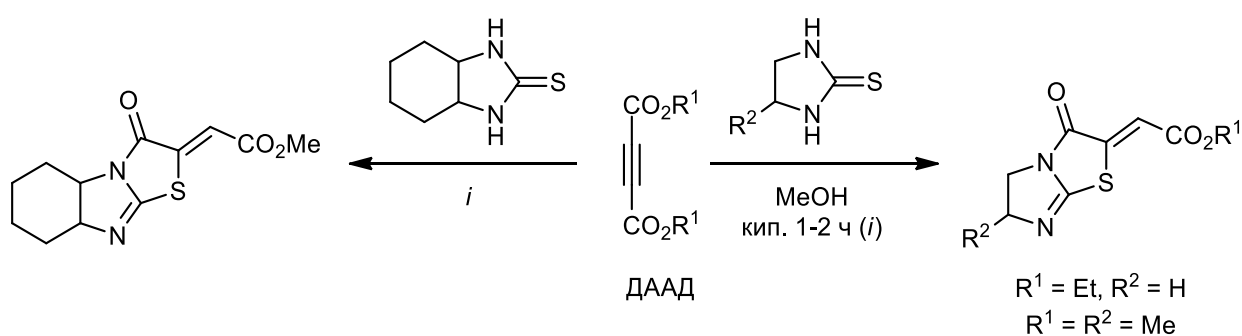
*Rhizoctonia solani* (R.s.), *Fusarium oxysporum* (F.o.), *Bipolaris sorokiniana* (B.s.), *Verticillium dahlia* (V.d., рисунок 12) [207–209].

**Рисунок 12.** Биологически активные соединения, содержащие фрагменты тиазолидинона, селеназола и 5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она.



Представляется интересным объединить фрагменты гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазола и тиа(селена)зола в одной молекуле и изучить фунгицидные свойства полученных соединений. Возможным способом объединения этих фрагментов является аннелирование тиазолидинонового или селеназолидинонового циклов к гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолу с использованием диалкилацетилендикарбоксилатов (ДААД). Аналогичные превращения известны для имидазолидин-2-тионов (схема 32) [210], а имидазолидин-2-селеноны в реакциях с ДААД не использовались.

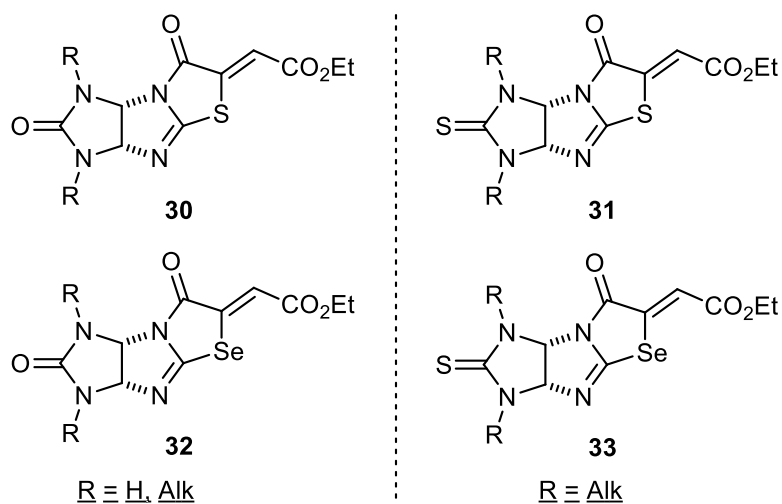
**Схема 32**



Поэтому для синтеза представителей новых гетероциклических систем (*Z*)-этил 2-(2,7-диоксо-3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазол-6(2*H*,7*H*,8а*H*)-илиден)ацетатов **30a-d**, (*Z*)-этил 2-(7-оксо-2-тиоксо-3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазол-6(2*H*,7*H*,8а*H*)-илиден)ацетатов **31a,b** (имидазоимидазотиазолов), (*Z*)-этил 2-(2,7-диоксо-3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназол-6(2*H*,7*H*,8а*H*)-илиден)ацетатов **32a-d** и 2-(7-

оксо-2-тиоксо-3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]селеназол-6(2*H*,7*H*,8а*H*)-илиден)ацетатов **33a,b** (имидазоимидазоселеназолов, рисунок 13) разрабатывали подход, заключающийся в тиа(селена)-реакции Михаэля семиотиогликольурилов **5a-c,f**, тиогликольурилов **6a,b**, семиселеногликольурилов **23a-d** и тиоселеногликольурилов **24b,c** с диэтилацетилендикарбоксилатом (ДЭАД) с последующей самоциклизацией полученных аддуктов.

**Рисунок 13.** Структура целевых продуктов **30–33**.

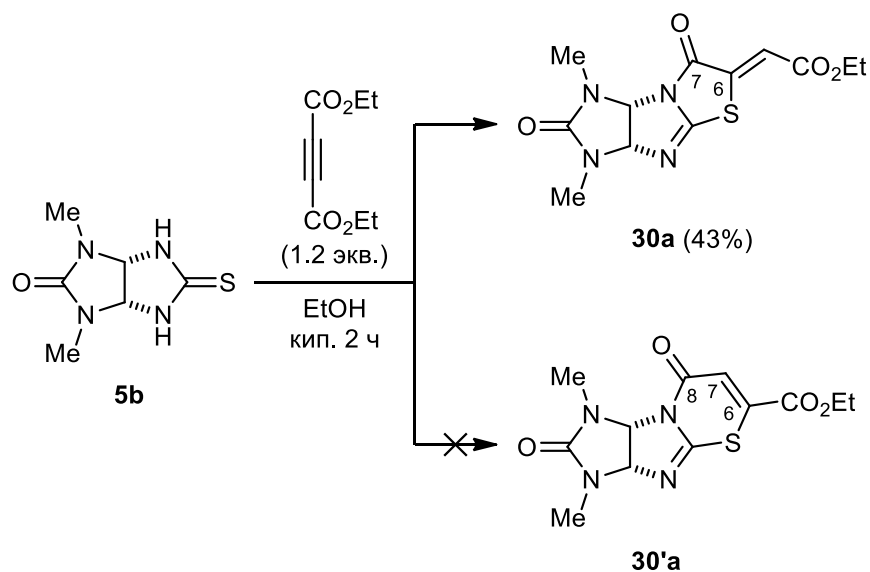


В качестве модельной реакции выбрали взаимодействие 1,3-диметилсемиотиогликольурила **5b** с ДЭАД (схема 33) в условиях, аналогичных получению имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинов (ДЭАД 1,2 экв., EtOH, кип. 2 ч) [211,212]. Существуют два потенциальных пути протекания реакции с образованием, соответственно, продуктов **30a** или **30'a**, аналогично аннелированию тиазольного или триазинового колец к соединениям, содержащим фрагменты имидазол-2-тиона или 1,2,4-триазиан-3-тиона [210–214]. По <sup>1</sup>H ЯМР спектру высушенной аликвоты реакционной массы установлено, что реакция протекает региоселективно, с образованием только одного из двух трициклических соединений **30a** или **30'a**.

Для установления структуры продукта, провели анализ комплекса экспериментальных данных ЯМР. Ключевым сигналом для доказательства структуры является сигнал группы C=O (C(7)=O для **30a** или C(8)=O для **30'a**, схема 33) в <sup>13</sup>C ЯМР спектре. Соотнесение сигналов проводили по литературным данным и спектрам ЯМР {<sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C} HSQC и {<sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C} HMBC (рисунок 14). Установлено, что лактамному карбонилу C(7)=O или C(8)=O соответствует пик 158.1 м.д., так как сигналы групп C=O для соединений **M** и **N** с аналогичными фрагментами расположены в области 157.8–161.5 м.д. [212,215].

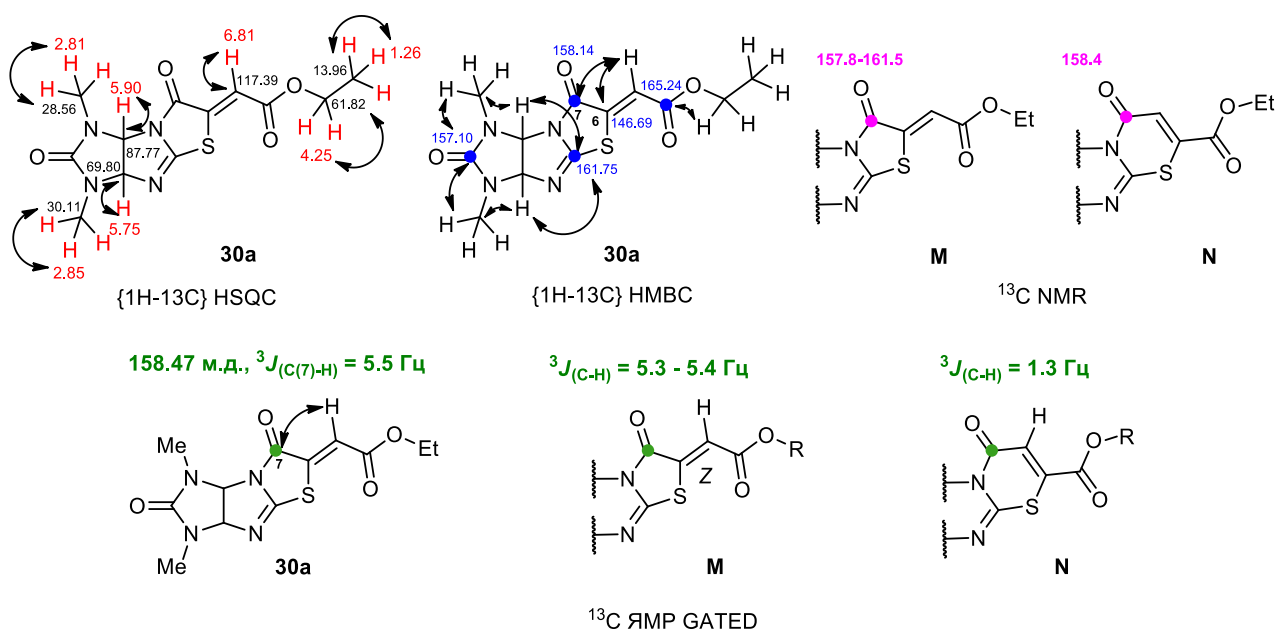


### Схема 33



В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  GATED сигнал лактамного карбонила (158.47 м.д.) проявляется в виде дублета с константой спин-спинового взаимодействия  $\text{C}-\text{H}$   $J = 5.5$  Гц, что характерно для (*Z*)-2-(4-оксотиазолидин-5-илиден)ацетатного фрагмента [207,211,214]. Таким образом, соединение **30a** является первым представителем новой гетероциклической системы 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазола. Выход целевого продукта **30a** составил 43%.

**Рисунок 14.** Ключевые наблюдаемые корреляции в спектрах  $\{1\text{H}-^{13}\text{C}\}$  HSQC и  $\{1\text{H}-^{13}\text{C}\}$  HMBC для соединения **30a**; данные  $^{13}\text{C}$  ЯМР, использованные для определения структуры.

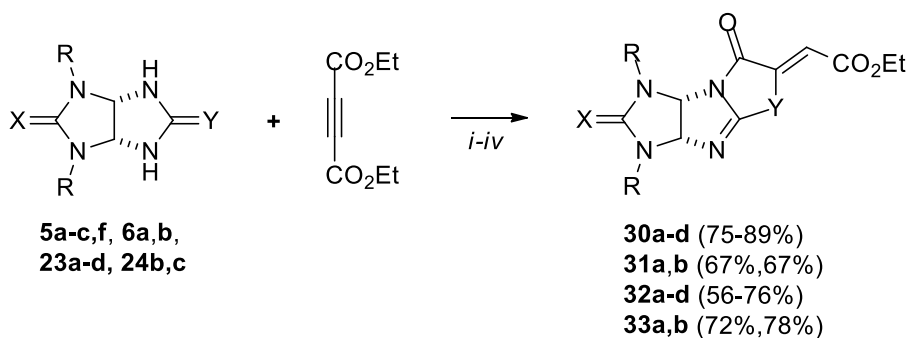


Для увеличения выхода целевого продукта **30a**, понизили температуру реакции до комнатной. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (элюент EtOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:20) по исчезновению пятна исходного семитиогликолурила **5b** ( $R_f = 0.09$ ). Установлено, что реакция завершается в течение 1 ч (схема 34, условия *i*). В результате выход продукта **30a** увеличился до 80%.

Разработанные условия *i* использовали в региоселективных реакциях ДЭАД с семитиогликольурилами **5a,c,d**, тиогликольурилами **6a,b**, семиселеногликольурилами **23a-d** и тиоселеногликольурилами **24b,c** для синтеза новых имидазоимидазотиазолов **30b-d**, **31a,b** и первых представителей еще одной новой гетероциклической системы 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолов **32a-d**, **33a,b** (схема 34).

Полноту превращений контролировали методом ТСХ с использованием того же элюента по исчезновению пятен исходных соединений **5c,f**, **6a,b**, **23a,c,d** и **24b,c** ( $R_f$  0.23 для **5c**, 0.35 для **5f**, 0.29 для **6a**, 0.38 для **6b**, 0.11 для **23a**, 0.23 для **23c**, 0.31 для **23d**, 0.27 для **24b** и 0.38 для **24c**) и с помощью <sup>1</sup>H ЯМР-мониторинга высушенных аликвот реакционной смеси для соединений **5a**, **23b** по исчезновению сигналов протонов СН–СН ( $\delta$ , 5.42 м.д. и 5.40 м.д. соответственно). Установлено, что условия *i* применимы для получения имидазоимидазотиазола **30b** (выход после выделения 89%) и имидазоимидазоселеназолов **32a,b** (выходы 59% и 56% соответственно). Превращение исходных имидазоимидазолов **5a,f**, **6a,b**, **23b,d**, **24b,c** в соответствующие целевые соединения **30c,d**, **31a,b**, **32c,d**, **33a,b** было неполным. Поэтому увеличили продолжительность взаимодействия этих соединений с ДЭАД.

Схема 34



X = O; Y = S; R = Me (**5b**, **30a** (80%)), Et (**5c**, **30b** (89%)), Pr (**5f**, **30c** (81%)), H (**5a**, **30d** (75%));

X = Y = S; R = Me (**6a**, **31a** (67%)), Et (**6b**, **31b** (67%));

X = O; Y = Se; R = Me (**23a**, **32a** (59%)), Et (**23c**, **32b** (56%)), Pr (**23d**, **32c** (76%)), H (**23b**, **32d** (65%));

X = S; Y = Se; R = Me (**24b**, **33a** (72%)), Et (**24c**, **33b** (78%)).

*i*: EtOH, к.т., 1 ч; *ii*: EtOH, к.т., 2 ч; *iii*: EtOH, 50 °C, 2 ч; *iv*: EtOH, кип., 2 ч.

Полное превращение семитиогликольурилы **5f** и селеногликольурилы **23d** в соответствующие трициклы **30c** и **32c** потребовало 2 ч (схема 34, условия (ii), выходы 81% и 76% соответственно). Из-за плохой растворимости семитиогликольурилы **5a**, тиогликольурилов **6a,b**, селеногликольурилы **23b** и тиоселеногликольурилов **24b,c** даже за 12 ч реакции не удалось достичь полной конверсии реагентов. В связи с этим температура реакции повысили до 50 °С, что способствовало полному превращению соединений **5a**, **6a,b** в целевые имидазоимидазотиазолы **30d**, **31a,b** за 2 ч (схема 34, условия (iii), выходы 75%, 67% и 67% соответственно).

Для синтеза имидазоимидазоселеназолов **32d** и **33a,b**, потребовалось дальнейшее повышение температуры, поэтому их получили в исходных модельных условиях. (схема 34, условия (iv), выходы 65-78%).

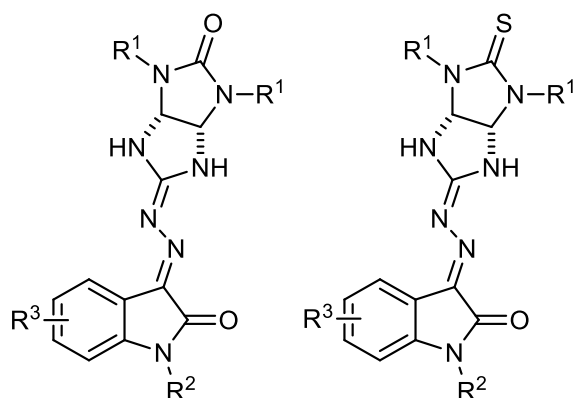
В результате, разработаны региоселективные конденсации ДЭАД с семитиогликольурилами, тиогликольурилами, семиселеногликольурилами и тиоселеногликольурилами и получены первые представители новых трициклических гетеросистем – 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолов (6 примеров, выходы 67-89%) и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолов (6 примеров, выходы 56-78%).

### 3.4 Синтез новых азинов – гибридных молекул, содержащих фрагменты имидазо[4,5-*d*]имидазола и оксиндола

Дальнейшую модификацию имидазо[4,5-*d*]имидазолов другими фармакофорами провели, комбинируя его с фрагментом 1*H*-индол-2,3-диона (изатина). На основе изатинов получены биологически активные соединения, обладающие антибактериальным, противогрибковым и противовирусным действием [216], поэтому введение его фрагмента в молекулу может существенно улучшить фармакологический профиль новых синтезируемых веществ.

Искомой комбинации фрагментов достигли, получив азины **34**, содержащие, с одной стороны, фрагмент гликольурилы или тиогликольурилы и оксиндола, с другой (рисунок 15). Синтетический подход, используемый для этого, заключается в последовательной реакции изотиоурониевых солей **25a,b,d**, **28b,c** с гидратом гидразина на первой стадии и последующей конденсацией полученных гидразоимидазоимидазола **35** с изатинами (схема 35, А).

Рисунок 15. Структура целевых азинов 34.

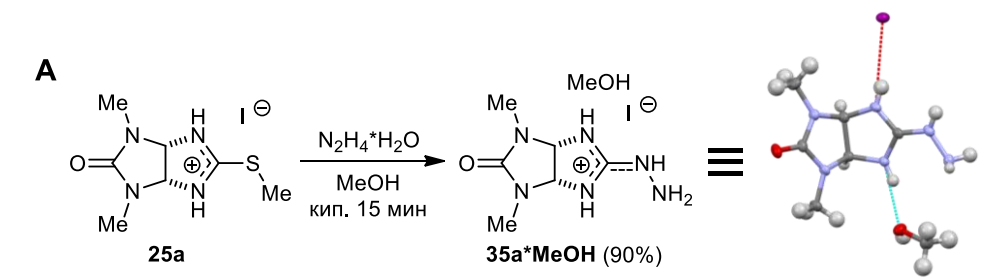


Целевые азины 34

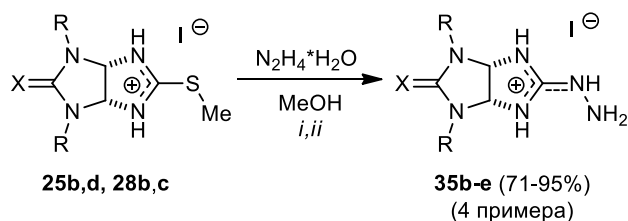
Разработку подхода проводили на примере реакции иодида **25a**. На первой стадии в качестве стартовых использовали условия для синтеза иминогликольурилов (MeOH, кип.) [189]. Время, необходимое для полного протекания реакции определяли по прекращению выделения меркаптана, конец реакции фиксировали с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии. Через 15 мин в реакционной массе, помимо сигналов продукта (с, 5.44 м.д., CH–CH), присутствуют сигналы исходного иодида (с, 5.74 м.д., CH–CH). Соотношение продукта **35a** к исходному соединению **25a** составляет 6:1. Увеличение времени реакции до 60 мин не привело к полному расходу изотиоурониевой соли **25a**. Поэтому увеличили количество  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  до 1.1 экв. и провели реакцию ещё раз, контролируя продолжительность её протекания. Установили, что через 15 мин в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре алиquotы реакционной массы присутствуют только сигналы гидразоимидазоимидазола **35a**. Выход продукта в виде сокристалла с MeOH **35a**·MeOH составил 90%. Структура гидразинила **35a** подтверждена данными PCA. Синтез гидразоимидазоимидазолов **35b-e** осуществляли реакцией солей **25b,d** и **28b,c** и 1.1 экв гидразин гидрата (схема 35, В). Для полной конверсии солей **25b** и **28b,c** в гидразинилы **35b,d,e** потребовалось 60 мин (схема 35, условия *i*). Взаимодействие же иодида **25d** с гидразином полностью завершается за 30 мин (схема 35, условия *ii*). В результате получено 5 примеров неизвестных ранее производных семитио- и дитиогликольурилов с аминогуанидиновым фрагментом **35a-e** с выходами 71–95%.

На следующем этапе синтезировали целевые азины **34a-z** реакцией гидроидидов гидразинилов **35a-e** с изатинами **36a-f** в присутствии KOH (MeOH, KOH 2 экв., кип., схема 36). Продолжительность реакции установили на примере гидразоимидазоимидазола **35a**. Окончание реакции фиксировали по  $^1\text{H}$  ЯМР. Реакция завершается через 15 мин.

### Схема 35



**B**



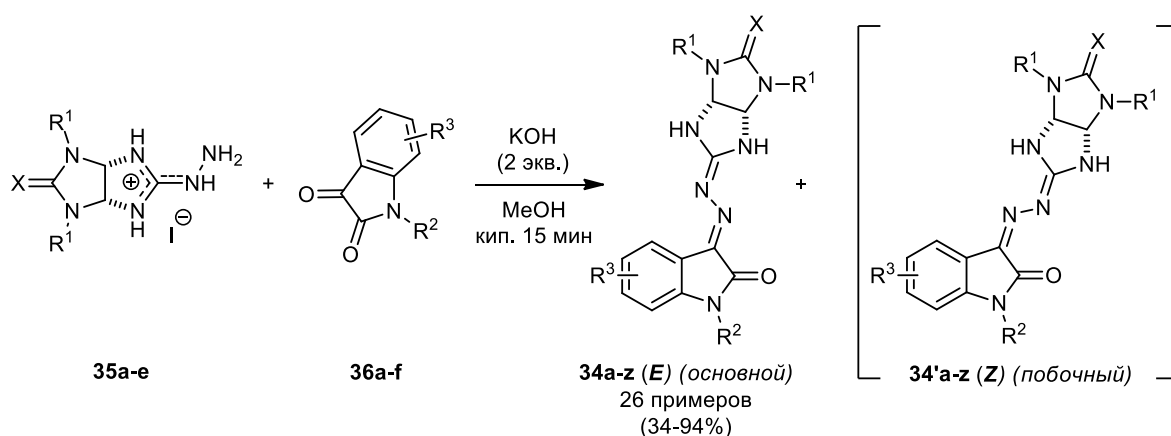
X = O, R = H (**25b, 35b**(71%)), Et (**25d, 35c**(95%));

X = S, R = Me (**28b, 35d**(82%)), Et (**28c, 35e**(78%));

*i*: N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (1.1 экв.), кип. 60 мин;

*ii*: N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (1.1 экв.), кип. 30 мин;

### Схема 36



R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = H (**36a**), Me (**36b**), Bu (**36c**), Am (**36d**); R<sup>3</sup> = 5-Me, R<sup>2</sup> = H (**36e**), Me (**36f**);

X = O, R<sup>1</sup> = H (**35b**), R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, (**34b** (84%), Me (**34c** (90%), Bu (**34d**(34%), Am (**34e**(39%);

R<sup>1</sup> = H, R<sup>3</sup> = 5-Me, R<sup>2</sup> = H, (**34f** (93%);

R<sup>1</sup> = Me (**35a**), R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = H (**34a** (87%)), Me (**34g** (60%)), Bu (**34h** (70%)), Am (**34i** (67%));

R<sup>1</sup> = Me, R<sup>3</sup> = 5-Me, R<sup>2</sup> = H, (**34j** (42%);

R<sup>1</sup> = Et (**35c**), R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = H (**34k** (75%)), Me (**34l** (75%)), Bu (**34m** (56%)), Am (**34n** (68%));

R<sup>1</sup> = Et, R<sup>3</sup> = 5-Me, R<sup>2</sup> = H (**34o** (69%), Am (**34p** (57%);

X = S, R<sup>1</sup> = Me (**35d**), R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = H (**34q** (91%)), Me (**34r** (94%)), Bu (**34s** (69%)), Am (**34t** (67%));

R<sup>1</sup> = Me, R<sup>3</sup> = 5-Me, R<sup>2</sup> = H (**34u** (81%));

R<sup>1</sup> = Et (**35e**), R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = H (**34v** (89%)), Me (**34w** (78%)), Bu (**34x** (63%)), Am (**34y** (78%));

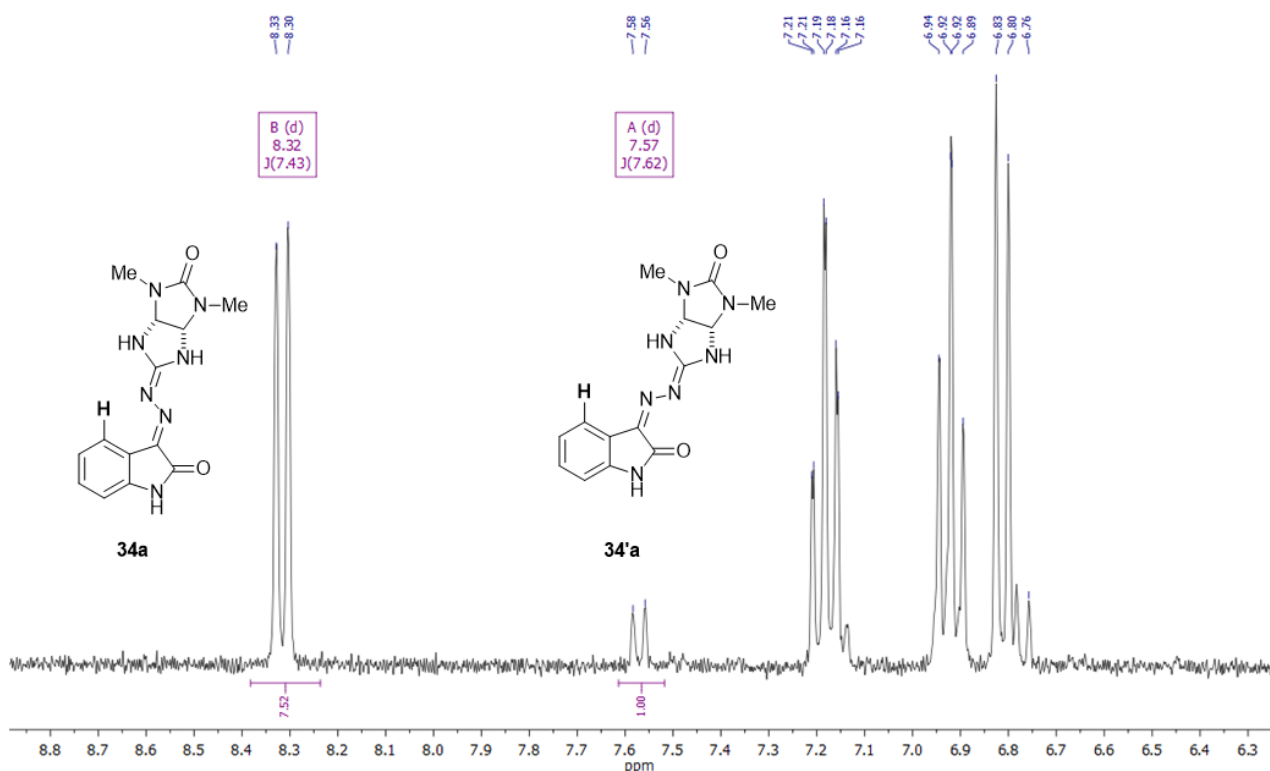
R<sup>1</sup> = Et, R<sup>3</sup> = 5-Me, R<sup>2</sup> = H (**34z** (81%)).

В процессе реакции образуются два изомерных продукта: (*E*)-3-((4,6-диметил-5-оксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-илиден)гидразоно)-1-метилиндолин-2-он **34a** (*E*-изомер) и (*Z*)-3-((4,6-диметил-5-оксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-

илиден)гидразоно)-1-метилиндолин-2-он **34'a** (*Z*-изомер) с преобладанием *E*-изомера (соотношение **34a**:**34'a** 7.5:1). Вещества **34a** и **34'a** хорошо различимы в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР по химическому сдвигу сигнала протона при атоме С(4) ароматического ядра (рисунок 16). Сигнал С(4)Н протона изомера **34a** (д, 8.32 м.д.) имеет слабополюный сдвиг относительно сигнала аналогичного протона в продукте **34'a** (д, 7.75 м.д.). Соединение **34a**, как основной продукт выделено кристаллизацией (выход 87%). Из-за малого выхода, изомеры типа **34'** не выделяли, а только наблюдали в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре смесевых осадков **34+34'**.

Аналогично, реакцией солей гидразинилов **35a-d** с изатинами **36a-f** получен широкий круг (*E*)-3-((5-оксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-илиден)гидразоно)-индолин-2-онов **34b-p** (15 примеров, выходы 34-93%) и (*E*)-3-((5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-илиден)гидразоно)-индолин-2-онов **34q-z** (10 примеров, выходы 63–94%).

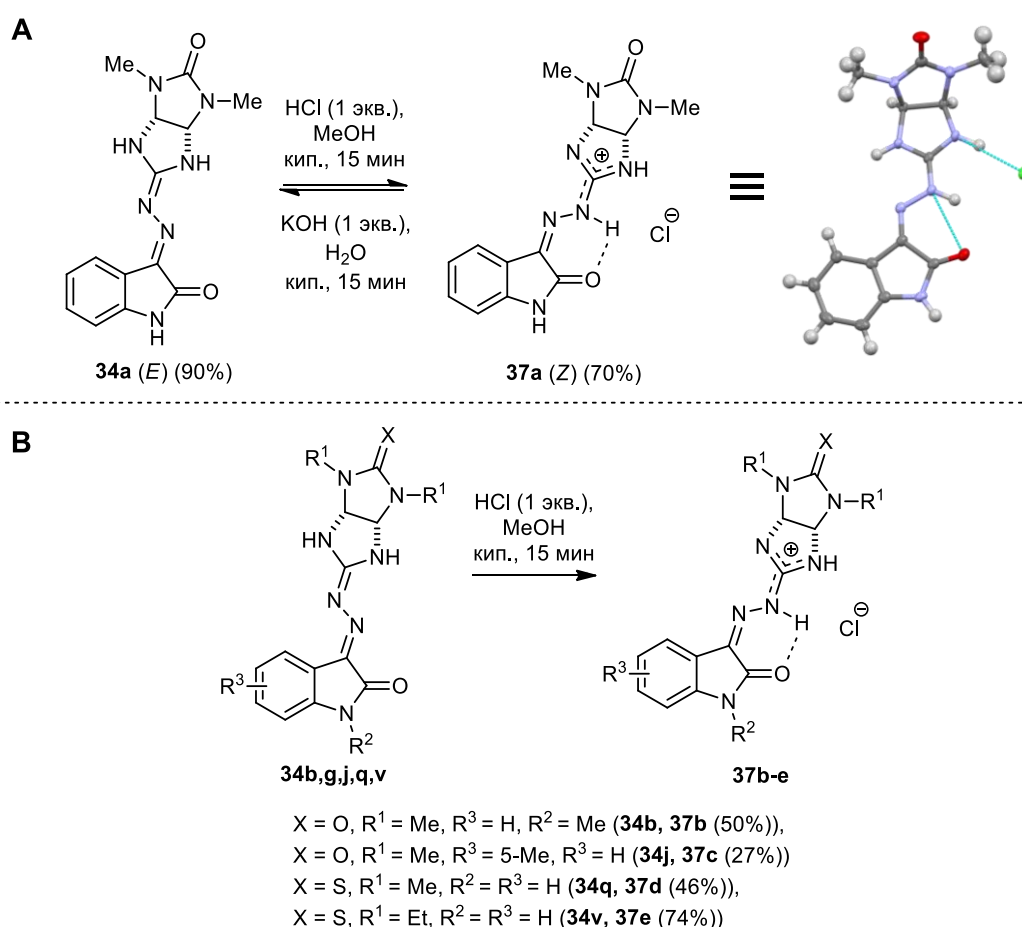
**Рисунок 16.** Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР спектра в ДМСО-*d*<sub>6</sub> осадка смеси продуктов **34a+34'a**.



Известно, что гидразоны способны к *E/Z*-изомеризации (молекулярному переключению) под действием различных внешних стимулов (добавление кислот и оснований, действие УФ и видимого света, температура) [217,218]. Поэтому на следующем этапе изучили изомеризацию азинов **34** под действием кислот и оснований, УФ и видимого света и температуры.

В процессе исследования кислотно-основного молекулярного переключения выяснили, что при кипячении соединения **34a** в метанольном растворе HCl образуется гидрохлорид **37a**, который существует в форме *Z*-изомера, что доказано данными <sup>1</sup>H ЯМР по характерному химическому сдвигу сигнала протона C(4)H и PCA (схема 37, А). *Z*-изомер гидрохлорида стабилен за счёт наличия водородной связи C(2)=O...H-N между карбонилем индолинонового фрагмента и NH азинового мостика. При обработке раствора гидрохлорида **37a** 1 экв. KOH происходит обратное превращение и снова образуется *E*-изомер соединения **34a** (выход 90%). Гидрохлориды **37b-e** получены с выходами 27–74% из свободных оснований **34b,g,j,q,v** (схема 37, В).

Схема 37

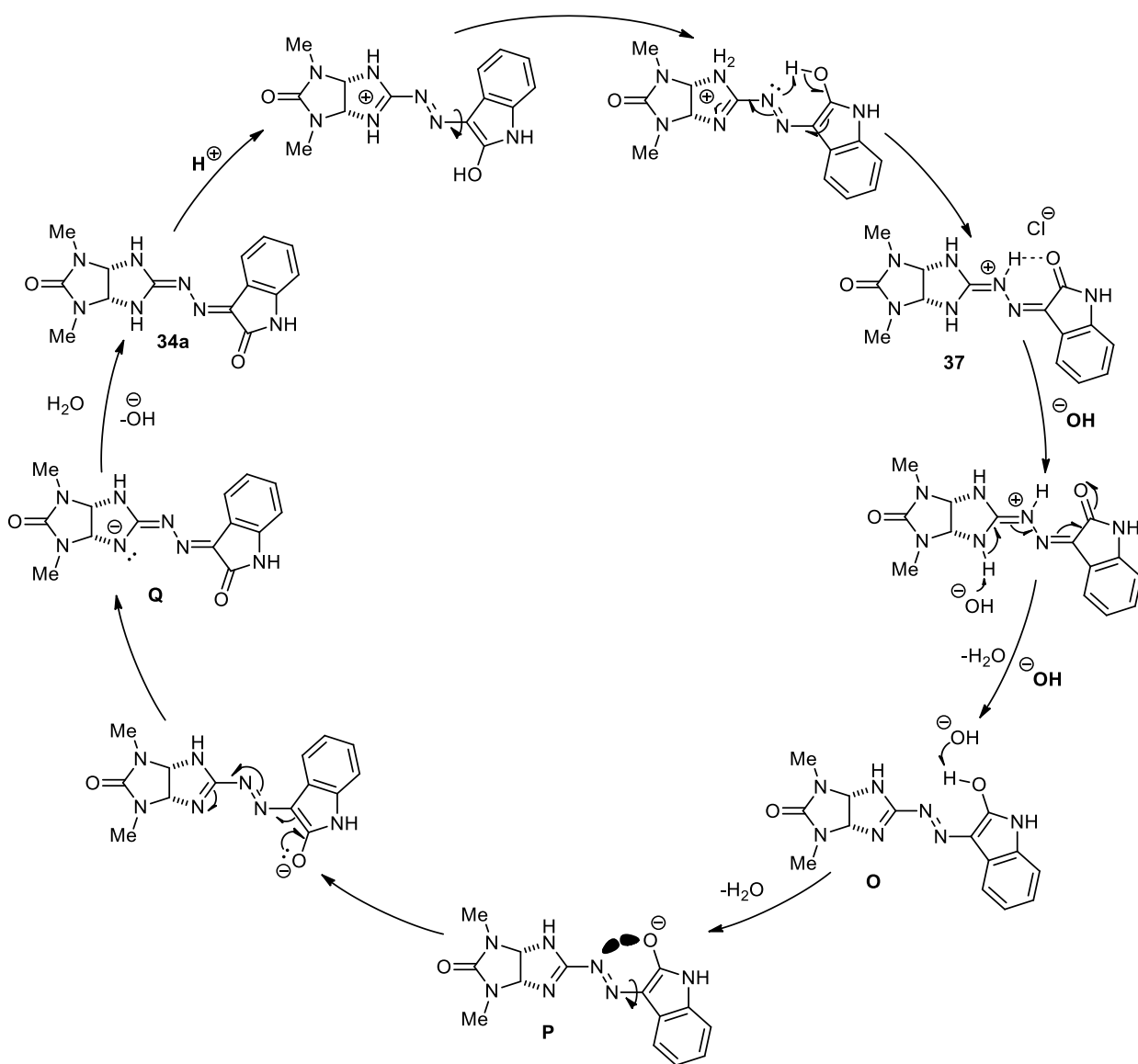


Предположительно, молекулярное переключение происходит по следующему механизму (схема 38). При протонировании свободного основания **34a** по атому кислорода происходит поворот фрагмента оскиндола относительно одинарной C(3)-N=N-связи и формирование водородной связи между атомом азота N=N-связи и водородом гидроксигруппы с получением гидрохлорида **37**. При добавлении основания происходит отрыв протона от фрагмента гликольурила с образованием интермедиата **О**. Дальнейшее

действие щелочи приводит к отрыву протона от гидроксигруппы и повороту фрагмента оскиндола относительно N=N-связи вследствие отталкивания орбиталей атомов азота и кислорода (интермедиат **P**). Образованный в ходе перераспределения электронной плотности аддукт **Q** депротонирует выделившуюся в ходе реакции воду с образованием азина **34a**.

С помощью метода  $^1\text{H}$  ЯМР мониторинга выяснили, что облучение раствора азина **34v** в ДМСО- $d_6$  УФ-лампой (6 Вт, 254 нм) в течение 28 часов приводит к переходу чистого *E*-изомера **34v** в равновесную смесь *E*- и *Z*-изомеров **34v** и **34'v** в соотношении 1:1 (схема 39). Дальнейшее облучение не сдвигает равновесия. Смесь изомеров стабильна в темноте.

Схема 38



В свою очередь, при воздействии солнечного света на смесь изомеров происходит обратный процесс: через 30 дней наблюдаемое соотношение изомеров *E/Z* составило 85:15.



При облучении ампулы с раствором гидрохлорида **37e** (чистый *Z*-изомер), никаких изменений в спектрах не наблюдалось.

Исследовав термически индуцированную изомеризацию азинов и их гидрохлоридов на примере соединений **34v** и **37e** выяснили, что при нагревании выше 100 °С гидрохлориды **37** способны к изомеризации (схема 40). При нагревании раствора соединения **37e** до 130 °С в течение 5 мин, образуется равновесная смесь *E* и *Z* изомеров **37'e** и **37e** в соотношении 1 к 1, дальнейший нагрев к смещению равновесия не приводит. Увеличение температуры до 150 °С приводит к разрушению соединения. Нагревание растворов свободного основания **34v** в аналогичных условиях не инициирует изомеризацию.

Схема 39

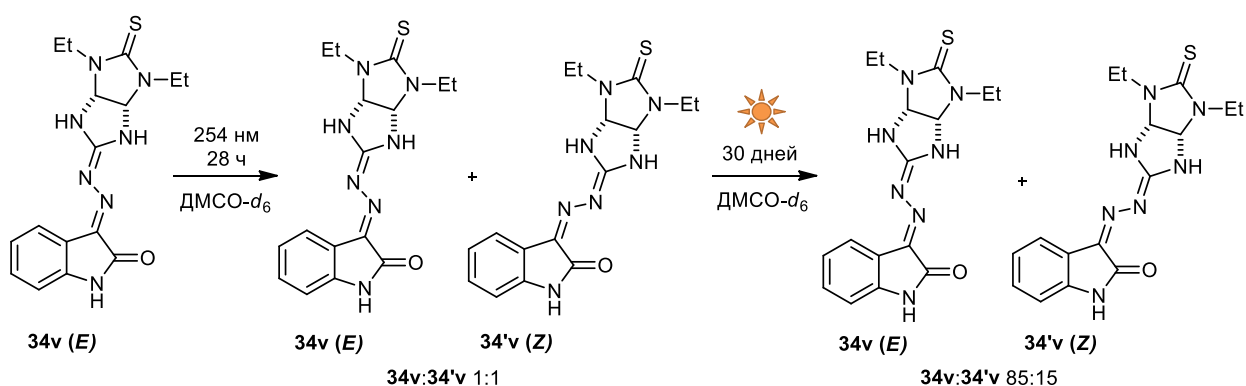
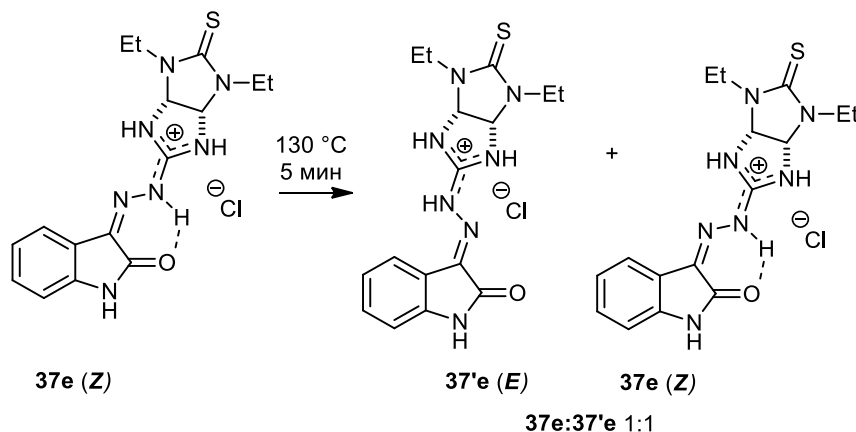


Схема 40



В результате разработан двухстадийный подход к синтезу 3-[(5-оксо(тиоксо)гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-илиден)гидразоно]индолин-2-онов на основе реакции изотиоурониевых солей тиогликольурилов с гидратом гидразина на первой стадии и последующей конденсацией полученных гидразоноимидазоимидазолов с изатинами. Изучена изомеризация целевых азинов под действием кислот и оснований, УФ и видимого света, температуры.

### 3.5 Изучение биологической активности и цитотоксичности полученных соединений

Финальным этапом исследования является оценка противомикробной активности *in vitro*, цитотоксичности *in vitro* и острой токсичности *in vivo* на мышах целевых соединений. Испытания проводились в университете Квинсланда (г. Брисбен, Австралия), ИБХ им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, РХТУ им. Д.И. Менделеева (г. Москва, Россия), Северо-Кавказском зональном научно-исследовательском ветеринарном институте (г. Новочеркасск, Россия) и ИФАВ ФИЦ ПХФ И МХ РАН (г. Черноголовка, Россия).

Изучение противомикробной активности (бактерии *Staphylococcus aureus* (*S.a.*) *Escherichia coli* (*E.c.*), *Klebsiella pneumoniae* (*K.p.*), *Acinetobacter baumannii* (*A.b.*) *Pseudomonas aeruginosa* (*P.a.*) и дрожжи *Candida albicans* (*C.a.*), *Cryptococcus neoformans* var. *Grubii* (*C.n.*)) семиселеногликольурилов **23a-m,o-s** и тиоселеногликольурилов **24b,c** показало, что все соединения проявили активность в отношении дрожжей *C.a.* и *C.n.* Испытания выполнены в университете Квинсланда. Активность оценивали по величине минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл) для каждого из соединений (таблица 6). Соединения **23a-m,o,p,r,s** проявили высокую ингибирующую активность в отношении обоих грибов (МИК 2–0.125 мкг/мл), сравнимую с таковой у широко известных антибиотиков Амфотерицина В (таблица 6, строка 21) и флуконазола (таблица 6, строка 22). 1-Фенетилсемиселеногликольурил **23k** является соединением-лидером (таблица 6, строка 11), показав МИК 0.125 мкг/мл для обоих видов дрожжей. 1,3-Диэтилзамещённый **23c** и 1-замещённые соединения **23d,i,l,p** (таблица 6, строки 4, 9, 12, 15) особенно активно подавляют рост *C.n.* (МИК 0.125 мкг/мл). Семиселеногликольурилы с объёмными фенильным (**23m**) и бензильным (**23s**) заместителями показали высокую активность против грибов *C.a.* (МИК 0.125 мкг/мл, таблица 6, строки 13 и 18, соответственно). Только 1-аллилсемиселеногликольурил **23q** не превосходит по своей эффективности Амфотерицин В (МИК 4 мкг/мл, таблица 6, строка 16).

Для всех протестированных соединений не выявлено цитотоксического эффекта в отношении клеточной линии НЕК-293 и склонности к гемолизу эритроцитов человека даже при самой высокой тестовой концентрации 32 мкг/мл. Таким образом, семиселено- и тиоселеногликольурилы представляют собой новый класс селеноорганических соединений с неизвестной ранее мощной противогрибковой активностью и перспективой использования в качестве дополнения к терапии грибковых заболеваний, основанным на применении амфотерицина В и флуконазола.

**Таблица 6.** Противогрибковая семиселеногликольурилов и **23a-m,o-s** и тиоселеногликольурилов **24b,c** в отношении дрожжей *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans var. Grubii*.

**23, 24**

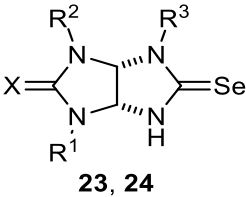
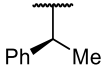
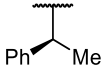
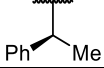
№	Соединение	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Противогрибковая активность (МИК, мкг/мл)		Цитотоксичность	
					<i>C. a.</i> <sup>a</sup>	<i>C. n.</i> <sup>b</sup>	НЕК-293 <sup>c</sup> (CC <sub>50</sub> , мкг/мл)	RBC <sup>d</sup> (HC <sub>10</sub> , мкг/мл)
1	<b>23a</b>	O	Me	Me	0.25	0.25	>32	>32
2	<b>23b</b>	O	H	H	0.25	0.25	>32	>32
3	<b>23c</b>	O	Et	Et	0.25	0.125	>32	>32
4	<b>23d</b>	O	Pr	Pr	0.25	0.25	>32	>32
5	<b>23e</b>	O	Me	Ph	0.25	2	>32	>32
6	<b>23f</b>	O	H	Me	0.25	0.25	>32	>32
7	<b>23g</b>	O	H	Et	0.25	0.25	>32	>32
8	<b>23h</b>	O	H	Pr	0.25	0.25	>32	>32
9	<b>23i</b>	O	H	<i>t</i> -Bu	0.25	0.125	>32	>32
10	<b>23j</b>	O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	0.25	0.25	>32	>32
11	<b>23k</b>	O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	0.125	0.125	>32	>32
12	<b>23l</b>	O	H	PMB	0.25	0.125	>32	>32
13	<b>23m</b>	O	H	Ph	0.125	0.25	>32	>32
14	<b>23o</b>	O	Et	Ph	0.25	0.25	>32	>32
15	<b>23p</b>	O	H	<i>i</i> -Pr	0.25	0.125	>32	>32
16	<b>23q</b>	O	H	All	4	4	>32	>32
17	<b>23r</b>	O	H	Cy	0.25	0.25	>32	>32
18	<b>23s</b>	O	H	Bn	0.125	0.25	>32	>32
19	<b>24b</b>	S	Me	Me	0.25	0.25	>32	>32
20	<b>24c</b>	S	Et	Et	0.25	0.25	>32	>32
21	<b>Амфотерицин В</b>	–	–	–	2	2	–	–
22	<b>Флуконазол</b>	–	–	–	0.125	0.25	–	–

<sup>a</sup> *Candida albicans* (ATCC 90028); <sup>b</sup> *Cryptococcus neoformans var. Grubii* (ATCC 208821);

<sup>c</sup> Клетки эмбриональной почки человека (ATCC CRL-1573); <sup>d</sup> Эритроциты человека

Расширенную серию семиселено- **23a-ad** и тиоселеногликольурилов **24b-d** испытали в ИБХ им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН на активность в отношении плесневого гриба *Aspergillus niger* (*A.n.*) на более полных питательных средах (таблица 7).

**Таблица 7.** Биологическая активность семиселеногликольбурилов и **23a-ad** и тиоселеногликольбурилов **24b-d** против плесневого гриба *Aspergillus niger* (A.n., INA00760).

 <b>23, 24</b>						
№	Соединение	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Противогрибковая активность <i>A.n.</i> (МИК, мкг/мл)
1	<b>23a</b>	O	Me	Me	H	8
2	<b>23b</b>	O	H	H	H	8
3	<b>23c</b>	O	Et	Et	H	4
4	<b>23d</b>	O	Pr	Pr	H	8
5	<b>23e</b>	O	Me	Ph	H	8
6	<b>23f</b>	O	H	Me	H	8
7	<b>23g</b>	O	H	Et	H	8
8	<b>23h</b>	O	H	Pr	H	16
9	<b>23i</b>	O	H	<i>t</i> -Bu	H	64
10	<b>23j</b>	O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H	8–16
11	<b>23k</b>	O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	H	>64
12	<b>23l</b>	O	H	PMB	H	8
13	<b>23m</b>	O	H	Ph	H	8
14	(rac)- <b>23n</b>	O	H		H	16
15	<b>23o</b>	O	Et	Ph	H	16
16	<b>23p</b>	O	H	<i>i</i> -Pr	H	16
17	<b>23q</b>	O	H	All	H	16
18	<b>23r</b>	O	H	Cy	H	32
19	<b>23s</b>	O	H	Bn	H	16
20	<b>23t</b>	O	Et	H	Me	32
21	<b>23u</b>	O	Pr	H	Me	16
22	<b>23v</b>	O	<i>t</i> -Bu	H	Me	16
23	<b>23w</b>	O	Me	Me	Me	8–16
24	<b>23x</b>	O	Et	Et	Me	16
25	<b>23y</b>	O	Pr	Pr	Me	16–32
26	<b>23z</b>	O	Et	Et	Et	32
27	<b>23aa</b>	O	Me	Me	Et	32
28	<b>23ab</b>	O	Pr	Pr	Et	>64
29	(3 <i>aS</i> ,6 <i>aS</i> )-1-(( <i>R</i> )- <b>23ac</b>	O	H		H	32
30	(3 <i>aR</i> ,6 <i>aR</i> )-1-(( <i>S</i> )- <b>23ad</b>	O	H		H	32
31	<b>24b</b>	S	Me	Me	H	16
32	<b>24c</b>	S	Et	Et	H	16
33	<b>24d</b>	S	Me	Et	H	8

Среди испытанных соединений большинство являются перспективными, проявившими ингибирующую активность в концентрации 32 мкг/мл и ниже до 4 мкг/мл. Только 3 соединения **23i,k,ab** показывают МИК 64 мкг/мл и более (таблица 7, строки 9, 11, 28). Соединение **23c**, содержащее Et заместители в 1 и 3 положениях, является лидером среди протестированных селеногликольурилов (МИК 4 мкг/мл, таблица 6, строка 3). 1,3-Дизамещённые селеногликольурилы **23a,b,d,e** проявляют активность при МИК 8 мкг/мл (таблица 7, строки 1,2,4,5, соответственно). 1-Фенил-3-этилселеногликольурил **23o** ингибирует рост гриба *A.n* при МИК 16 мкг/мл (таблица 7, строка 15). 1-Замещённые семиселеногликольурилы **23f,g,l,m** и тиоселеногликольурил **24d** проявили ингибирующую активность при МИК 8 мкг/мл (таблица 7, строки 6, 7, 12, 13, 33 соответственно), соединения **23h,j,n-q,s,x** и **24 b,c** (таблица 7, строки 8, 10, 14–17, 19, 24, 31, 32 соответственно) ингибируют рост гриба при МИК 16 мкг/мл. Среди 1,4-дизамещённых и тризамещённых селеногликольурилов соединения **23u-w** (таблица 7, строки 21–23) являются соединениями-лидерами (МИК 8–16 мкг/мл). Селеногликольурилы **27r,t,y-aa,ac,ad**, в том числе энантимерно чистые **23ac, 23ad** (таблица 7, строки 18, 20, 25–27, 29, 30 соответственно) ингибируют рост грибка при МИК 32 мкг/мл.

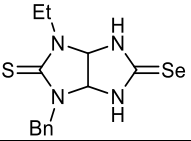
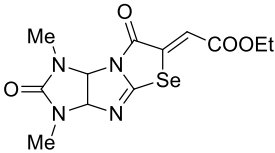
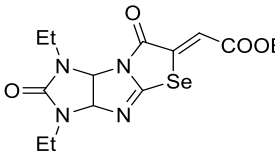
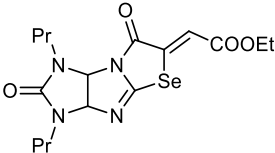
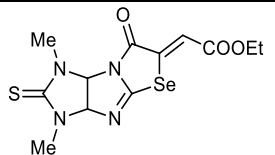
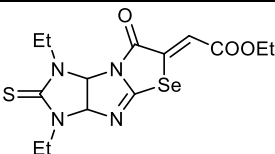
Ростингибирующую активность семиселено- **23w-ab**, тиоселеногликольурилов **24b-e,g,i,j** и имидазоимидазоселеназолов **32a-c, 33a,b** в отношении шести грибов-фитопатогенов (*Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.) – возбудитель белых гнилей, *Fusarium oxysporum* (F.o.), *Fusarium maniforme* (F.m.) – возбудители фузариозов, *Bipolaris sorokiniana* (B.s.), – возбудитель корневых гнилей, *Venturia inaequalis* (V.i.) – возбудитель парши яблонь, *Rhizoctonia solani* (R.s.) – возбудитель ризоктониоза) исследовали в РХТУ им. Д.И. Менделеева, оценивая *in vitro* процент ингибирования роста мицеллия (ИРМ) при концентрации 30 мкг/мл на шести. Перспективность в борьбе с грибами-фитопатогенами показали все испытанные соединения (таблица 8).

Семиселеногликольурилы **23w-ab** и тиоселеногликольурилы **24b-e,g,i,j** полностью ингибируют рост *V.i* и *R.s*. Все испытанные тризамещённые семиселеногликольурилы эффективны против *B.s* и *S.s* (ИРМ 60–100%, таблица 8, строки 1–6), а для соединений **23w,y-ab** выявлена способность подавлять рост грибка *F.m* (ИРМ 86–95%, таблица 8, строки 1, 3–6). Активностью в отношении *B.s* обладают все испытанные тиоселеногликольурилы **24b-e,g,i,j** (ИРМ 59–67%, таблица 8, строки 7–13) и имидазоимидазоселеназолы **32a-c, 33a,b** (ИРМ 44–55%, таблица 8, строки 14–18).

**Таблица 8.** Активность семиселеногликольбурилов **23w-ab**, тиоселеногликольбурилов **24b-e,g,i,j** и имидазоимидазоселеназолов **32a-c, 33a,b**.

№	Соединение	Формула	Ингибирование роста мицелия, %					
			<i>V.i.</i> <sup>a</sup>	<i>R.s.</i> <sup>b</sup>	<i>F.o.</i> <sup>c</sup>	<i>F.m.</i> <sup>d</sup>	<i>B.s.</i> <sup>e</sup>	<i>S.s.</i> <sup>f</sup>
1	<b>23w</b>		100	100	51	87	61	100
2	<b>23x</b>		100	100	43	70	64	87
3	<b>23y</b>		100	100	47	86	60	100
4	<b>23z</b>		100	100	42	89	67	100
5	<b>23aa</b>		100	100	41	87	63	92
6	<b>23ab</b>		100	100	56	95	66	100
7	<b>24b</b>		100	100	43	61	65	47
8	<b>24c</b>		100	100	37	66	67	56
9	<b>24d</b>		100	100	44	71	59	37
10	<b>24e</b>		100	100	42	79	63	38
11	<b>24g</b>		100	100	40	79	65	30
12	<b>24i</b>		100	100	41	83	63	39

Продолжение таблицы 8.

№	Соединение	Формула	Ингибирование роста мицелия, %					
			<i>V.i.</i> <sup>a</sup>	<i>R.s.</i> <sup>b</sup>	<i>F.o.</i> <sup>c</sup>	<i>F.m.</i> <sup>d</sup>	<i>B.s.</i> <sup>e</sup>	<i>S.s.</i> <sup>f</sup>
13	<b>24j</b>		100	100	48	83	63	30
14	<b>32a</b>		34	69	25	33	55	8
15	<b>32b</b>		26	52	29	35	44	9
16	<b>32c</b>		44	69	32	57	55	29
17	<b>33a</b>		51	100	30	35	48	5
18	<b>33b</b>		79	100	42	55	51	13
19	<b>Эталон Триадимефон</b>		41	43	77	87	44	61

<sup>a</sup>*Venturia inaequalis*; <sup>b</sup>*Rhizoctonia solani*; <sup>c</sup>*Fusarium oxysporum*; <sup>d</sup>*Fusarium maniliforme*; <sup>e</sup>*Bipolaris sorokiniana*; <sup>f</sup>*Sclerotinia sclerotiorum*.

В ряду трициклических структур наиболее активными являются имидазоимидазоселеназолы **33a,b**, полностью подавляющие рост *R.s.* (таблица 8, строки 17, 18), а их кислородные аналоги **32a-c** показывают ИРМ 52-69% (таблица 8, строки 15, 16). Имидазоимидазоселеназолы **32c**, **33a,b** активны против грибов *V.i.* (ИРМ 44–79%). Здесь прослеживается чёткая тенденция: соединения **33**, имеющие во 2 положении тиокарбонильную группу более активны, чем структуры **32** с карбонильной группой в том же положении.

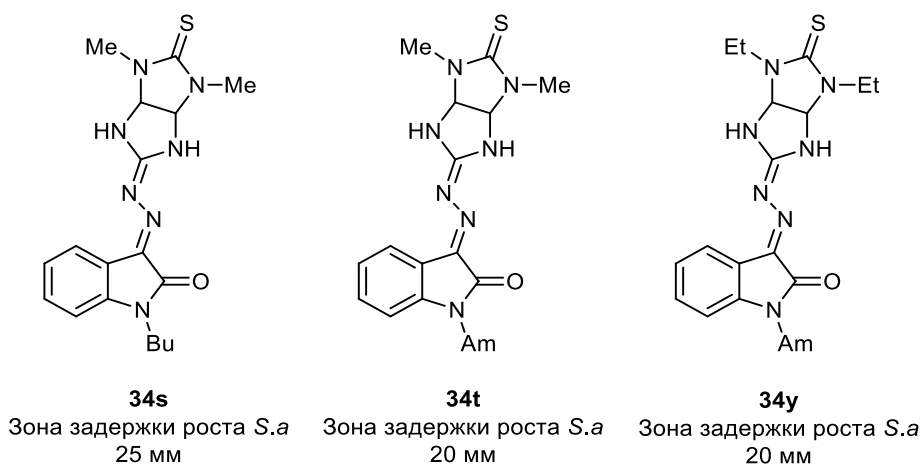
Соединением-лидером является 1,3-дипропил-4-этил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он **23ab** (таблица 8, строка 6), показавший способность эффективно ингибировать рост пяти из шести представленных

грибков-фитопатогенов. К настоящему моменту для тиоселеногликольурилы **24c** определили  $IC_{50}$  (3.3 мкг/мл, гриб *B.s.*).

Изучение острой токсичности для соединений **23z**, **23ab** и **24c** проводили на мышах линии C57Bl/6, разведенных в виварии обособленного подразделения ИФАВ ФИЦ ПХФ И МХ РАН. Оценку острой токсичности соединений и расчет средней летальной дозы ( $LD_{50}$ ) проводили при помощи экспресс-метода Прозоровского В.Б. и соавт. Для установления класса токсичности использовали классификацию К.К. Сидорова. Найдено, что  $LD_{50}$  для тиоселеногликольурилы **24c** составляет 129 мг/кг (4 класс токсичности по Сидорову – малотоксично), а для триалкилзамещённых семиселеногликольурилы **23z,ab** – 56.4 и 47.7 мг/кг (относятся к 3 классу токсичности – умеренно токсичны).

Антибактериальную активность азинов **34a,d,e,h-k,m-o,q,s,t,x,y** изучали в Северо-Кавказском зональном научно-исследовательском ветеринарном институте (г. Новочеркасск, Россия) на плотных питательных средах методом диффузии в агар на культурах *E.c.* (штамм ВКМ В-820) и *S.a.* (штамм ВКМ В-128).

**Рисунок 17.** Антибактериальная активность азинов **34s,t,y**



Активность соединений оценивали по величине зоны задержки роста (ЗР, мм) бактериальной культуры. Соединения **34a,d,e,h-k,m-o,q,s,t,x,y** проявили активность в отношении *S.a* (ЗР 7-25 мм) ниже чем у препарата сравнения ципрофлоксацина (ЗР 28 мм), наиболее перспективными из них являются азины **38s,t,y** (ЗР 25 мм, 20 мм и 20 мм соответственно, рисунок 17). Ни одно из протестированных соединений не ингибирует рост *E.c.*

Таким образом, впервые синтезированные селеновые производные имидазо[4,5-d]имидазола являются новыми классами соединений с противогрибковой активностью и перспективны для применения в медицине и сельском хозяйстве.



## 4 Экспериментальная часть

Все коммерчески доступные реагенты и растворители были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной обработки, если не указано иное.

Спектры ЯМР регистрировались на спектрометрах Bruker AV300, Bruker AM300 ( $^1\text{H}$ , 300.13 МГц;  $^{13}\text{C}$ , 75.47 МГц), Bruker DRX500 ( $^1\text{H}$ , 500.13 МГц;  $^{13}\text{C}$ , 125.76 МГц) и Bruker AV600 ( $^1\text{H}$ , 600.13 МГц;  $^{13}\text{C}$ , 150.90 МГц). В качестве растворителя использовали ДМСО- $d_6$  и  $\text{D}_2\text{O}$ . Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) получены с использованием ионизации распылением в электрическом поле (ESI) на приборе Bruker micrOTOF II. ИК спектры регистрировали на спектрометре Bruker ALPHA в таблетках KBr и на приборе ИнфраЛЮМ ФТ-08 с использованием приставки НПВО. Элементный анализ определяли на анализаторе Perkin-Elmer Series II 2400 CHN Analyzer Hitachi SU8000. Температуры плавления определены на плавильном столике Stuart SMP10. Углы вращения плоскости поляризации света измерены на спектрополяриметре P-2000. Данные рентгеноструктурного анализа были получены на дифрактометрах Bruker Quest D8, Bruker APEXII DUO CCD, Rigaku Synergy S при 100К, Bruker SMART APEX II, Bruker P4 и Bruker APEX II CCD при 120К с использованием Mo K $\alpha$ -излучения (0.71073 Å).

ТСХ проводили на алюминиевых пластинах Merck TLC Silica gel 60 F254. Пластины проявляли в УФ-свете 254 нм. Для колоночной хроматографии использован силикагель Acros 0.06–0.2 мм, 60 Å.

### 4.1 Методики синтеза мочевины и тиомочевины

#### 4.1.1 Синтез 1-замещённых мочевины **1a-g**

Синтез проводили по литературным методикам:

**Метод А, синтез 1-замещённых мочевины **1a-k**** [180]: Реакцию проводят в конической колбе вместимостью 1 л. Соответствующий амин **3a-k** (600 ммоль) растворяют в  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл), затем по каплям добавляют 35%  $\text{HCl}$  (600 ммоль, 53.25 мл). Реакционную массу нагревают до кипения и при постоянном перемешивании порциями добавляют  $\text{KOCN}$  (610 ммоль, 49.40 г). Реакционную массу кипятят 30 мин с дефлегматором, охлаждают до комнатной температуры и упаривают. К твердому остатку добавляют  $\text{EtOH}$  (70 мл), отфильтровывают  $\text{KCl}$ . Полученный спиртовой раствор мочевины упаривают и получают продукты **1a-l** в кристаллическом виде. Выходы **1a** – 70%, **1b** – 90%, **1c** – 89%, **1d** – 87%, **1e** – 92%, **1f** – 75%, **1g** – 74%, **1h** – 88%, **1i** – 84%, **1j** – 79%, **1k** – 67%.

**Синтез 4-уреидобутановой кислоты 1l** [219]: Водный раствор  $\gamma$ -аминомасляной кислоты **3l** (50 ммоль, 5.15 г) нагревают до кипения, затем к кипящему раствору порциями добавляют KOCN (52 ммоль, 4.5 г). После добавления всего количества KOCN реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и обрабатывают эквимолярным количеством 35% водной HCl (4.5 мл) до pH  $\sim$ 1. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на 7 ч. Образовавшийся осадок уреидобутановой кислоты **1l** отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 81%.

**Метод Б, синтез 1-фенилмочевины 1m** [181]: Синтез проводят в стакане на 1 л. К раствору анилина **3m** (100 ммоль, 9.31 мл) в 100 мл 10% раствора уксусной кислоты, при непрерывном перемешивании постепенно добавляют KOCN (100 ммоль, 8.10 г), растворенного в 50 мл теплой воды. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 30 мин. 1-Фенилмочевину **1m** фильтруют и промывают водой.

**Метод В, синтез 1-замещённых мочевины 1n-r** [182]: В коническую колбу емкостью 250 мл загружают раствор мочевины **1s** (200 ммоль, 12.00 г) в 40 мл H<sub>2</sub>O, добавляют соответствующий амин **3n-r** (40 ммоль, 5.20 мл) и 35% HCl (40 ммоль, 3.55 мл). Реакционную массу кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 5 часов и охлаждают до комнатной температуры. Осадок мочевины **1n-r** отфильтровывают, промывают на фильтре водой (50 мл) и сушат на воздухе. Выходы **1n** – 80%, **1o** – 78%, **1p** – 87%, **1q** – 77%, **1r** – 81%.

<sup>1</sup>H ЯМР спектры полученных соединений **1a-r** соответствуют литературным данным [180,220–225].

#### 4.1.2 Синтез 1-алкил-3-фенилзамещённых мочевины 1t,u

Синтез проводили по известной методике [183]. В коническую колбу загружают раствор фенилизотиоцианата (30 ммоль, 3.27 мл) в 30 мл MeCN и при 0–5 °С в течение 30 мин прибавляют 40% водный раствор метиламина **3a** (31 ммоль, 2.67 мл) или 70% водного раствора этиламина **3b** (31 ммоль, 2.49 мл). Реакционную массу перемешивают при этой температуре ещё 12 ч. Выпавший осадок мочевины **1t** или **1u** отфильтровывают и сушат на воздухе. Выходы **1t** – 86%, **1u** – 91%.

### 4.1.3 Синтез 1,3-дипропилмочевины **1v**

Синтез проводили по известной методике [184]. *N*-пропилмочевину **1c** (40 ммоль, 4.08 г), КОН (160 ммоль, 8.96 г), прокаленный  $K_2CO_3$  (8 ммоль, 1.10 г) и ТБАБ (2 ммоль, 560 мг) суспендируют в 80 мл горячего (80 °С) толуола, загружают в коническую колбу на 250 мл и кипятят с обратным холодильником при интенсивном перемешивании 2 ч со свежеперегранным  $PtBr$  (40 ммоль, 3.64 мл). Затем реакционную массу разбавляют водой (200 мл) и экстрагируют дипропилмочевину **1v** хлороформом (2 x 75 мл). Органический слой упаривают. Получившийся осадок мочевины **1v** сушат на воздухе.  $^1H$  ЯМР спектр полученной 1,3-дипропилмочевины **1v** соответствует литературным данным [184].

### 4.1.4 Синтез 1-этилтиомочевины **2a** и 1-изобутилтиомочевины **2b**

Синтез проводили по литературной методике [185]. В трехгорлую круглодонную колбу, оснащённую термометром, обратным холодильником, хлоркальциевой трубкой и барботёром загружают сухой  $MeOH$  (50 мл) и соответствующий изотиоцианат **4b,c** (40 ммоль). Реакционную массу выдерживают при 50 °С, постоянном перемешивании и барботаже аммиака в течение 3 ч. Тиомочевины **2a,b** получают упариванием реакционной массы и очищают перекристаллизацией из  $MeCN$ .  $^1H$  ЯМР спектры полученных 1-этил- и 1-изобутилтиомочевин **2a,b** соответствуют литературным данным [185].

### 4.1.5 Синтез несимметрично 1,3-дизамещённых тиомочевин **2c-k**

Синтез проводили по известной методике [183]. К раствору изотиоцианата **4a,b** (30 ммоль) в 15 мл  $MeCN$  при 0–5 °С добавляют раствор амина **3b-d,i,o,s** (31 ммоль) и в 20 мл  $MeCN$ . Реакционную массу оставляют перемешиваться при комнатной температуре сутки. Тиомочевины **2c-k** в кристаллическом виде получают, упаривая досуха реакционную массу на роторном испарителе. Выходы **2c** – 90%, **2d** – 88%, **2e** – 85%, **2f** – 87%, **2g** – 79%, **2h** – 90%, **2i** – 91%, **2j** – 82%, **2k** – 91%. Физико-химические характеристики тиомочевин **2c-k** соответствуют литературным данным [226–231].

## 4.2 Методики синтеза 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов (ДГИ) **7a,b,d,e** и 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов (ДГИТ) **8c,l,m,o**

Синтез ДГИ **7a,b,d,e** и ДГИТ **8c,l** проводили по известным методикам.

Синтез 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она **7a** [188]: К раствору мочевины **1s** (100 ммоль, 6.07 г) в воде (30 мл) добавляют 40% водный раствор глиоксаля (100 ммоль, 11.50 мл). Водным раствором  $NaOH$  pH реакционной массы доводят до 10. Реакционную массу перемешивают 7.5 ч при температуре 50–55 °С. По окончании реакции раствор ДГИ **7a**

упаривают на роторном испарителе и оставляют кристаллизоваться. Осадок целевого продукта **7a** отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 69%.

**Синтез 4,5-дигидрокси-1,3-диметилимидазолидин-2-она 7b** [188]: К раствору диметилмочевины **1w** (100 ммоль, 8.11 г) в воде (30 мл) добавляют 40% водный раствор глиоксаля (100 ммоль, 11.50 мл). Водным раствором NaOH pH реакционной массы доводят до 11. Реакционную массу перемешивают 5 ч при температуре 55 °С. По окончании реакции раствор ДГИ **7b** упаривают на роторном испарителе. Полученную массу затирают с 100 мл ацетона. Осадок целевого продукта **7b** отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 73%.

**Синтез 4,5-дигидрокси-1-метил-3-фенилимидазолидин-2-она 7d** и **4,5-дигидрокси-1-фенил-3-этилимидазолидин-2-она 7e** [187]: К раствору мочевины **1t** или **1u** (100 ммоль) в воде (40 мл) добавляют 40% водный раствор глиоксаля (100 ммоль, 11.50 мл). Водным раствором NaOH pH реакционной массы доводят до 10. Реакционную массу перемешивают 12 ч при температуре 35 °С. По окончании реакции раствор ДГИ **7d** или **7e** упаривают на роторном испарителе и оставляют кристаллизоваться. Осадок целевого продукта **7d** или **7e** отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход **7d** – 97%, **7e** – 95%.

**Синтез 4,5-дигидрокси-1-метил-3-этилимидазолидин-2-тиона 8c** [187]: К раствору тиомочевины **2c** (30 ммоль, 3.06 г) в 50 мл *i*-PrOH добавляют 30% водный раствор глиоксаля (36 ммоль, 5.76 мл). Реакционную массу выдерживают при температуре 50-55°C и перемешивании в течение 1 ч. По окончании реакции раствор ДГИТ **8c** упаривают на роторном испарителе и оставляют кристаллизоваться при температуре 0 °С. Осадок целевого продукта **8c** отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 82%.

**Синтез 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона 8l** [187]: Суспензию тиомочевины **2n** (100 ммоль, 7.61 г) в 40% водном растворе глиоксаля (100 ммоль, 11.50 мл) нагревают до 45 °С и выдерживают при этой температуре и постоянном перемешивании 30 мин. По окончании реакции раствор ДГИТ **8l** охлаждают до комнатной температуры и оставляют на 18 ч. Осадок образовавшегося ДГИТ **8l** отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 92%.

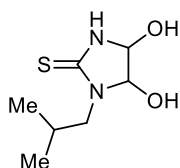
<sup>1</sup>H ЯМР спектры ДГИ **7a,b,d,e** и ДГИТ **8c,l** соответствуют литературным данным [187,188]

**Синтез 4,5-дигидрокси-1-метилимидазолидин-2-тиона 8m** и **4,5-дигидрокси-1-изобутилметилимидазолидин-2-тиона 8o**: Суспензию соответствующей тиомочевины **2o** или **2a** (100 ммоль) в 40% водном растворе глиоксаля (100 ммоль, 11.50 мл) нагревают до 50 °С и выдерживают при этой температуре и постоянном перемешивании 1 ч.

– ДГИТ **8m** получают упариванием реакционной массы досуха на роторном испарителе. Выход 14.52 г (98%), коричневое твердое вещество. <sup>1</sup>H ЯМР спектр ДГИТ **8m** соответствует литературным данным [187].

– ДГИТ **8o** кристаллизуется из реакционной массы при охлаждении до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Дополнительное количество ДГИТ **8o** получают при упаривании фильтрата досуха и затирании с H<sub>2</sub>O.

#### 4,5-Дигидрокси-1-изобутилимидазолидин-2-тион (**8o**)



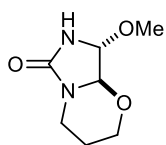
Выход 17.86 г (96%), серый порошок, т. пл. 155 – 156 °С. ИК (КВГ):  $\nu$  3306, 3210, 3064, 2957, 1499, 1424, 1390, 1368, 1303, 1249, 1202, 1156, 1092, 1078, 1052  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.82 (д, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Гц, 3H, СНMe), 0.89 (д, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Гц, 3H, СНMe), 1.96–2.11 (м, 1H, СНMe<sub>2</sub>), 3.04 (дд, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Гц, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.56 (дд, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Гц, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.04 (с, 2H, СН-СН), 5.89 (д, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Гц, 1H, ОН), 6.09 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Гц, 1H, ОН), 8.67 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 20.02, 20.38 (СНMe<sub>2</sub>), 26.32 (СНMe<sub>2</sub>), 49.22 (NCH<sub>2</sub>), 76.75, 81.84 (СН-СН), 180.90 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 191.0856. Вычислено: 191.0849. C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

#### 4.3 Методика синтеза 4,5-диметоксиимидазолидин-2-тиона (ДМИТ) **9**

Синтез проводили по известной методике [192] в конической колбе емкостью 25 мл. К раствору ДГИТ **8l** (5 ммоль, 670 мг) в 4 мл MeOH добавляют каталитическое количество 35% HCl (0.2 ммоль, 16 мкл). Реакционную смесь кипятят 30 мин с обратным холодильником и при постоянном перемешивании, затем охлаждают до комнатной температуры. Осадок ДМИТ **9** отфильтровывают. Выход 84%. <sup>1</sup>H ЯМР спектр полученного ДМИТ **9** совпадает с приведённым в литературе [192].

#### 4.4 Методика синтеза (8*S*\*,8*aS*\*)-8-метокситетрагидро-2*H*-имидазо[5,1-*b*][1,3]оксазин-6(7*H*)-она **10**

Смесь мочевины **1j** (20 ммоль, 0.24 г), тримера дигидрата глиоксаля (7.7 ммоль, 1.61 г) и H<sub>2</sub>O (10 мл) загружают в коническую колбу на 50 мл, нагревают до 50–55 °С, затем доводят pH реакционной смеси до 10 водным раствором NaOH и перемешивают в этих условиях в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляют 20 мл MeOH, NaSCN (45 ммоль, 3.65 г) и 35% водн. HCl (45 ммоль, 4.4 мл). Осадок отфильтровывают и промывают MeOH (5 мл). Фильтрат кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин при перемешивании. Реакционную смесь упаривают досуха, к полученному остатку добавляют ацетон (5 мл). Осадок соединения **10** отфильтровывают и сушат на воздухе.



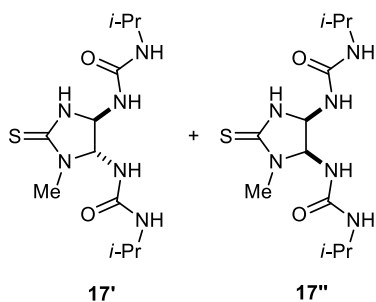
Выход 310 мг (9%), белый порошок, т. пл. 164–166 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3207, 3114, 2920, 1707, 1478, 1434, 1353, 1253, 1080  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.31–1.41 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.44–1.62 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.96–3.10 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.20 (с, 3H, OMe), 3.64–3.77 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.89–3.98 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.44 (с, 1H, CH), 4.79 (с, 1H, CH), 8.02 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 24.62, 37.48, 65.26 ( $\text{CH}_2$ ), 53.38 (OMe), 85.67, 87.58 (CH–CH), 159.03 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  195.0737. Вычислено: 195.0740.  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ .

#### 4.5 Синтез 1-метил-1H-имидазол-2(3H)-тиона 16

Суспензию ДГИТ **8m** (5.5 ммоль, 820 мг) и 1-метилтиомочевины **2o** (5.5 ммоль, 495 мг) в 6 мл  $\text{H}_2\text{O}$  кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 40 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают досуха на роторном испарителе. Продукт **16** выделяют из полученной смолистой массы с использованием колоночной хроматографии (элюент DCM:EtOH 10:1) и перекристаллизовывают из EtOAc. Выход 188 мг (30%), коричневый порошок.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 1-метил-1H-имидазол-2(3H)-тиона **16** соответствует литературным данным [195].

#### 4.6 Методика синтеза 1,1'-((4R\*,5R\*)-1-метил-2-тиоксоимидазолидин-4,5-диил)бис(3-изопропилмочевины) 17' и 1,1'-((4R\*,5S\*)-1-метил-2-тиоксоимидазолидин-4,5-диил)бис(3-изопропилмочевины) 17''

В коническую колбу загружают раствор ДГИТ **8m** (2.5 ммоль, 400 мг) в 15 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 1-изопропилмочевину **1d** (5 ммоль, 612 мг) и 35% водный раствор HCl (0.9 ммоль, 80 мкл). Суспензию выдерживают при 76–80 °С и постоянном перемешивании в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 50 мл  $\text{CHCl}_3$ . Смесь диастереомеров **17'** и **17''** (соотношение 2:1) выделяют колоночной хроматогией (элюент  $\text{CHCl}_3$ – $\text{Et}_2\text{O}$ –MeOH, 1:1:0.25).



Выход 79 мг (10%), белый порошок, т. пл. 170–174 °С,  $R_f = 0.67$  ( $\text{CHCl}_3$ – $\text{Et}_2\text{O}$ –MeOH 1:1:0.25). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): изомер **17'**: 0.90–1.12 (м, 12H,  $2\text{CH}(\text{Me})_2$ ), 2.95 (с, 3H, NMe), 3.57–3.90 (м, 2H,  $2\text{CH}(\text{Me})_2$ ), 5.00–5.25 (м, 2H, CH–CH), 6.67 (д,  $^3J = 9.0$  Гц, 1H, NH); 6.72–6.90 (м, 1H, NH); изомер **17''**: 0.90–1.12 (м, 12H,  $2\text{CH}(\text{Me})_2$ ), 2.87 (с, 3H, NMe), 3.57–3.90 (м, 2H,  $2\text{CH}(\text{Me})_2$ ), 5.45 (т,  $^3J = 8.7$  Гц, 1H, CH), 5.84 (т,  $^3J = 7.8$  Гц, 1H, CH), 6.16 (д,  $^3J = 9.3$ , 1H, NH), 6.31 (д,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,

DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 23.04, 23.12 (CH(Me)<sub>2</sub>, изомеры **17'** и **17''**), 30.24 (NMe, изомеры **17'** и **17''**), 40.91, 41.05 (CH(Me)<sub>2</sub>, изомеры **17'** и **17''**), 61.92, 82.06 (CH–CH, изомер **17'**), 65.65, 72.73 (CH–CH, изомер **17''**), 155.91, 156.18, 156.33 (C=O, изомеры **17'** и **17''**), 180.84 (C=S, изомер **17''**); 181.36 (C=S, изомер **17'**). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 317.1766. Вычислено: 317.1760. C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S.

#### 4.7 Методики синтеза семитиогликольурилов и тиогликольурилов

##### 4.7.1 Синтез 1,3-дизамещённых семитиогликольурилов **5a-f** и тиогликольурилов **6a-k**

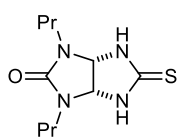
**Метод А, синтез семитиогликольурилов **5a,b,d,e** и тиогликольурила **6c**** [187]: К раствору KSCN (64 ммоль, 6.4 г) в 20 мл MeOH добавляют 35% HCl (64 ммоль, 6.4 мл), осадок KCl отфильтровывают. К фильтрату добавляют ДГИ **7a,b,d,e** или ДГИТ **8c** (30 ммоль), растворенный в 40 мл MeOH, реакционную массу кипятят 30 мин с обратным холодильником и при постоянном перемешивании, затем охлаждают до комнатной температуры. Осадки целевых семитиогликольурилы **5a,b,d,e** и тиогликольурила **6c** отфильтровывают и промывают на фильтре 5 мл холодного MeOH. Выходы **5a** – 68%, **5b** – 78%, **5d** – 42%, **5e** – 57%, **6c** – 81%.

**Метод Б, синтез семитиогликольурила **5b** и тиогликольурилов **6a,b**** [187]: В коническую колбу на 100 мл загружают раствор диэтилмочевины **1x** или соответствующей тиомочевины **2l,m** (18 ммоль) в 20 мл H<sub>2</sub>O, добавляют 30% водный глиоксаль (21 ммоль, 3.36 мл) и выдерживают реакционную смесь при перемешивании и температуре 50–55 °С в течение 5 ч (для **1x**) или 65 °С в течение 1 ч (для **2l,m**). Реакционную массу упаривают на роторном испарителе и остаток растворяют в метаноле (30 мл), прибавляют KSCN (36 ммоль, 3.55 г) и 35% HCl (3.55 мл). Выпавший осадок KCl отфильтровывают, а фильтрат кипятят с обратным холодильником и при перемешивании в течение 30 мин. После охлаждения реакционную массу оставляют при комнатной температуре на 8 ч. Образовавшийся осадок семитиотиогликольурила **5c** и тиогликольурилов **6a,b** отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход **5c** – 67%, **6a** – 89%, **6b** – 78%.

<sup>1</sup>H ЯМР спектры продуктов **5a-e**, **6a-c** совпадают с приведёнными в литературе [187].

**Синтез 1,3-дипропил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она (**5f**):** Смесь 1,3-дипропилмочевины **1v** (18 ммоль, 2.54 г) и тримера дигидрата глиоксаля (6 ммоль, 1.26 г) кипятят в 20 мл *i*-PrOH в течение 72 часов. Затем реакционную массу упаривают. Полученную смолистую массу растворяют в 30 мл MeOH, добавляют KSCN (36 ммоль, 3.53 г,) и 35% HCl (36 ммоль, 3.53 мл). Выпавший осадок KCl отфильтровывают, а фильтрат кипятят в течение 30 мин. После охлаждения реакционную массу оставляют на 1–2 дня при

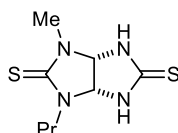
комнатной температуре. Образовавшийся осадок семигликольурилы **5f** отфильтровывают и сушат на воздухе.



Выход 2.62 г (60%), белый порошок, т. пл. 257–258 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3438, 3179, 2967, 2931, 2899, 2878, 1669, 1528, 1499, 1322, 1246, 1183, 1084  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.79 (т,  $^3J = 7.4$  Гц, 6H, Me), 1.35–1.57 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 2.91 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.09–3.23 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.41 (с, 2H,  $\text{CH-CH}$ ), 9.24 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.14 (Me), 20.45 ( $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 42.58 ( $\text{NCH}_2$ ), 69.67 ( $\text{CH-CH}$ ), 157.21 ( $\text{C=O}$ ), 183.02 ( $\text{C=S}$ ). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  265.1096. Вычислено: 265.1094.  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ .

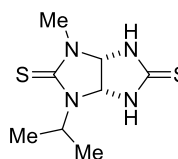
**Синтез тиогликольурилов 6d-k:** Смесь соответствующей тиомочевины **2d-k** (30 ммоль) и тримера дигидрата глиоксаля (10 ммоль, 2.10 г) в 50 мл водно-изопропанольной смеси (1:9) нагревают до 65 °С и перемешивают при этой температуре в течение 1 ч. Реакционную массу упаривают. Полученную смолистую массу ДГИТ **8d-k** растворяют в 50 мл MeOH. KSCN (60 ммоль, 5.34 г) растворяют в метаноле (15 мл) и добавляют 35% HCl (60 ммоль, 5.33 мл). Выпавший осадок KCl отфильтровывают, а фильтрат добавляют к раствору ДГИТ и кипятят смесь с обратным холодильником в течение 30 мин при интенсивном перемешивании. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и оставляют на 12 ч. Образовавшийся осадок соответствующего тиогликольурилы **6d-k** отфильтровывают, промывают на фильтре 5 мл MeOH и сушат на воздухе.

#### 1-Метил-3-пропилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дитион (6d)



Выход 3.25 г (47%), светло-розовый порошок, т. пл. 233–235 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.84 (т,  $^3J = 7.4$  Гц, 3H, Me), 1.49–1.66 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 3.02 (с, 3H, NMe), 3.17–3.33 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.62–3.72 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.61 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.70 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 9.51 (с, 1H, NH), 9.56 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.03 (Me), 19.77 ( $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 31.72 (NMe), 46.14 ( $\text{NCH}_2$ ), 72.95, 74.52 ( $\text{CH-CH}$ ), 180.17, 182.61 ( $\text{C=S}$ ). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  231.0742. Вычислено: 231.0733.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}_2$ .

#### 1-Изопропил-3-метилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дитион (6e)

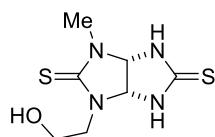


Выход 4.01 г (58%), бежевый порошок, т. пл. 250–253 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.20 (д,  $^3J = 6.2$  Гц, 3H,  $\text{CH}(\text{Me})_2$ ), 1.22 (д,  $^3J = 6.2$  Гц, 3H,  $\text{CH}(\text{Me})_2$ ), 3.01 (с, 3H, NMe), 4.51–4.60 (м, 1H,  $\text{CH}(\text{Me})_2$ ), 5.55 (дд,  $^3J = 1.2$  Гц,  $^3J = 8.7$  Гц, 1H, CH), 5.75 (дд,  $^3J = 1.7$  Гц,  $^3J = 8.7$  Гц, 1H, CH), 9.41 (с, 1H, NH), 9.60 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 18.47, 20.88



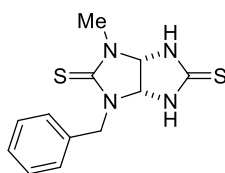
(CH(Me)<sub>2</sub>), 31.48 (NMe), 47.61 (CH(Me)<sub>2</sub>), 70.93, 74.88 (CH–CH), 179.70, 182.89 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 231.0732. Вычислено: 231.0733. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>.

**1-(2-Гидроксиэтил)-3-метилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дитион (6f)**



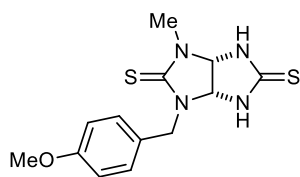
Выход 6.61 г (95 %), коричневый порошок, т. пл. 210–212 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.02 (с, 3H, NMe), 3.41–3.49 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.55–3.62 (м, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.76–3.88 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.70–5.20 (уш.с, 1H, OH), 5.62 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Гц, 1H, CH), 5.78 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Гц, 1H, CH), 9.43 (с, 1H, NH), 9.58 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 31.74 (NMe), 46.89 (NCH<sub>2</sub>), 58.26 (CH<sub>2</sub>O), 73.99, 74.59 (CH–CH), 180.24, 182.58 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 233.0524. Вычислено: 233.0525. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>.

**1-Бензил-3-метилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дитион (6g)**



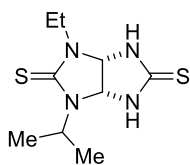
Выход 3.51 г (38%), темно-серый порошок, т. пл. 225–230 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.08 (с, 3H, NMe), 4.29 (д, <sup>2</sup>*J* = 15.4 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.31 (д, <sup>2</sup>*J* = 15.4 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.43 (дд, <sup>3</sup>*J* = 1.3 Гц, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Гц, 1H, CH), 5.63 (дд, <sup>3</sup>*J* = 1.4 Гц, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Гц, 1H, CH), 7.25–7.41 (м, 5H, Ph), 9.59 (с, 1H, NH), 9.65 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 32.04 (NMe), 47.10 (CH<sub>2</sub>), 72.12, 74.57 (CH–CH), 127.46, 127.86, 128.47, 136.27 (Ph), 180.31, 182.71 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 279.0730. Вычислено: 279.0693. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>.

**1-Метил-3-(4-метоксибензил)тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дитион (6h)**



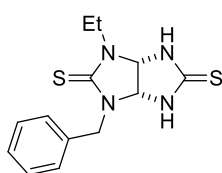
Выход 7.58 г (82%), коричневый порошок, т. пл. 240–243 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.06 (с, 3H, NMe), 3.75 (с, 3H, OMe), 4.18 (д, <sup>2</sup>*J* = 15.0 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.27 (д, <sup>2</sup>*J* = 14.9 Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.38 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Гц, 1H, CH), 5.59 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Гц, 1H, CH), 6.92 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Гц, 2H, CH(Ar)), 7.31 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Гц, 2H, CH(Ar)), 9.59 (с, 1H, NH), 9.69 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 31.96 (NMe), 46.48 (CH<sub>2</sub>), 55.06 (OMe), 71.89, 74.50 (CH–CH), 113.88, 128.08, 129.43, 158.74 (Ar), 180.09, 182.71 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 309.0833. Вычислено: 309.0838. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>.

### 1-Изопропил-3-этилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дитион (6i)



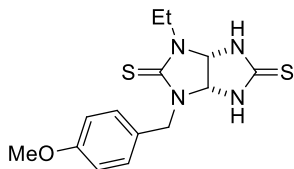
Выход 5.78 г (79%), белый порошок, т. пл. 303–305 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.10 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 1.20 (д,  $^3J = 7.0$  Гц, 3H,  $\text{CHMe}_2$ ), 1.22 (д,  $^3J = 7.0$  Гц, 3H,  $\text{CHMe}_2$ ), 3.34–3.40 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.75–3.82 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.55–4.60 (м, 1H,  $\text{CHMe}_2$ ), 5.67 (д,  $^3J = 8.8$  Гц, 1H, CH), 5.75 (д,  $^3J = 9.0$  Гц, 1H, CH), 9.41 (с, 1H, NH), 9.56 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.98 ( $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 18.44, 20.91 ( $\text{CHMe}_2$ ), 38.98 ( $\text{CH}_2$ ), 47.40 ( $\text{CHMe}_2$ ), 71.04, 73.00 (CH–CH), 179.09, 182.90 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  245.0887. Вычислено: 245.0889.  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}_2$ .

### 1-Бензил-3-этилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дитион (6j)



Выход 7.18 г (82%), светло-коричневый порошок, т. пл. 257–260 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.15 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 3.45–3.49 (м, 1H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 3.76–3.84 (м, 1H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 4.27 (д,  $^2J = 15.3$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.31 (д,  $^2J = 15.3$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.41 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 5.72 (д,  $^3J = 8.7$  Гц, 1H, CH), 7.28–7.39 (м, 5H, Ph), 9.57 (с, 1H, NH), 9.68 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.11 ( $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 39.72 ( $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 46.86 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.27, 72.85 (CH–CH), 127.36, 127.62, 127.82, 128.40, 136.27 (Ph), 179.81, 182.74 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  293.0896. Вычислено: 293.0889.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}_2$ .

### 1-(4-Метоксибензил)-3-этилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дитион (6k)



Выход 7.34 г (76%), коричневый порошок, т. пл. 198–200 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.14 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 3.37–3.46 (м, 1H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 3.75 (с, 3H, OMe), 3.78–3.85 (м, 1H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 4.17 (д,  $^2J = 15.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.28 (д,  $^2J = 15.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.37 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 5.69 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 6.92 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 2H, CH(Ar)), 7.32 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 2H, CH(Ar)), 9.55 (с, 1H, NH), 9.69 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.17 ( $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 39.68 ( $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 48.56 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 55.06 (OMe), 72.03, 72.81 (CH–CH), 113.90, 129.44 (CH(Ar)), 128.09 (Ar), 158.74 (C(OMe)), 179.59, 182.76 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  323.0998. Вычислено: 323.0995.  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}_2$ .

#### 4.7.2 Методики синтеза 1-замещённых семитиогликольурилов 5g-v, y', y'', z, aa

**Метод А, синтез семитиогликольурилов 5g-p, r-v:** Реакцию проводят в конической колбе на 25 мл, оснащённой дефлегматором. ДГИТ **81** (3 ммоль, 400 мг) и соответствующую мочевины **1a-d, f-m, o, y, z** (2.5 ммоль) суспендируют в воде (10 мл), добавляют 35% HCl (80 мкл), нагревают реакционную массу до 76–80 °С и выдерживают 30 мин при

перемешивании. На следующий день образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат на воздухе (для **5g-n,q,s-v**). Продукты **5o,p,r** очищают перекристаллизацией из EtOH.

**Метод Б, синтез семитиогликольурилов 5g-m,s,u:** Смесь соответствующей 1-алкилмочевины **1a-d,f,h,i,k,l** (20 ммоль), тримера дигидрата глиоксаля (7.7 ммоль, 1.61 г) и H<sub>2</sub>O (10 мл) загружают в коническую колбу на 100 мл и нагревают до 50–55 °С. К реакционной массе по каплям прибавляют водный раствор NaOH до pH 10. Затем реакционную массу выдерживают при перемешивании 3 ч. Далее добавляют 20 мл MeOH, NaSCN (45 ммоль, 3.65 г) и 35% HCl (4.4 мл). Полученный осадок отфильтровывают и промывают 5 мл MeOH. Фильтрат кипятят 30 мин с обратным холодильником с постоянным перемешиванием и затем охлаждают реакционную массу до комнатной температуры.

– Осадок продукта **5s** отфильтровывают на следующий день, промывают MeOH и сушат на воздухе.

– Очистку продуктов **5g,h,j-m** производят следующим образом: реакционную массу упаривают досуха, после чего при перемешивании добавляют 10 мл хлороформа. Осадки отфильтровывают и промывают 5 мл воды.

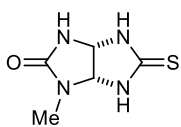
– Реакционную массу продукта **5u** упаривают досуха и растворяют в смеси 10 мл воды и 15 мл хлороформа. Органический слой отделяют и упаривают досуха. Затем добавляют 5 мл MeOH, осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

**Синтез семитиогликольурилов 5n-q:** Смесь соответствующей 1-алкилмочевины **1n,o,y,z** (20 ммоль) и тримера дигидрата глиоксаля (7.7 ммоль, 1.61 г) кипятят с обратным холодильником в *i*-PrOH (10 мл) в течение 5 часов. Далее добавляют 20 мл MeOH, NaSCN (45 ммоль, 3.65 г) и 35% HCl (4.4 мл). Полученный осадок отфильтровывают и промывают 5 мл MeOH. Фильтрат кипятят 30 мин с обратным холодильником и постоянным перемешиванием, а затем охлаждают реакционную массу до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

**Синтез семитиогликольурилов 5y',y'',z,aa:** Смесь соответствующей 1-(1-фенилэтил)мочевины **1p-r** (36.5 ммоль, 6.0 г), тример дигидрат глиоксаля (14.6 ммоль, 3.08 г) кипятят с обратным холодильником в водно-изопропанольной смеси (1:9) в течение 1 ч, растворитель упаривают. Образовавшееся масло растворяют в метаноле (30 мл) и к раствору прибавляют KSCN (73 ммоль, 7.10 г) и 35% HCl (7.10 мл). Выпавший осадок KCl отфильтровывают, фильтрат при перемешивании кипятят с обратным холодильником в

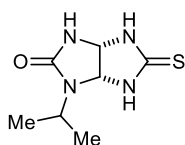
течение 30 минут, охлаждают до комнатной температуры и оставляют на 48 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают. Семитиогликольурилы **5y',z,aa** выделяются в первом осадке. Семитиогликольурил **5y''** выделяют из последующих осадков дробной кристаллизацией.

### 1-Метил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (**5g**)



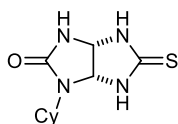
Выход: 220 мг (51%, метод А), бежевый порошок; 1.07 г (31%, метод Б), коричневые кристаллы. Физико-химические характеристики продукта **5g** соответствуют литературным данным [189].

### 1-Изопропил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (**5h**)



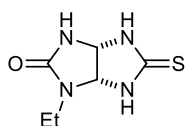
Выход: 250 мг (50%, метод А), бежевый порошок; 2.08 г (52%, метод Б), коричневые кристаллы. Физико-химические характеристики продукта **5h** соответствуют литературным данным [190].

### 5-Тиоксо-1-циклогексил гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (**5i**)



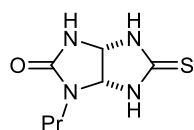
Выход: 390 мг (65%, метод А), бежевый порошок; 450 мг (9%, метод Б) Физико-химические характеристики продукта **5h** соответствуют литературным данным [187].

### 1-Этил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (**5j**)



Выход: 240 мг (52%, метод А), бежевый порошок; 2.15 г (58%, метод Б), коричневые кристаллы, т. пл. 256–258 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3348, 3185, 2980, 2877, 1680, 1527, 1489, 1341, 1309, 1251, 1099  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.02 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 3H, Me), 3.01 (дк,  $^3J = 7.1$  Гц,  $^2J = 14.2$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.26 (дк,  $^3J = 7.2$  Гц,  $^2J = 14.4$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.37 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.46 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 7.49 (с, 1H, NH), 9.02 (с, 1H, NH), 9.15 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 12.83 (Me), 35.09 (CH<sub>2</sub>), 66.31, 71.1 (CH–CH), 158.46 (C=O), 182.74 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 209.0464. Вычислено: 209.0468. C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS.

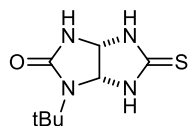
### 1-Пропил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (**5k**)



Выход: 100 мг (20%, метод А); 2.20 г (55%, метод Б), бежевый порошок, т. пл. 243–245 °С. ИК (KBr):  $\nu$  2967, 2932, 2879, 1682, 1531, 1492, 1250, 1206, 1100  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.61 (т,  $^3J = 7.3$  Гц, 3H, Me), 1.37–1.57 (м, 2H, CH<sub>2</sub>Me), 2.91–3.00 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.08–3.33 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.38 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.44 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 7.45 (с, 1H, NH), 8.98 (с, 1H, NH),

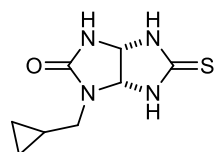
9.11 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.07 (Me), 20.31 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Me}$ ), 41.91 (NCH $_2$ ), 66.27, 71.45 (CH–CH), 158.66 (C=O), 182.71 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na] $^+$  223.0627. Вычислено: 223.0624.  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$ .

### 1-трет-Бутил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (5l)



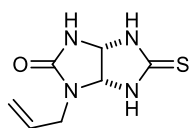
Выход: 330 мг (61%, метод А), фиолетовый порошок; 2.61 г (50%, метод В), бежевый порошок, т. пл. 278–280 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3182, 2974, 2900, 1687, 1535, 1487, 1254, 1214, 1158  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.32 (с, 9H, Me), 5.25 (д,  $^3J = 8.3$  Гц, 1H, CH), 5.65 (д,  $^3J = 8.3$  Гц, 1H, CH), 7.33 (с, 1H, NH), 8.99 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.10 (Me), 53.52 ( $\underline{\text{C}}\text{Me}_3$ ), 66.63, 72.75 (CH–CH), 159.83 (C=O), 184.09 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H] $^+$  215.0962. Вычислено: 215.0961.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ .

### 5-Тиоксо-1-(циклопропилметил)гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (5m)



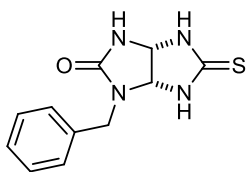
Выход: 240 мг (45%, метод А); 2.25 г (53%, метод В), бежевый порошок, т. пл. 249–250 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3346, 3171, 3007, 2872, 1680, 1524, 1486, 1334, 1520, 1199, 1097, 1060, 1020  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.08–0.14 (м, 1H, CH $_2$ ), 0.28–0.50 (м, 3H, CH $_2$ ), 0.83–0.96 (м, 1H, CH), 2.68 (дд,  $^3J = 7.7$  Гц,  $^2J = 14.3$  Гц, 1H, NCH $_2$ ), 3.22 (дд,  $^3J = 7.2$  Гц,  $^2J = 13.6$  Гц, 1H, NCH $_2$ ), 5.41 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.58 (д,  $^3J = 8.3$  Гц, 1H, CH), 7.51 (с, 1H, NH), 9.01 (с, 1H, NH), 9.15 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.29, 3.96 (CH $_2$ ), 9.31 (CH), 44.62 (NCH $_2$ ), 66.37, 71.39 (CH–CH), 158.57 (C=O), 182.79 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H] $^+$  213.0807. Вычислено: 213.0810.  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$ .

### 1-Аллил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (5n)



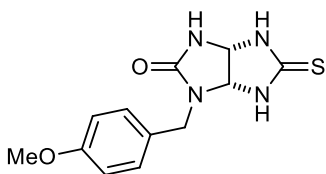
Выход: 200 мг (40%, метод А), бежевый порошок; 2.45 г (62%, метод В), белый порошок, т. пл. 245–247 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3200, 2879, 1719, 1529, 1490, 1340, 1294, 1245, 1201, 1115, 1049  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.49 (дд,  $^3J = 6.8$  Гц,  $^2J = 15.9$  Гц, 1H, NCH $_2$ ), 3.92 (дд,  $^3J = 3.7$  Гц,  $^2J = 15.5$  Гц, 1H, NCH $_2$ ), 5.08–5.25 (м, 2H, CH= $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 5.35 (д,  $^3J = 8.3$  Гц, 1H, CH), 5.41 (д,  $^3J = 8.3$  Гц, 1H, CH), 5.63–5.78 (м, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$ ), 7.6 (с, 1H, NH), 9.05 (с, 1H, NH), 9.17 (с, 1H, NH); Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 42.46 (NCH $_2$ ), 66.32, 71.02 (CH–CH), 117.49 (CH= $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 133.06 ( $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$ ), 158.31 (C=O), 182.78 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H] $^+$  199.0646. Вычислено: 199.0654.  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$ .

### 1-Бензил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (5o)



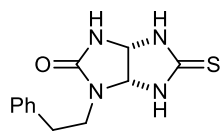
Выход: 270 мг (45%, метод А); 3.00 г (63%, метод В), бежевый порошок, т. пл. 259–261 °С. ИК (KBr): 3350, 3143, 3006, 2871, 1675, 1528, 1484, 1334, 1250, 1122, 1081  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 4.01 (д,  $^2J = 15.5$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.61 (д,  $^2J = 15.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.22 (д,  $^3J = 8.3$  Гц, 1H, CH), 5.42 (д,  $^3J = 8.3$  Гц, 1H, CH), 7.27–7.39 (м, 5H, Ph), 7.72 (с, 1H, NH), 9.12 (с, 1H, NH), 9.31 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 43.31 ( $\text{CH}_2$ ), 66.33, 70.77 (CH–CH), 127.25, 127.82, 128.49, 137.25 (Ph), 158.48 (C=O), 182.83 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  271.0625. Вычислено: 271.0624.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$ .

### 1-(4-Метоксибензил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (5p)



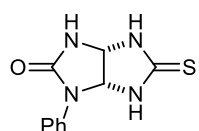
Выход: 320 мг (46%, метод А); 3.61 г (65%, метод В), бежевый порошок, т. пл. 264–265 °С. ИК (KBr): 3348, 3133, 3003, 2871, 1673, 1518, 1483, 1334, 1246, 1178, 1101, 1023  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 3.76 (с, 3H, OMe), 3.91 (д,  $^2J = 15.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.56 (д,  $^2J = 15.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.17 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.39 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 6.91 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 2H, CH(Ar)), 7.23 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 2H, CH(Ar)), 7.07 (с, 1H, NH), 9.10 (с, 1H, NH), 9.31 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 42.70 ( $\text{CH}_2$ ), 55.11 (OMe), 66.30, 70.55 (CH–CH), 113.95, 129.40, 128.49 (Ar), 119.04 (C(Ar)), 158.44, 158.62 (C=O, C–OMe), 182.83 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  279.0912. Вычислено: 279.0910.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ .

### 5-Тиоксо-1-фенетилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (5q)



Выход: 3.20 г (61%, метод В), бежевый порошок, т. пл. 259–260 °С. ИК (KBr): 3331, 3164, 1677, 1527, 1487, 1340, 1252, 1024, 1123, 1096  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.69–2.90 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.19–3.48 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.38 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.47 (д,  $^3J = 8.3$  Гц, 1H, CH), 7.18–7.33 (м, 5H, Ph), 7.44 (с, 1H, NH), 8.92 (с, 1H, NH), 9.20 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 23.38 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 41.96 ( $\text{NCH}_2$ ), 66.36, 71.55 (CH–CH), 126.19, 128.36, 128.71, 139.03 (Ph), 158.52 (C=O), 182.70 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  285.0777. Вычислено: 285.0781.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ .

### 5-Тиоксо-1-фенилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (5r)



Выход: 200 мг (34%, метод А), фиолетовый порошок, т. пл. >300 °С. ИК

(KBr):  $\nu$  3345, 3177, 1689, 1529, 1503, 1422, 1328, 1266, 1142, 1102  $\text{cm}^{-1}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 5.54 (д,  $J^3 = 8.4$  Гц,

1H, CH), 6.09 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 7.08 (т,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, CH(Ph)), 7.33 (т,  $^3J = 7.8$  Гц,

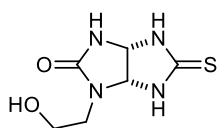
2H, CH(Ph)), 7.56 (д,  $^3J = 8.1$  Гц, 2H, CH(Ph)), 8.18 (с, 1H, NH), 9.29 (с, 1H, NH), 9.42 (с, 1H,

NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 65.77, 71.79 (CH–CH), 119.10, 123.06,

128.63, 138.01 (Ph), 156.35 (C=O), 183.47 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения.

Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  257.0465. Вычислено: 257.0468.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$ .

### 1-(2-Гидроксиэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (5s)



Выход: 130 мг (26%, метод А); 2.18 г (54%, метод Б), тонкие бежевые

иглы, т. пл. 250–252 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3409, 3247, 2886, 2055, 1730, 1501,

1322, 1243, 1196, 1047  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.

( $J$ , Гц): 3.08 (дт,  $^3J = 5.7$  Гц,  $^2J = 14.2$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.24 (дт,  $^3J = 6.1$  Гц,  $^2J = 14.1$  Гц, 1H,

$\text{NCH}_2$ ), 3.47 (т,  $^3J = 5.9$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.45–5.11 (уш.с., 1H, OH), 5.38 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H,

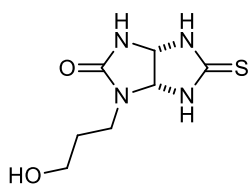
CH), 5.49 (д,  $^2J = 8.3$  Гц, 1H, CH), 7.53 (с, 1H, NH), 8.99 (с, 1H, NH), 9.04 (с, 1H, NH). Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 42.94 ( $\text{NCH}_2$ ), 58.68 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.31, 72.17 (CH–CH),

158.75 (C=O), 182.63 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

225.0417. Вычислено: 225.0417.  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ .

### 1-(3-Гидроксипропил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (5t)



Выход: 80 мг (15%, метод А), бежевый порошок, т. пл. 222–225 °С. ИК

(KBr):  $\nu$  3421, 3317, 1680, 1528, 1494, 1249, 1203, 1094, 1058  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.55–1.68 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$

$\text{CH}_2$ ), 3.03 (дт,  $^3J = 6.8$  Гц,  $^2J = 14.0$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.26 (дт,  $^3J = 7.0$  Гц,

$^2J = 14.0$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.39 (т,  $^3J = 6.2$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.38 (д,  $^3J = 8.3$  Гц, 1H, CH), 5.44 (д,

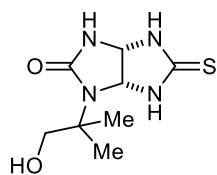
$^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 7.49 (с, 1H, NH), 9.01 (с, 1H, NH), 9.12 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$

(75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 35.45 ( $\text{CCH}_2\text{C}$ ), 37.71 ( $\text{NCH}_2$ ), 58.39 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.29, 71.62 (CH–

CH), 159.72 (C=O), 182.72 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

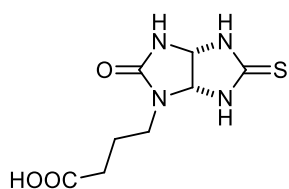
238.0567. Вычислено: 238.0573.  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ .

**1-(1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (5u)**



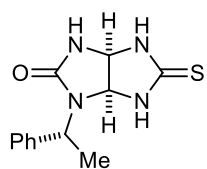
Выход: 240 мг (41%, метод А); 2.07 г (45%, метод Б), бежевый порошок, т. пл. 264–266 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3200, 2065, 1693, 1533, 1489, 1339, 1249, 1203, 1061  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.26 (с, 6H, Me), 3.37 (д,  $^2J = 10.9$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (д,  $^2J = 10.7$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.77–5.14 (уш.с., 1H, OH), 5.28 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.67 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 7.38 (с, 1H, NH), 8.83 (с, 1H, NH), 9.00 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 24.21, 24.29 (Me), 57.55 (CH<sub>2</sub>), 66.92, 73.16 (CH–CH), 67.82 (CMe<sub>2</sub>), 160.16 (C=O), 183.93 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 231.0905. Вычислено: 231.0910. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S.

**4-[2-оксо-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2*H*)-ил]-масляная кислота (5v)**



Выход: 220 мг (36%, метод А), бежевый порошок т. пл. 215–216 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3405, 3331, 3181, 1715, 1651, 1500, 1337, 1243, 1205, 1129, 1083  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.60–1.80 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.16 (т,  $^3J = 7.5$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.00 (дт,  $^3J = 6.8$  Гц,  $^2J = 13.9$  Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.19 (дт,  $^3J = 7.6$  Гц,  $^2J = 14.0$  Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.37 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.44 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 7.53 (с, 1H, NH), 9.04 (с, 1H, NH), 9.14 (с, 1H, NH), 11.81–12.32 (уш.с., 1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 22.64 (CCH<sub>2</sub>C), 31.01, 39.78 (CH<sub>2</sub>), 66.34, 71.44 (CH–CH), 158.72 (C=O), 174.05 (COOH), 182.74 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 267.0524. Вычислено: 267.0522. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S.

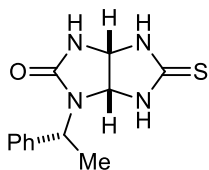
**(3a*S*\*, 6a*S*\*)-1-((*R*\*)-1-Фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (5y')**



Выход 98 мг (15%, метод А); 2.96 г (31%, метод Г), бежевый порошок, т. пл. 298–300 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.55 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 3H, Me), 5.03 (кв,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, CH(Me)), 5.15 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.35 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 7.20–7.40 (м, 5H, Ph), 7.63 (с, 1H, NH), 9.05 (с, 1H, NH), 9.10 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 18.20 (Me), 49.91 (CH(Me)), 66.56, 70.15 (CH–CH), 126.99, 127.20, 128.33, 140.54 (Ph), 158.32 (C=O), 182.93 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 263.0977. Вычислено: 263.0961. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS.

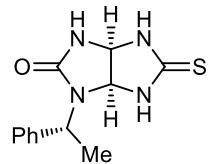


**(3aR\*,6aR\*)-1-((R\*)-1-Фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (5y'')**



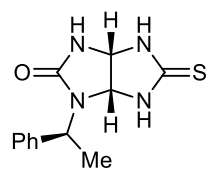
Выход 87 мг, (1%, метод Г), бежевый порошок, т. пл. 253–256 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.59 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 3H, Me), 4.75 (кв,  $^3J = 7.1$  Гц, 1H,  $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})$ ), 5.43 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.57 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 7.17–7.20 (м, 1H, Ph), 7.25–7.40 (м, 4H, Ph), 7.55 (с, 1H, NH), 8.99 (с, 1H, NH), 9.07 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 18.23 (Me), 51.20 ( $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})$ ), 66.80, 70.83 (CH–CH), 126.36, 126.58, 128.02, 143.44 (Ph), 158.45 (C=O), 182.74 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  263.0977. Вычислено: 263.0961.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ .

**(3aS,6aS)-1-((R)-1-Фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (5z)**



Выход 2.00 г (21%, метод Г), белый порошок, т. пл. 270–272 °С,  $[\alpha]_D^{25} = -0.4207$  (C = 0.67, ДМСО),  $ee$  99%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.56 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 3H, Me), 5.04 (кв,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H,  $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})$ ), 5.16 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 5.36 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 7.15–7.40 (м, 5H, Ph), 7.66 (с, 1H, NH), 9.07 (с, 1H, NH), 9.12 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 18.30 (Me), 50.00 ( $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})$ ), 66.67, 70.24 (CH–CH), 127.09, 127.34, 128.45, 140.60 (Ph), 158.45 (C=O), 182.98 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  263.0977. Вычислено: 263.0961.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ .

**(3aR,6aR)-1-((S)-1-Фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (5aa)**



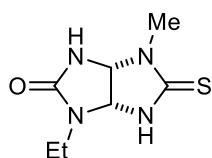
Выход 2.39 г (25%, метод Г), белый порошок, т. пл. 263–266 °С,  $[\alpha]_D^{25} = +0.3995$  (C = 0.71, ДМСО),  $ee$  99%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.56 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 3H, Me), 5.05 (кв,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H,  $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})$ ), 5.16 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.36 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 7.20–7.40 (м, 5H, Ph), 7.65 (с, 1H, NH), 9.07 (с, 1H, NH), 9.12 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 18.31 (Me), 50.00 ( $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})$ ), 66.66, 70.24 (CH–CH), 127.08, 127.33, 128.45, 140.59 (Ph), 158.44 (C=O), 182.98 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  263.0961. Вычислено: 263.0961.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ .

#### 4.7.3 Общая методика синтеза 1-алкил-4-метилсемитиогликольбурилов **11a-h** и 1-метил-6-этилсемитиогликольбурила **12a**

Раствор 1-метилДГИТ **8m** (3 ммоль, 444 мг) в 10 мл H<sub>2</sub>O загружают в коническую колбу на 25 мл. К полученному раствору добавляют соответствующую 1-замещенную мочевины **1c-f,n,o,z** (2.5 ммоль) и 35% водный раствор HCl (0.9 ммоль, 80 мкл). Суспензию перемешивают при температуре 76–80 °С с дефлегматором в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры.

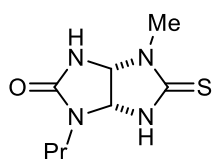
- Осадки продуктов **11a-e** отфильтровывают и промывают на фильтре 40 мл CHCl<sub>3</sub>.
- 1-Метил-6-этилсемитиогликольбурил **12a** выделяют колоночной хроматографией (элюент CHCl<sub>3</sub>–Et<sub>2</sub>O–MeOH, 1:1:0.25) из упаренного досуха фильтрата реакционной массы.
- Продукты **11f-h** выделяют, затирая смолистую массу с MeOH (1 мл) и отфильтровывая образовавшийся осадок, который затем перекристализовывают из MeOH.

#### 4-Метил-5-тиоксо-1-этилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (**11a**)



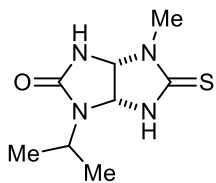
Выход 180 мг (36%), бежевый порошок, т. пл. 264–266 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3285, 2979, 2947, 2876, 1681, 1503, 1458, 1438, 1389, 1284, 1254, 1205, 1085 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.05 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Гц, 3H CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.95 (с, 3H, NMe), 3.02 (дк, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.1 Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.25 (дк, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.6 Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.39 (с, 2H, CH–CH), 7.79 (с, 1H, NH), 9.18 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 12.81 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 30.33 (NMe), 34.94 (NCH<sub>2</sub>), 67.85, 70.84 (CH–CH), 158.23 (C=O), 181.48 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> 223.0623. Вычислено: 223.0624. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS.

#### 4-Метил-1-пропил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (**11b**)



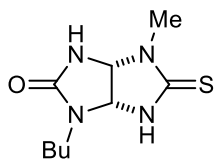
Выход 198 мг (37%), бежевый порошок, т. пл. 274–276 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3285, 2968, 2934, 2875, 1680, 1504, 1457, 1434, 1389, 1286, 1253, 1196, 1087 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.82 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32–1.62 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.95 (с, 3H, NMe), 2.97–3.04 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.06–3.18 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.36 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Гц, 1H, CH), 5.41 (д, <sup>3</sup>*J* = 9.7 Гц, 1H, CH), 7.78 (с, 1H, NH), 9.18 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 11.11 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.42 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 30.43 (NCH<sub>3</sub>), 41.94 (NCH<sub>2</sub>), 68.25, 70.96 (CH–CH), 158.61 (C=O), 181.45 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> 237.0779. Вычислено: 237.0781. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS.

### 1-Изопропил-4-метил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (11с)



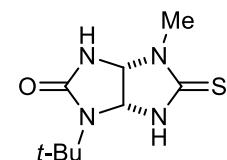
Выход 145 мг (27%), бежевый порошок, т. пл. 269–271 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3311, 3201, 2981, 2947, 1677, 1505, 1455, 1434, 1392, 1285, 1248, 1091, 1042  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.13 (д,  $^3J = 6.3$  Гц, 3H, CH(Me)<sub>2</sub>), 1.15 (д,  $^3J = 6.4$  Гц, 3H, CH(Me)<sub>2</sub>), 2.93 (с, 3H, NMe), 3.70–3.90 (м, 1H, CH(Me)<sub>2</sub>), 5.36 (д,  $^3J = 9.4$  Гц, 1H, CH), 5.43 (д,  $^3J = 8.7$  Гц, 1H, CH), 7.75 (с, 1H, NH), 9.12 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 19.01, 21.52 (CH(Me)<sub>2</sub>), 30.54 (NMe); 43.35 (CH(Me)<sub>2</sub>); 66.63, 71.21 (CH–CH), 158.25 (C=O), 181.48 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 237.0781. Вычислено: 237.0776. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS.

### 1-Бутил-4-метил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (11d)



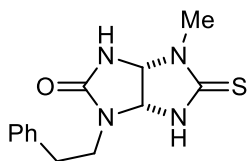
Выход 222 мг (39%), бежевый порошок, т. пл. 278–280 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3284, 2960, 2932, 2863, 1678, 1505, 1461, 1434, 1390, 1284, 1257, 1091  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.89 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19–1.31 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38–1.54 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.95 (с, 3H, NMe); 2.95–3.05 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.14–3.24 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.34–5.42 (м, 2H, CH–CH), 7.79 (с, 1H, NH), 9.21 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 13.61 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.42 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.16 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.44 (NMe), 39.85 (NCH<sub>2</sub>), 68.01, 70.96 (CH–CH), 158.40 (C=O), 181.41 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 251.0937. Вычислено: 251.0937. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS.

### 1-(*tert*-Бутил)-4-метил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (11e)



Выход 222 мг (39%), бежевый порошок, т. пл. 278–280 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3227, 3107, 2977, 2932, 2872, 1690, 1519, 1500, 1457, 1423, 1271, 1226, 1101  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.32 (с, 9H, C(Me)<sub>3</sub>), 2.95 (с, 3H, NMe), 5.30 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.56 (д,  $^3J = 8.3$  Гц, 1H, CH), 7.67 (с, 1H, NH), 9.04 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 28.12 (C(Me)<sub>3</sub>), 30.68 (NMe), 52.66 (C(Me)<sub>3</sub>), 68.23, 70.20 (CH–CH), 158.63 (C=O), 181.87 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 251.0939. Вычислено: 251.0937. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS.

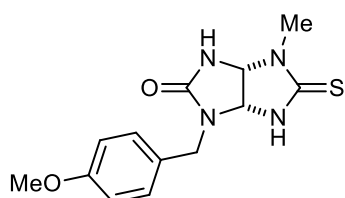
### 4-Метил-5-тиоксо-1-фенетилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (11f)



Выход 228 мг (33%), бежевый порошок, т. пл. 288–290 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3280, 3158, 2946, 1677, 1505, 1457, 1435, 1392, 1370, 1334, 1284, 1258, 1130, 1102, 1084, 1057, 1028  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.60–2.88 (м, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.93 (с, 3H, NMe), 3.15–3.30 (м,

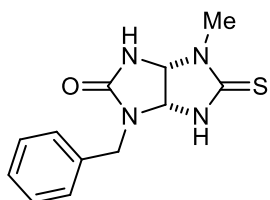
1H, NCH<sub>2</sub>), 3.33–3.42 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.30–5.47 (м, 2H, CH–CH), 7.12–7.40 (м, 5H, Ph), 7.84 (с, 1H, NH), 9.31 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 30.47 (NMe), 33.38 (CH<sub>2</sub>Ph), 41.81 (NCH<sub>2</sub>), 68.19, 70.96 (CH–CH), 126.21, 128.39, 128.63, 139.06 (Ph), 158.22 (C=O), 181.41 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> 299.0937. Вычислено: 299.0933. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS.

**4-Метил-1-(4-метоксибензил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1H)-он (11g).**



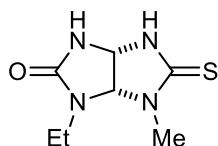
Выход 233 мг (32%), бежевый порошок, т. пл. 294–296 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3156, 2949, 2917, 2837, 1675, 1612, 1511, 1456, 1336, 1294, 1278, 1247, 1182, 1134, 1098, 1063, 1026 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.94 (с, 3H, NMe); 3.73 (с, 3H, OMe), 3.92 (д, <sup>2</sup>*J* = 15.1 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.70 (д, <sup>2</sup>*J* = 15.1 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.07 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Гц, 1H, CH), 5.36 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Гц, 1H, CH), 6.90 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.21 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.94 (с, 1H, NH), 9.34 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 30.47 (NMe), 43.18 (CH<sub>2</sub>), 55.15 (OMe), 67.24, 70.84 (CH–CH), 113.97, 128.99, 129.40 (Ar), 158.21, 158.62 (C–OMe, C=O), 181.56 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> 315.0892. Вычислено: 315.0887. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S.

**1-Бензил-4-метил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1H)-он (11h)**



Выход 164 мг (25%), бежевый порошок, т. пл. 289–290 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3292, 3168, 2949, 2917, 2851, 1676, 1504, 1453, 1433, 1277, 1253, 1079 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.94 (с, 3H, NMe), 4.02 (д, <sup>2</sup>*J* = 15.3 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.56 (д, <sup>2</sup>*J* = 15.3 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.12 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Гц, 1H, CH), 5.39 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Гц, 1H, CH); 7.20–7.40 (м, 5H, Ph), 7.98 (с, 1H, NH), 9.33 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 30.41 (NMe), 43.20 (CH<sub>2</sub>), 67.48, 70.96 (CH–CH), 127.33, 127.86, 128.52, 137.19 (Ph), 158.32 (C=O), 181.57 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> 285.0781. Вычислено: 285.0783. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS.

**6-Метил-5-тиоксо-1-этилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1H)-он (12a)**



Выход 25 мг (5%), бежевый порошок, т. пл. 225–227, R<sub>f</sub> = 0.54 (CHCl<sub>3</sub>:Et<sub>2</sub>O:MeOH, 1:1:0.25). ИК (KBr):  $\nu$  3195, 3091, 2979, 2938, 2870, 1705, 1511, 1467, 1445, 1309, 1282, 1252, 1218, 1111, 1061, 1031 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.09 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.11 (с, 3H, NMe), 3.19 (дк, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.1 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.41 (дк, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.6 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.34 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Гц, 1H, CH), 5.54 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Гц, 1H,

CH), 7.63 (с, 1H, NH), 9.09 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 32.4 (NMe), 36.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 63.6, 76.3 (CH–CH), 159.1 (C=O), 182.1 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  223.0627. Вычислено: 223.0624.  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$ .

#### 4.7.4 Методики синтеза 1,3,4-триалкиламещённых семитиогликольурилов 18a-h

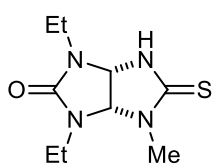
**Метод А, синтез семитиогликольурилов 18a-f:** Суспензию соответствующей 1-замещенной тиомочевины **2a,o** (3,0 ммоль) и тримера дигидрата глиоксаля (1,0 ммоль, 210 мг) в воде (10 мл) загружают в коническую колбу на 25 мл и перемешивают при 50 °С в течение 1 ч. Затем добавляют HCl (80 мкл, 35% водн.), соответствующую 1,3-дизамещенную мочевины **1v-x** (2.5 ммоль) и перемешивают при 76–80 °С в течение 15 мин. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют  $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 10$  мл). Органический экстракт упаривают досуха, а остаток затирают с EtOAc. Полученный твердый сырой продукт **18a-f** отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды.

**Метод Б, синтез семитиогликольурилов 18g,h:** Суспензию ДГИТ **8o** (2.5 ммоль, 475 мг) и соответствующей 1,3-дизамещенной мочевины **1w,x** (2,5 ммоль) в воде (10 мл) с добавлением HCl (80 мкл, 35% водн.) перемешивают при 76–80 °С в конической колбе на 25 мл с дефлегматором в течение 15 мин.

– Для выделения соединения **18g** добавляют воду (5 мл), смесь нагревают до кипения и фильтруют горячей. Фильтрат охлаждают до комнатной температуры, а образовавшийся осадок соединения **18g** отфильтровывают.

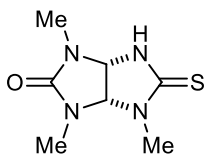
– Семитиогликольурил **18h** экстрагируют из реакционной смеси  $\text{CHCl}_3$  (10 мл). Экстракт упаривают досуха, а остаток перекристаллизовывают из EtOAc.

#### 4-Метил-5-тиоксо-1,3-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (18a)



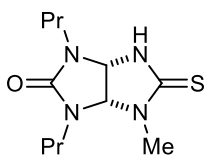
Выход 300 мг (52%), бежевый порошок, т. пл. 180–182 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3206, 1693, 1672, 1508, 1450, 1405, 1359, 1322, 1288, 1260, 1222, 1206, 1119, 1102, 1067, 1022  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.06 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.10 (т,  $^3J = 7.0$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.11 (с, 3H, NMe), 3.09 (дк,  $^3J = 7.1$  Гц,  $^2J = 14.2$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.17–3.33 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.42 (дк,  $^3J = 7.2$  Гц,  $^2J = 14.3$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.40 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.52 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 9.31 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.81, 13.16 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 32.22 (NMe), 35.68, 37.56 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 66.59, 74.41 (CH–CH), 157.05 (C=O), 182.23 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  251.0936. Вычислено: 251.0937.  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ .

### 1,3,4-Триметил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (18b)



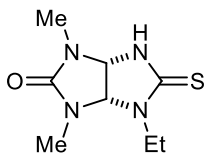
Выход 290 мг (58%), бежевый порошок, т. пл. 191–193 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3180, 1724, 1505, 1449, 1410, 1392, 1336, 1269, 1239, 1209, 1116, 1062, 1035, 1002  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.70 (с, 3H, NMe), 2.88 (с, 3H, NMe), 3.12 (с, 3H, NMe), 5.27 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.39 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 9.32 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 28.15, 30.26, 32.28 (NMe), 68.42, 76.51 (CH–CH), 157.72 (C=O), 182.25 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 201.0811. Вычислено: 201.0805. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS.

### 4-Метил-1,3-дипропил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (18c)



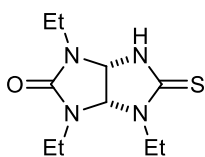
Выход 300 мг (46%), серый порошок, т. пл. 166–168 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3234, 1672, 1503, 1459, 1429, 1404, 1382, 1330, 1270, 1250, 1218, 1197, 1117, 1076, 1010  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.81 (т,  $^3J = 7.3$  Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.82 (т,  $^3J = 7.3$  Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37 – 1.67 (м, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.10 (с, 3H, NMe), 2.96–3.22 (м, 3H, NCH<sub>2</sub>), 3.28–3.39 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.38 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.51 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 9.31 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 11.04, 11.16 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.36, 20.66 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 32.56 (NMe), 42.59, 44.38 (NCH<sub>2</sub>), 66.96, 74.66 (CH–CH), 157.73 (C=O), 182.35 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 279.1256. Вычислено: 279.1250. C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS.

### 1,3-Диметил-5-тиоксо-4-этилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (18d)



Выход 340 мг (63%), бежевый порошок, т. пл. 183–185 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3275, 1692, 1508, 1484, 1422, 1403, 1379, 1324, 1250, 1228, 1123, 1082, 1068, 1038  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.15 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.69 (с, 3H, NMe), 2.88 (с, 3H, NMe), 3.43 (дк,  $^3J = 7.1$  Гц,  $^2J = 14.2$  Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.79 (дк,  $^3J = 7.2$  Гц,  $^2J = 14.4$  Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.25 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.48 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 9.31 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 12.45 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.15 (NMe), 30.59 (NCH<sub>2</sub>), 68.70, 74.76 (CH–CH), 158.07 (C=O), 181.72 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 237.0787. Вычислено: 237.0781. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS.

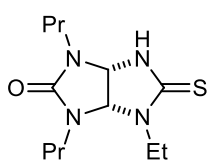
### 5-Тиоксо-1,3,4-триэтилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (18e)



Выход 350 мг (58%), бежевый порошок, т. пл. 154–156 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3232, 1692, 1673, 1492, 1437, 1379, 1355, 1320, 1260, 1238, 1209, 1123, 1064, 1027  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.05 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.08 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.14 (т,  $^3J = 7.0$  Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.01–3.54 (м, 5H, NCH<sub>2</sub>), 3.87 (дк,  $^3J = 7.1$  Гц,  $^2J = 14.4$  Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.37 (д,

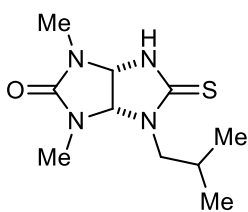
$^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 5.61 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 9.29 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.37, 12.93, 13.19 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 35.85, 37.88, 39.43 ( $\text{NCH}_2$ ), 66.75, 72.23 (CH–CH), 157.38 (C=O), 181.72 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  265.1099. Вычислено: 265.1094.  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ .

#### 1,3-Дипропил-5-тиоксо-4-этилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (18f)



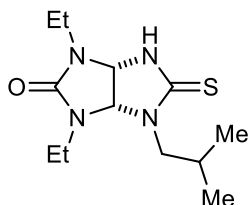
Выход 400 мг (60%), серый порошок, т. пл. 132–133 °С. ИК (КВг):  $\nu$  3231, 1673, 1487, 1462, 1431, 1374, 1321, 1239, 1199, 1124, 1076 1017  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.81 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.82 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.14 (т,  $^3J = 7.0$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37–1.67 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.96–3.22 (м, 3H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.28–3.43 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.86 (дк,  $^3J = 7.2$  Гц,  $^2J = 14.4$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.36 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.61 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 9.28 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.08, 11.17 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 12.42 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 20.31, 20.68 ( $\text{CCH}_2\text{C}$ ), 39.59, 42.54, 44.48 ( $\text{NCH}_2$ ), 66.92, 72.35 (CH–CH), 157.84 (C=O), 181.75 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  293.1402. Вычислено: 293.1407.  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$ .

#### 1,3-Диметил-4-изобутил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (18g)



Выход 400 мг (66%), бежевый порошок, т. пл. 153–155 °С. ИК (КВг):  $\nu$  3269, 1699, 1680, 1505, 1416, 1400, 1372, 1317, 1282, 1265, 1230, 1172, 1038, 1017  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.84 (д,  $^3J = 6.5$  Гц, 3H,  $\text{CHMe}_2$ ), 0.94 (д,  $^3J = 6.5$  Гц, 3H,  $\text{CHMe}_2$ ), 2.08–2.23 (м, 1H,  $\text{CHMe}_2$ ), 2.70 (с, 3H, NMe), 2.88 (с, 3H, NMe), 3.10 (дд,  $^3J = 5.6$  Гц,  $^2J = 14.0$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.78 (дд,  $^3J = 9.6$  Гц,  $^2J = 13.8$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.28 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.45 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 9.33 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 19.60, 20.28 ( $\text{CHMe}_2$ ), 25.80 ( $\text{CHMe}_2$ ), 28.16, 31.29 (NMe), 51.18 ( $\text{NCH}_2$ ), 68.63, 74.82 (CH–CH), 158.26 (C=O), 182.43 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  265.1101. Вычислено: 265.1094.  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ .

#### 4-Изобутил-5-тиоксо-1,3-диэтилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (18h)

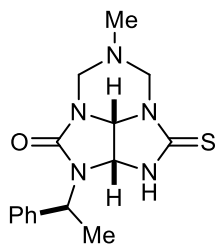


Выход 390 мг (58%), бежевый порошок, т. пл. 132–134 °С. ИК (КВг):  $\nu$  3225, 1696, 1500, 1465, 1437, 1380, 1358, 1330, 1297, 1275, 1256, 1239, 1200, 1132, 1069, 1019, 913, 888  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.84 (д,  $^3J = 6.5$  Гц, 3H,  $\text{CHMe}_2$ ), 0.94 (д,  $^3J = 6.7$  Гц, 3H,  $\text{CHMe}_2$ ), 1.06 (т,  $^3J = 7.0$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.07 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.03–2.21 (м, 1H,  $\text{CHMe}_2$ ), 2.96–3.14 (м, 2H+1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3+\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 3.28 (дк,  $^3J = 7.2$  Гц,  $^2J = 14.4$

Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.38–3.49 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.82 (дд, <sup>3</sup>J = 9.5 Гц, <sup>2</sup>J = 14.0 Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.41 (д, <sup>3</sup>J = 8.5 Гц, 1H, CH), 5.57 (д, <sup>3</sup>J = 8.5 Гц, 1H, CH), 9.31 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 12.87, 13.21 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.66, 20.26 (CHMe<sub>2</sub>), 26.00 (CHMe<sub>2</sub>), 35.78, 38.48 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.93 (NCH<sub>2</sub>CH), 66.62, 66.73 (CH–CH), 157.48 (C=O), 182.33 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> 293.1416. Вычислено: 293.1407. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS.

#### 4.8 Синтез (2aR\*,2a<sup>1</sup>R\*)-6-метил-3-((S\*)-1-фенилэтил)-1-тиоксогексагидро-1H-2,3,4a,6,7a-пентаазаацклопента[сd]инден-4(2H)-она 20

1-(1-фенилэтил)семитиогликольурил **5y'** (1.91 ммоль, 0.5 г.), параформ (3.81 ммоль, 0.11 г) и триэтиламин (7.208 ммоль, 1 мл) загружают в коническую колбу на 25 мл, добавляют 10 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После раствор охлаждают до 40 °С и добавляют метиламин (1.908 ммоль, 0.14 г). Раствор перемешивают при 40 °С в течение 30 мин. Реакционную массу оставляют на ночь, на следующий день образовавшийся осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе.



Выход 133 мг (22%), белый порошок, т. пл. 254–256 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.06 (д, <sup>3</sup>J = 7.1 Гц, 3H, CHMe), 2.15 (с, 3H, NMe), 4.26 (д, <sup>2</sup>J = 13.5 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.38–4.47 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.97 (д, <sup>2</sup>J = 13.1 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.05 (кв, <sup>3</sup>J = 7.1 Гц, 1H, CHMe), 5.29 (д, <sup>3</sup>J = 7.8 Гц, 1H, CH), 5.50 (д, <sup>3</sup>J = 7.8 Гц, 1H, CH), 7.2–7.45 (м, 5H, Ph), 9.73 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц), δ, м.д.: 18.57 (CMe), 37.88 (NMe), 50.86 (CMe), 61.37 (CH<sub>2</sub>), 63.32 (CH<sub>2</sub>), 65.99, 68.45 (CH–CH), 126.89, 127.39, 128.51, 140.45 (Ph), 157.23 (C=O), 181.75 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 318.1383. Вычислено: 318.1383. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OS.

#### 4.9 Синтез изотиоурониевых солей 25a-n, 26a, 28b,c

Синтез проводили по литературной методике [189].

Суспензию соответствующего семитиогликольурила **5a–d,f,g,j-l,p-s,y'**, **11e** (30 ммоль) или тиогликольурила **6a,b** в EtOH (80 мл) загружают в коническую колбу на 250 мл, добавляют MeI (30 ммоль, 1.87 мл) и кипятят реакционную массу в течение 1 ч. Затем добавляют еще 1 эквивалент MeI (30 ммоль, 1.87 мл) и продолжают кипячение еще 1 ч, затем смесь охлаждают до комнатной температуры.

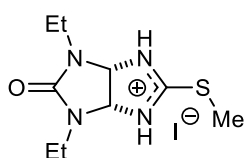
– Для **25g,i,k-m**, **26a**, **28b,c**: Реакционные смеси упаривают досуха, получая соответствующие изотиоурониевые соли в виде твёрдого вещества.



- Для **25a-d**: Реакционную смесь упаривают до состояния смолистой субстанции, которую очищают перекристаллизацией из MeOH (50 мл).
- Для **25f**: Реакционную смесь упаривают досуха и полученный осадок перекристаллизовывают из EtOH (60 мл).
- Для **25h**: Реакционную смесь упаривают досуха и остаток затирают EtOAc (7 мл). Осадок отфильтровывают
- Для **25g**: Через два дня кристаллы целевого продукта отфильтровывают, промывают MeOH (4 мл).

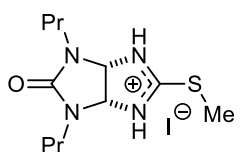
Все полученные продукты сушат на воздухе. <sup>1</sup>H ЯМР спектры известных продуктов **25a-c** совпадают с литературными данными [189].

**Иодид 2-(метилтио)-5-оксо-4,6-диэтил-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазолия-1 (25d)**



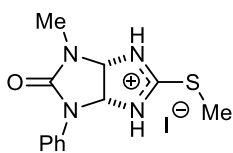
Выход 10.14 г (95%), бежевые кристаллы, т. пл. 221–223 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3102, 3013, 2873, 2620, 2582, 1681, 1534, 1480, 1437, 1339, 1302, 1250, 1192, 1075  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.07 (т, <sup>2</sup>*J* = 6.9 Гц, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.68 (с, 3H, SMe), 3.14 (дк, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.0 Гц, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.31 (дк, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.3 Гц, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.87 (с, 2H, CH–CH), 10.30–11.70 (уш с, 2H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 13.03 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.01 (SMe), 36.32 (NCH<sub>2</sub>), 71.45 (CH–CH), 156.10 (C=O), 172.50 (C–S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M–I]<sup>+</sup> 229.1122. Вычислено: 229.1123. C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>OS.

**Иодид 2-(метилтио)-5-оксо-4,6-дипропил-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазолия-1 (25e)**



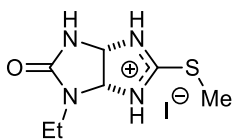
Выход 10.94 г (95%), бежевый порошок, т. пл. 250–251 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  2965, 2882, 1689, 1537, 1472, 1437, 1318, 1240, 1187, 1086, 1030  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.84 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Гц, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35–1.65 (м, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.71 (с, 3H, SMe), 3.00–3.15 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.17–3.30 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.89 (с, 2H, CH–CH), 10.30–11.80 (уш с, 2H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 10.93 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.90 (SMe), 20.36 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.01 (NCH<sub>2</sub>), 71.59 (CH–CH), 156.56 (C=O), 172.56 (C–S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M–I]<sup>+</sup> 257.1429. Вычислено: 257.1431. C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>OS.

**Иодид 4-метил-2-(метилтио)-5-оксо-6-фенил-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолия-1 (25f)**



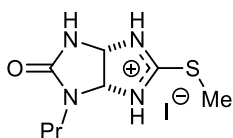
Выход 7.94 г (68%), белый порошок, т. пл. 245–246 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3501, 3240, 3055, 2890, 1687, 1562, 1430, 1329, 1217, 1110  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.71 (с, 3H, SMe), 2.91 (с, 3H, NMe), 5.93 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 6.53 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 7.19 (т,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, Ph), 7.43 (т,  $^3J = 7.9$  Гц, 2H, Ph), 7.59 (д,  $^3J = 8.1$  Гц, 2H, Ph), 11.10–11.80 (уш с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.88 (SMe), 28.60 (NMe), 71.37, 72.37 (CH–CH), 119.90, 124.23, 128.97, 137.26 (Ph), 154.45 (C=O), 173.49 (C–S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M-I] $^+$  263.0951. Вычислено: 263.0961.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OS}$ .

**Иодид 2-(метилтио)-5-оксо-6-этил-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолия-1 (25g)**



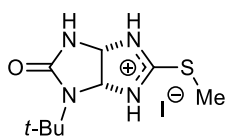
Выход 5.61 г (57%), коричневый порошок, т. пл. 127–128 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3466, 3396, 3256, 3163, 2909, 1690, 1613, 1544, 1470, 1449, 1329, 1251, 1217, 1099, 1035  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.06 (т,  $^2J = 7.0$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.65 (с, 3H, SMe), 3.09 (дк,  $^3J = 7.1$  Гц,  $^2J = 14.2$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.29 (дк,  $^3J = 7.3$  Гц,  $^2J = 14.5$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.80 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.87 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 8.05 (с, 1H, NH), 10.30–10.80 (уш.с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.97 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.98 (SMe), 35.74 ( $\text{NCH}_2$ ), 68.42, 73.00 (CH–CH), 157.96 (C=O), 172.25 (C–S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M-I] $^+$  229.1122. Вычислено: 229.1123.  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OS}$ .

**Иодид 2-(метилтио)-5-оксо-6-пропил-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолия-1 (25h)**



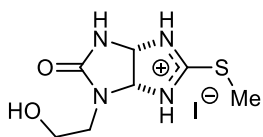
Выход 9.03 г (88%), коричневый порошок, т. пл. 172–173 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3114, 2969, 2888, 2751, 1716, 1553, 1523, 1461, 1433, 1350, 1242, 1108, 1022, 886  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.82 (т,  $^3J = 7.3$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.35–1.62 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.65 (с, 3H, SMe), 2.95–3.10 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.12–3.22 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.72–5.90 (м, 2H, CH–CH), 8.04 (с, 1H, NH), 10.20–10.80 (уш.с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.51 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.25 (SMe), 20.84 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 42.90 ( $\text{NCH}_2$ ), 68.85, 73.65 (CH–CH), 158.63 (C=O), 172.66 (C–S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M-I] $^+$  215.0962. Вычислено: 215.0961.  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OS}$ .

**Иодид 6-(*tert*-бутил)-2-(метилтио)-5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолия-1 (25i)**



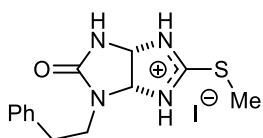
Выход 7.69 г (72%), бежевый порошок, т. пл. 197–198 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3261, 3188, 3045, 2885, 1677, 1563, 1529, 1436, 1291, 1217, 1149, 1041  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.35 (с, 9H,  $\text{CMe}_3$ ), 2.66 (с, 3H, SMe), 5.70 (д,  $^3J = 7.9$  Гц, 1H, CH), 6.05 (д,  $^3J = 7.8$  Гц, 1H, CH), 8.00 (с, 1H, NH), 10.60–10.85 (уш.с, 1H, NH), 10.86–11.30 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.83 (SMe), 27.89 ( $\text{CMe}_3$ ), 53.20 ( $\text{CMe}_3$ ), 67.53, 73.41 (CH–CH), 158.22 (C=O), 172.46 (C–S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M-I}]^+$  229.1112. Вычислено: 229.1118.  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_4\text{OS}$ .

**Иодид 6-(2-гидроксиэтил)-2-(метилтио)-5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолия-1 (25j)**



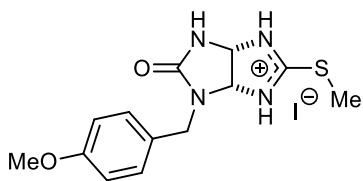
Выход 8.67 г (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. 167–169 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3355, 3288, 3141, 2989, 2911, 1699, 1543, 1461, 1251, 1142, 1097, 1051, 1031  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.65 (с, 3H, SMe), 3.13 (дт,  $^3J = 5.8$  Гц,  $^2J = 14.3$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.29 (дт,  $^3J = 5.8$  Гц,  $^2J = 14.3$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.46–3.54 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.81 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.90 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 8.03 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.96 (SMe), 43.37 ( $\text{NCH}_2$ ), 58.63 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 68.43, 73.95 (CH–CH), 158.24 (C=O), 172.13 (C–S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M-I}]^+$  216.0758. Вычислено: 216.0759.  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ .

**Иодид 2-(метилтио)-5-оксо-6-фенетил-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолия-1 (25k)**



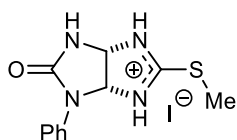
Выход 10.30 г (85%), бежевый порошок, т. пл. 210–212 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3102, 3021, 2878, 1714, 1528, 1453, 1247, 1131, 1019  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.65 (с, 3H, SMe), 2.70–2.92 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.22–3.38 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.39–3.55 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.82 (д,  $^3J = 8.3$  Гц, 1H, CH), 5.88 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 7.12–7.38 (м, 5H, Ph), 8.08 (с, 1H, NH), 10.70–11.30 (уш.с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.94 (SMe), 33.28 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 42.34 ( $\text{NCH}_2$ ), 68.47, 73.29 (CH–CH), 126.33, 128.43, 128.66, 138.69 (Ph), 157.93 (C=O), 172.18 (C–S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M-I}]^+$  277.1128. Вычислено: 277.1118.  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{OS}$ .

**Иодид 2-(метилтио)-6-(4-метоксибензил)-5-оксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазолия-1 (25l)**



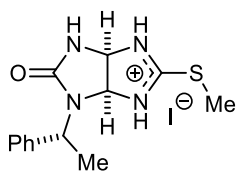
Выход 11.34 г (90%), бежевый порошок, т. пл. 199–202 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3410, 1686, 1613, 1549, 1512, 1459, 1247, 1177, 1132, 1031  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.69 (с, 3H, SMe), 3.76 (с, 3H, OMe), 4.06 (д,  $^2J = 15.5$  Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.57 (д,  $^2J = 15.4$  Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.60 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.84 (д,  $^3J = 9.0$  Гц, 1H, CH), 6.95 (д,  $^3J = 8.3$  Гц, 2H, CH(Ar)), 7.23 (д,  $^3J = 8.3$  Гц, 2H, CH(Ar)), 8.23 (с, 1H, NH), 10.80–11.40 (уш.с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.84 (SMe), 43.24 (NCH<sub>2</sub>), 55.14 (OMe), 68.41, 72.33 (CH–CH), 114.00, 128.33, 129.07 (C(Ar)), 157.87, 158.68 (C–OMe, C=O), 172.31 (C–S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M–I]<sup>+</sup> 293.1076. Вычислено: 293.1067. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S.

**Иодид 2-(метилтио)-5-оксо-6-фенил-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазолия-1 (25m)**



Выход 8.23 г (73%), белый порошок, т. пл. 233–235 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3233, 3077, 2885, 1692, 1538, 1501, 1412, 1265, 1217, 1156, 1050  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.68 (с, 3H, SMe), 5.97 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 6.54 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 7.20 (т,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, Ph), 7.43 (т,  $^3J = 7.8$  Гц, 2H, Ph), 7.57 (д,  $^3J = 8.1$  Гц, 2H, Ph), 8.69 (д,  $^3J = 1.7$  Гц, 1H, NH), 10.70–11.80 (уш.с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.90 (SMe), 67.76, 73.16 (CH–CH), 120.45, 124.43, 128.99, 136.97 (Ph), 156.04 (C=O), 173.10 (C–S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M–I]<sup>+</sup> 249.0808. Вычислено: 249.0805. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>OS.

**Иодид (3aS\*,6aS\*)-2-(метилтио)-5-оксо-6-((R\*)-1-фенилэтил)-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазолия-1 (25n)**

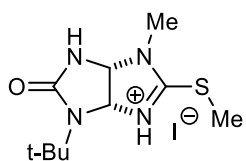


Выход 8.48 г (70%), бежевый порошок, т. пл. 216–218 °С (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.58 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 3H, CHMe), 2.69 (с, 3H, SMe), 5.08 (кв,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, CHMe), 5.56 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 5.83 (д,  $J = 6.6$  Гц, 1H, CH), 7.15–7.60 (м, 5H, Ph), 8.25 (с, 1H, NH), 10.60–11.60 (уш.с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.88 (SMe), 18.28 (CHMe), 50.14 (CH(Ph)), 68.77, 71.74 (CH–CH), 126.92, 127.56, 128.59, 139.86 (Ph), 157.81 (C=O), 172.63 (C–S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M–I]<sup>+</sup> 277.1238. Вычислено: 277.1221. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>OS.

Иодид

**6-(*tert*-бутил)-3-метил-2-(метилтио)-5-оксо-3,3а,4,5,6,6а-**

**гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолия-1 (26а)**

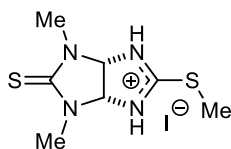


Выход 9.67 г (87%), белые иглы, т. пл. 220–222 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3128, 3002, 2965, 2862, 2813, 1671, 1586, 1521, 1484, 1438, 1367, 1332, 1303, 1262, 1227, 1161, 1101, 1008  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.37 (с, 9Н, C(Me)<sub>3</sub>), 2.75 (с, 3Н, SMe), 3.03 (с, 3Н, NMe), 5.65 (д,  $^3J = 8.2$  Гц, 1Н, CH), 6.02 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1Н, CH); 8.13 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.61 (SMe), 28.36 (C(Me)<sub>3</sub>), 31.04 (NMe), 53.93 (C(Me)<sub>3</sub>), 71.89, 73.39 (CH–CH), 158.41 (C=O), 172.51 (C–S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M-I]<sup>+</sup> 243.1274. Вычислено: 243.1275. C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>OS

Иодид

**4,6-диметил-2-(метилтио)-5-тиоксо-4,6-диэтил-1,3а,4,5,6,6а-**

**гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолия-1 (28b)**

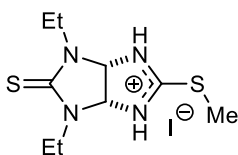


Выход 9.24 г (84 %), белый порошок, т. пл. 224–225 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3196, 3068, 2988, 2913, 2875, 1540, 1481  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.68 (с, 3Н, SMe), 2.76 (с, 6Н, Me), 5.75 (с, 2Н, CH–CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.01 (SMe), 32.37 (NMe), 76.15 (CH–CH), 172.73 (C–S), 180.99 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M-I]<sup>+</sup> 217.0583. Вычислено: 217.0576. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>.

Иодид

**2-(метилтио)-5-тиоксо-4,6-диэтил-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-**

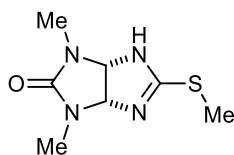
***d*]имидазолия-1 (28с)**



Выход 9.49 г (89 %), коричневый порошок, т. пл. 177–179 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3199, 3020, 2970, 2878, 1529, 1466. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.14 (т,  $^3J = 7.1$ , 6Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.70 (с, 3Н, SMe), 3.45 (дк,  $^3J = 7.3$  Гц,  $^2J = 14.5$  Гц, 1Н, NCH<sub>2</sub>), 3.79 (дк,  $^3J = 7.3$  Гц,  $^2J = 14.5$  Гц, 1Н, NCH<sub>2</sub>), 6.12 (с, 2Н, CH–CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.25 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.04 (SMe), 39.79 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 74.67 (CH–CH), 172.70 (C–S), 179.83 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M-I]<sup>+</sup> 244.0890. Вычислено: 244.0890. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>.

#### 4.9 Методика синтеза 1,3-диметил-5-(метилтио)-3,3а,6,6а-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она **25a'**

К раствору изотиоурониевой соли **25a** (0.56 г, 1.69 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляют 2М водный раствор KOH (0.85 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Продукт **25a'** экстрагируют CHCl<sub>3</sub> (5 мл). Органический слой собирают и упаривают досуха, получая целевое соединение **25a'**



Выход 320 мг (95%), белый порошок, т. пл. 154–156 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3327, 3070, 2995, 2936, 2882, 1709, 1548, 1534, 1488, 1461, 1399, 1341, 1298, 1263, 1239, 1181, 1024 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.38 (с, 3H, SMe), 2.69 (с, 6H, NMe), 5.28 (с, 2H, CH–CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 13.10 (SMe), 28.18 (NMe), 73–80 (CH–CH), 157.62 (C=O), 166.32 (C–S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 201.0801. Вычислено: 201.0805. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS.

#### 4.10 Методики синтеза семиселеногликольурилов **23a-ad** и тиоселеногликольурилов **24a-k**

Стадии получения NaHSe и селенирования изотиоурониевых солей проводят в атмосфере аргона в трехгорлой круглодонной колбе, соединенной с источником инертного газа и склянкой Дрекселя, заполненной водным раствором KOH. Раствор NaHSe получают *in situ*, добавляя порциями NaBH<sub>4</sub> (1.14 г, 30 ммоль) к суспензии серого селена (2.37 г, 30 ммоль) в MeOH (30 мл) при 0–5 °С. Полученную смесь оставляют перемешиваться при этой температуре в течение 30 мин.

**Метод А, синтез семиселеногликольурилов **23a-n,t**:** К полученному *in situ* раствору NaHSe (10 ммоль) добавляют раствор соответствующей изотиоурониевой соли **25a-n**, **26a** (10 ммоль) в MeOH (40 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при 35 °С (72 ч для **23b,t**) и затем ещё 1 ч в аэробных условиях при комнатной температуре. Полученный серый осадок отфильтровывают и промывают H<sub>2</sub>O (50 мл). Целевые семиселеногликольурилы **23a-n,t** экстрагируют из осадка кипящим MeOH (4×50 мл). Экстракт упаривают досуха, получая продукты **23a-n,t** в твердом виде.

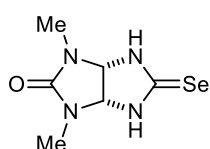
**Метод Б, синтез семиселеногликольурилов **23a-n,t** и тиоселеногликольурилов **24a-k**:** К суспензии соответствующего семитиогликольурила **5e,h,i,n,o,z,aa**, **11a,b,e**, **18a-f** (10 ммоль) в EtOH (50 мл) или тиогликольурила **6a-k** (10 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляют MeI (10 ммоль, 0.62 мл) и кипятят реакционную массу с обратным холодильником при интенсивном перемешивании в течение 1 ч. Затем добавляют еще 1 эквивалент MeI (10

ммоль, 0.62 мл) и продолжают кипячение еще 1 ч. Реакционную массу упаривают досуха и растворяют остаток в 30 мл MeOH. Полученный раствор добавляют к раствору NaHSe (10 ммоль, получен *in situ*) в 30 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч (для **23o-s**), 18 ч (для **24a-k**) или 72 ч (для **23t-ad**) при 35 °С и затем ещё 1 ч в аэробных условиях при комнатной температуре. Полученный серый осадок отфильтровывают.

Семиселеногликольбурилы **23o-v,ac,ad** и тиоселеногликольбурилы **24a-k** экстрагируют из осадка кипящим MeOH (4×50 мл).

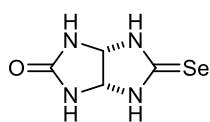
Тризамещённые семиселеногликольбурилы **23w-ab** экстрагируют из осадка CHCl<sub>3</sub> (15 мл). Все экстракты упаривают досуха, получая продукты **23a-n,t**.

### 1,3-Диметил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (**23a**)



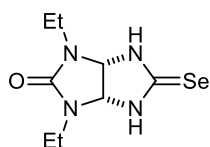
Выход 1.00 г (43%), белый порошок, т. пл. 260–261 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3246, 2953, 2844, 1735, 1508, 1416, 1394, 1312, 1270, 1224, 1169, 1037  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.69 (с, 6H, NMe), 5.30 (с, 2H, CH–CH), 9.71 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 28.09 (NMe), 72.14 (CH–CH), 157.06 (C=O), 178.38 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 235.0088. Вычислено: 235.0093. C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OSe.

### 5-Селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (**23b**)



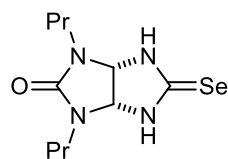
Выход 860 мг (42%), белый порошок, т. пл. 263–265 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3226, 3170, 2895, 1683, 1533, 1509, 1327, 1249, 1191, 1111, 1040  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 5.40 (с, 2H, CH–CH), 7.47 (с, 2H, NH) 9.41 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 69.55 (CH–CH), 160.60 (C=O), 177.38 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 206.9779. Вычислено: 206.9780. C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OSe.

### 5-Селеноксо-1,3-диэтилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (**23c**)



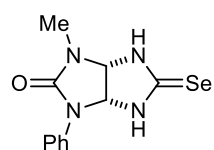
Выход 1.51 г (58%), белый порошок, т. пл. 246–248 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3452, 3178, 2973, 1695, 1501, 1455, 1319, 1250, 1175, 1071, 1037  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.03 (т, <sup>2</sup>*J* = 7.1 Гц, 3H, Me), 3.26 (дк, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.1 Гц, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.29 (дк, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.4 Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.42 (с, 2H, CH), 9.20–10.20 (уш.с, 2H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 12.92 (Me), 35.77 (CH<sub>2</sub>), 70.34 (CH–CH), 156.39 (C=O), 178.26 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 263.0404. Вычислено: 263.0406. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OSe.

### 1,3-Дипропил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23d)



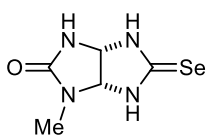
Выход 1.73 г (60%), белый порошок, т. пл. 250–251 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3160, 2966, 2931, 2875, 1668, 1504, 1437, 1378, 1312, 1248, 1178, 1085, 1045  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.79 (т,  $^3J = 7.4$  Гц, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.30–1.60 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.88–3.06 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.09–3.23 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.41 (с, 2H, CH), 9.10–10.40 (уш.с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 11.53 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.84 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 43.03 ( $\text{NCH}_2$ ), 71.06 (CH–CH), 157.44 (C=O), 178.66 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  291.0715. Вычислено: 291.0719.  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OSe}$ .

### 1-Метил-5-селеноксо-3-фенилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23e)



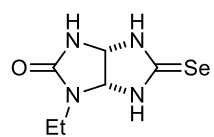
Выход 1.10 г (37%), бежевый порошок, т. пл. 234–236 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3225, 3152, 2868, 1708, 1597, 1520, 1485, 1405, 1330, 1299, 1249, 1155, 1042  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.83 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 5.49 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 6.07 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 7.11 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H, Ph), 7.35 (т,  $^3J = 7.9$  Гц, 2H, Ph), 7.60 (д,  $^3J = 8.1$  Гц, 2H, Ph), 10.05 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 28.10 (NMe), 70.80, 71.64 (CH–CH), 119.02, 123.26, 128.71, 138.06 (Ph), 154.62 (C=O), 179.43 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  319.0074. Вычислено: 319.0069.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OSe}$ .

### 1-Метил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23f)



Выход: 1.00 г (46%), белый порошок, т. пл. 253–255 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3176, 2893, 1671, 1511, 1446, 1408, 1351, 1302, 1238, 1200, 1168, 1098, 1047  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.65 (с, 3H, NMe), 5.31 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.37 (д,  $^3J = 8.8$  Гц, 1H, CH), 7.59 (с, 1H, NH), 9.55 (с, 1H, NH), 9.68 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 27.45 (NMe), 67.25, 74.13 (CH–CH), 158.60 (C=O), 177.93 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  220.9937. Вычислено: 220.9937.  $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{OSe}$ .

### 5-Селеноксо-1-этилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23g)

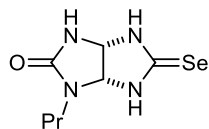


Выход: 820 мг (35%), т. пл. 246–248 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3287, 3207, 2887, 1672, 1504, 1346, 1259, 1198, 1163, 1103, 1050  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.02 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 3H, Me), 3.01 (дк,  $^3J = 6.8$  Гц,  $^2J = 13.9$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.22 (дк,  $^3J = 7.2$  Гц,  $^2J = 14.5$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.36 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.46 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 7.59 (с, 1H, NH), 9.56 (с, 1H, NH), 9.66 (с, 1H,



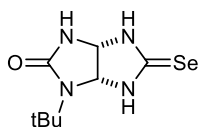
NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.33 (Me), 35.63 (NCH<sub>2</sub>), 67.81, 72.58 (CH–CH), 158.77 (C=O), 178.26 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 235.0096. Вычислено: 235.0093. C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OSe.

### 1-Пропил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23h)



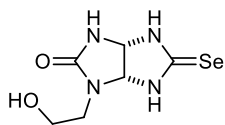
Выход: 690 мг (28%), бежевый порошок, т. пл. 243–246 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3321, 3226, 2968, 2876, 1680, 1528, 1499, 1436, 1338, 1298, 1249, 1197, 1164, 1103, 1073, 1044  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.80 (т,  $^3J = 7.3$  Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33–1.60 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.88–3.03 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.07–3.20 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.36 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.42 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 7.57 (с, 1H, NH), 9.55 (с, 1H, NH), 9.62 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.08 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.29 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.94 (NCH<sub>2</sub>), 67.31, 72.38 (CH–CH), 158.50 (C=O), 177.80 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 271.0068. Вычислено: 271.0069. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OSe.

### 1-трет-Бутил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23i)



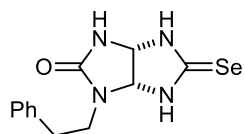
Выход: 1.30 г (50%), бежевый порошок, т. пл. 257–259 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3233, 2961, 2889, 1667, 1536, 1494, 1441, 1345, 1262, 1281, 1156, 1086, 1047, 1031  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.35 (с, 9H, Me), 5.25 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.67 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 7.43 (с, 1H, NH), 9.50 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.06 (CMe<sub>3</sub>), 52.61 (CMe<sub>3</sub>), 66.55, 72.79 (CH–CH), 158.67 (C=O), 178.10 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 263.0403. Вычислено: 263.0406. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OSe.

### 1-(2-Гидроксиэтил)-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23j)



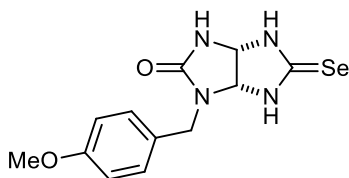
Выход: 920 мг (37%), белый порошок, т. пл. 230–231 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3413, 3238, 1730, 1528, 1508, 1321, 1243, 1184, 1132, 1101, 1045  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.07 (дт,  $^3J = 5.8$  Гц,  $^2J = 11.9$  Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.28 (дт,  $^3J = 6.0$  Гц,  $^2J = 12.1$  Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.43–3.51 (м, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.78 (т,  $^3J = 5.2$  Гц, 1H, OH), 5.37 (д,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H, CH), 5.48 (д,  $^2J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 7.63 (с, 1H, NH), 9.51 (с, 1H, NH), 9.56 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 43.01 (NCH<sub>2</sub>), 58.68 (OCH<sub>2</sub>), 67.44, 73.20 (CH–CH), 158.71 (C=O), 177.80 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 251.0037. Вычислено: 251.0042. C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se.

### 5-Селеноксо-1-фенетилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23k)



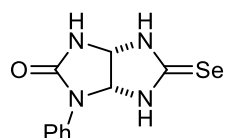
Выход: 990 мг (32%), бежевый порошок, т. пл. 264–266 °С (разл.). ИК (KBr): 3321, 3135, 2864, 1673, 1528, 1486, 1370, 1334, 1255, 1123, 1092, 1049  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.65–2.92 (м, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$ ), 3.17–3.30 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.37–3.51 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.39 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.47 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 7.10–7.40 (м, 5H, Ph), 7.64 (с, 1H, NH), 9.58 (с, 1H, NH), 9.77 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 33.27 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$ ), 41.90 (NCH<sub>2</sub>), 67.31, 72.39 (CH–CH), 126.11, 128.28, 128.61, 138.90 (Ph), 158.22 (C=O), 177.85 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 333.0224. Вычислено: 333.0225. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OSe.

### 1-(4-Метоксибензил)-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23l)



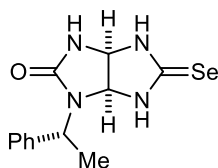
Выход: 1.33 г (41%), бежевый порошок, т. пл. 257–259 °С (разл.). ИК (KBr): 3318, 3131, 3002, 1672, 1506, 1488, 1333, 1246, 1181, 1103, 1023  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 3.73 (с, 3H, OMe), 3.90 (д,  $^2J = 15.1$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.54 (д,  $^2J = 15.0$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.13 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.35 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 6.90 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 2H, CH(Ar)), 7.20 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 2H, CH(Ar)), 7.72 (с, 1H, NH), 9.58 (с, 1H, NH), 9.78 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 42.70 (CH<sub>2</sub>), 55.08 (OMe), 67.32, 71.43 (CH–CH), 113.93, 128.93, 129.36 (Ar), 158.23, 158.61 (C–OMe+C=O), 177.98 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 349.0174. Вычислено: 349.0175. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se.

### 5-Селеноксо-1-фенилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23m)



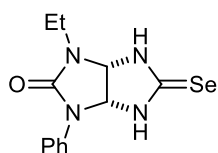
Выход: 1.43 г (51%), белый порошок, т. пл. 273–275 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3178, 3085, 2890, 1693, 1603, 1532, 1504, 1416, 1333, 1306, 1262, 1193, 1143, 1110, 1053  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 5.54 (д,  $J^3 = 8.6$  Гц, 1H, CH), 6.09 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 7.11 (т,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, Ph), 7.35 (т,  $^3J = 7.9$  Гц, 2H, Ph), 7.58 (д,  $^3J = 8.2$  Гц, 2H, Ph), 8.25 (с, 1H, NH), 9.80 (с, 1H, NH), 9.91 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 66.83, 72.67 (CH–CH), 119.26, 123.22, 128.63, 137.82 (Ph), 156.21 (C=O), 178.97 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 304.9911. Вычислено: 304.9912. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OSe.

**(3*aS*\*,6*aS*\*)-5-Селеноксо-1-((*R*\*)-1-фенилэтил)гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23п)**



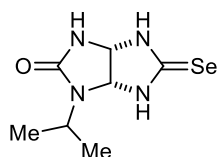
Выход 1.53 г (43%), белый порошок, т. пл. 264–266 °С (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.55 (д,  $^3J = 7.4$  Гц, 3Н, СНMe), 5.03 (кв,  $^3J = 7.3$  Гц, 1Н, СНMe), 5.15 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1Н, СН), 5.35 (д,  $J = 8.7$  Гц, 1Н, СН), 7.15–7.50 (м, 5Н, Ph), 7.75 (с, 1Н, NH), 9.60 (с, 2Н, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 18.32 (СНMe), 50.13 (СНMe), 67.61, 71.20 (СН–СН), 127.17, 127.47, 128.55, 140.50 (Ph), 158.37 (C=O), 178.09 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 311.0343. Вычислено: 311.0340. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OSe.

**5-Селеноксо-1-фенил-3-этилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23о)**



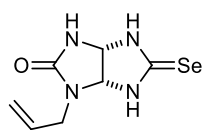
Выход 1.08 г (35%), белый порошок, т. пл. 234–236 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3187, 2986, 2864, 1703, 1598, 1505, 1478, 1423, 1329, 1246, 1149, 1068, 1045 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.13 (т,  $^2J = 7.1$  Гц, 3Н, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>), 3.12–3.28 (м, 1Н, NCH<sub>2</sub>), 3.36–3.49 (м, 1Н, NCH<sub>2</sub>), 5.62 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1Н, СН), 6.07 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1Н, СН), 7.11 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 1Н, Ph), 7.35 (т,  $^3J = 7.8$  Гц, 2Н, Ph), 7.60 (д,  $^3J = 8.2$  Гц, 2Н, Ph), 10.03 (с, 2Н, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 12.66 (СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>), 35.95 (NCH<sub>2</sub>), 69.77, 70.81 (СН–СН), 119.04, 123.25, 128.71, 137.99 (Ph), 154.27 (C=O), 179.38 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 333.0220. Вычислено: 333.0225. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OSe.

**1-Изопропил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23р)**



Выход: 1.56 г (63%), бежевый порошок, т. пл. 250–251 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3253, 2975, 2880, 1674, 1529, 1496, 1436, 1335, 1254, 1198, 1180, 1109, 1044 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.15 (д,  $^3J = 6.7$  Гц, 3Н, СНMe<sub>2</sub>), 1.16 (д,  $^3J = 6.8$  Гц, 3Н, СНMe<sub>2</sub>), 3.75–3.92 (м, 1Н, СНMe<sub>2</sub>), 5.37 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1Н, СН–СН), 5.52 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1Н, СН–СН), 7.54 (с, 1Н, NH), 9.55 (с, 2Н, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 18.91, 21.33 (СНMe<sub>2</sub>), 43.28 (СНMe<sub>2</sub>), 67.62, 70.87 (СН–СН), 158.16 (C=O), 177.88 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 271.0069. Вычислено: 271.0068. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OSe.

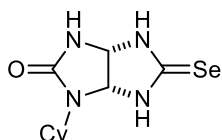
**1-Аллил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23q)**



Выход: 860 мг (35%), бежевый порошок, т. пл. 238–240 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3171, 2866, 1718, 1526, 1496, 1436, 1413, 1338, 1290, 1244, 1192, 1116, 1038 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 3.51 (дд,  $^3J = 6.8$

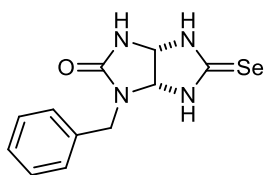
Гц,  $^2J = 15.8$  Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.92 (дд,  $^3J = 4.4$  Гц,  $^2J = 15.8$  Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.08–5.25 (м, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.34 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.41 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.63–5.79 (м, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 7.69 (с, 1H, NH), 9.65 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 42.41 (NCH<sub>2</sub>), 67.30, 71.88 (CH–CH), 117.48 (CH<sub>2</sub>=CH), 132.91 (CH<sub>2</sub>=CH), 158.05 (C=O), 177.87 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> 268.9914. Вычислено: 268.9912. C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OSe.

### 5-Селеноксо-1-циклогексилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23g)



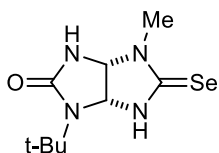
Выход: 1.09 г (38%), серый порошок, т. пл. 266–267 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3307, 3165, 2931, 2858, 1671, 1528, 1494, 1436, 1332, 1252, 1196, 1158, 1109, 1044 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.00–1.33 (м, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.45–1.81 (м, 7H, CH<sub>2</sub>), 3.38–3.47 (м, 1H, CH), 5.34 (д,  $^3J = 10.2$  Гц, 1H, CH), 5.50 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 7.53 (с, 1H, NH), 9.52 (с, 1H, NH), 9.56 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 25.22, 25.93, 29.35, 31.72 (CH<sub>2</sub>), 51.78 (CH), 68.14, 71.68 (CH–CH), 158.67 (C=O), 178.22 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 289.0562. Вычислено: 289.0563. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OSe.

### 1-Бензил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23s)



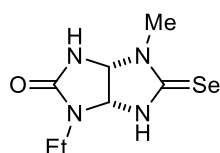
Выход: 1.09 г (37%), бежевый порошок, т. пл. 262–263 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3323, 3133, 3001, 2869, 1674, 1528, 1489, 1332, 1250, 1183, 1123, 1085, 1051 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 4.03 (д,  $^2J = 14.4$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.61 (д,  $^2J = 14.4$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.21 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.41 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 7.23–7.41 (м, 5H, Ph), 7.78 (с, 1H, NH), 9.62 (с, 1H, NH), 9.79 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 43.36 (CH<sub>2</sub>), 67.41, 71.72 (CH–CH), 127.31, 127.84, 128.52, 137.16 (Ph), 158.34 (C=O), 178.00 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> 319.0076. Вычислено: 319.0069. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS.

### 1-*трет*-Бутил-4-метил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23t)



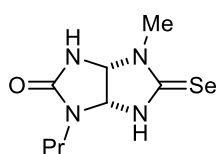
Выход: 1.65 г (60%, метод А); 2.07 г (75%, метод Б), белый порошок, т. пл. 269–270 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3240, 3163, 3108, 2975, 2872, 1692, 1519, 1419, 1401, 1351, 1275, 1258, 1224, 1139, 1093 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.34 (с, 9H, CMe<sub>3</sub>), 3.03 (с, 3H, NMe), 5.32 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 5.59 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 28.08 (CMe<sub>3</sub>), 32.50 (NMe), 52.80 (CMe<sub>3</sub>), 69.70, 70.62 (CH–CH), 158.51 (C=O), 179.07 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 277.0558. Вычислено: 277.0562. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OSe.

#### 4-Метил-5-селеноксо-1-этилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (23u)



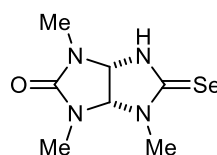
Выход 760 мг (32%), белый порошок, т. пл. 275–276 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3265, 2979, 2946, 2874, 1680, 1518, 1500, 1438, 1391, 1360, 1275, 1254, 1082  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.05 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.03 (с, 3H, NMe), 3.05 (дк,  $^3J = 7.0$  Гц,  $^2J = 14.1$  Гц, 1H, NCH $_2$ ), 3.25 (дк,  $^3J = 7.2$  Гц,  $^2J = 14.4$  Гц, 1H, NCH $_2$ ), 5.41 (с, 2H, CH–CH), 7.88 (с, 1H, NH), 9.30–10.20 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.88 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 32.34 (NMe), 35.13 (NCH $_2$ ), 69.27, 71.36 (CH–CH), 158.12 (C=O), 178.68 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na] $^+$  271.0064. Вычислено: 271.0064.  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OSe}$ .

#### 4-Метил-1-пропил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (23v)



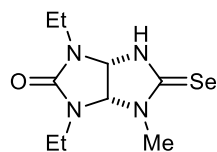
Выход 1.41 г (54%), белый порошок, т. пл. 263–265 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3189, 2977, 2952, 2926, 2870, 1723, 1685, 1520, 1495, 1459, 1431, 1344, 1323, 1252, 1192, 1113, 1087  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.82 (т,  $^3J = 7.3$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.32–1.62 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.91–3.06 (м, 1H, NCH $_2$ ), 3.06 (с, 3H, NMe), 3.12 (дк,  $^3J = 7.6$  Гц,  $^2J = 14.1$  Гц, 1H, NCH $_2$ ), 5.37 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.42 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 7.88 (с, 1H, NH), 9.35–10.20 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.10 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.33 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 32.19 (NMe), 41.90 (NCH $_2$ ), 69.54, 71.33 (CH–CH), 158.32 (C=O), 178.62 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na] $^+$  285.0211. Вычислено: 285.0225.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OSe}$ .

#### 1,3,4-триметил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (23w)



Выход 1.78 г (72%), белые кристаллы, т. пл. 242–244 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3271, 2973, 2934, 1693, 1510, 1483, 1422, 1319, 1266, 1228, 1111, 1038  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.69 (с, 3H, NMe), 2.87 (с, 3H, NMe), 3.19 (с, 3H, NMe), 5.26 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.39 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.24, 30.40, 34.17 (NMe), 70.01, 77.08 (CH–CH), 157.82 (C=O), 179.78 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H] $^+$  249.0246. Вычислено: 249.0249.  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OSe}$ .

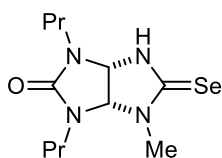
#### 4-Метил-5-селеноксо-1,3-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он (23x)



Выход 1.10 г (42%), бежевый порошок, т. пл. 202–205 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3178, 2973, 2932, 1722, 1520, 1500, 1457, 1429, 1355, 1250, 1096, 1062  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.06 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.10 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.10 (дк,  $^3J = 7.2$  Гц,  $^2J = 14.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.15–3.32 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.20 (с, 3H, NMe), 3.42 (дк,  $^3J = 7.2$  Гц,  $^2J = 14.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.40 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 5.53 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 1H, CH), 9.79 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$

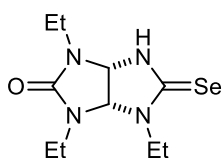
(75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 12.85, 13.21 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 34.02 (NMe), 35.83, 37.76 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 68.13, 74.87 (CH–CH), 157.02 (C=O); 179.73 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> 299.0377. Вычислено: 299.0382. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OSe.

#### 4-Метил-1,3-дипропил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23y)



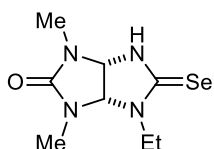
Выход: 1.73 г (57%), белый порошок, т. пл. 196–197 °С (разл.). ИК (KBr): ν 3218, 2960, 2930, 2870, 1685, 1496, 1460, 1332, 1267, 1243, 1099, 1071 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.75–0.90 (м, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38–1.72 (м, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.96–3.22 (м, 3H, NCH<sub>2</sub>), 3.20 (с, 3H, NMe), 3.28–3.39 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.39 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Гц, 1H, CH), 5.53 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Гц, 1H, CH), 9.79 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 10.91, 11.04 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.21, 20.51 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 34.15 (NMe); 42.50, 44.34 (NCH<sub>2</sub>), 68.26, 74.88 (CH–CH), 157.40 (C=O); 179.72 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 305.0871. Вычислено: 305.0875. C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OSe.

#### 5-Селеноксо-1,3,4-триэтилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23z)



Выход: 1.31 г (45%), бежевый порошок, т. пл. 174–176 °С (разл.). ИК (KBr): ν 3471, 3210, 2972, 2931, 1683, 1492, 1446, 1443, 1377, 1352, 1312, 1234, 1110, 1061 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.05 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.08 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.17 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.10 (дк, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.4 Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.15 (дк, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.2 Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.27 (дк, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.4 Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.42–3.54 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.97 (дк, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.0 Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.38 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Гц, 1H, CH), 5.63 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Гц, 1H, CH), 9.79 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 12.37, 12.74, 13.03 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 35.73, 37.84, 40.94 (NCH<sub>2</sub>); 68.09, 72.45 (CH–CH); 157.01 (C=O); 178.85 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> 313.0526. Вычислено: 313.0538. C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OSe.

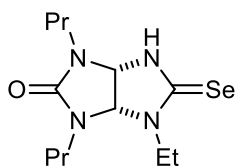
#### 1,3-Диметил-5-селеноксо-4-этилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23aa)



Выход: 1.10 г (59%), бежевый порошок, т. пл. 225–227 °С (разл.). ИК (KBr): ν 3160, 2939, 1724, 1503, 1448, 1410, 1391, 1333, 1261, 1239, 1103, 1034 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.18 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.71 (с, 3H, NMe), 2.89 (с, 3H, NMe), 3.48 (дк, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.1 Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.92 (дк, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.1 Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.25 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Гц, 1H, CH), 5.49 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Гц, 1H, CH), 9.80 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 12.46 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.13, 30.60 (NMe), 41.11 (NCH<sub>2</sub>), 70.03, 75.04 (CH–CH), 157.79 (C=O),

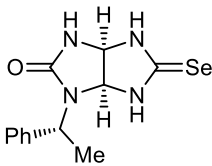
178.96 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 263.0413. Вычислено: 263.0406. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OSe.

**1,3-Дипропил-5-селеноксо-4-этилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23ab)**



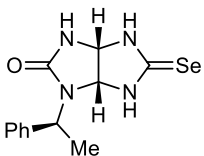
Выход: 1.27 г (40%), серый порошок, т. пл. 164–165 °С (разл.). ИК (KBr):  $\nu$  3459, 3234, 2965, 2933, 2874, 1675, 1492, 1461, 1427, 1374, 1316, 1231, 1112, 1074 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.75–0.89 (м, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.17 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Гц, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35–1.70 (м, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.93–3.25 (м, 3H, NCH<sub>2</sub>), 3.37–3.50 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.96 (дк, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Гц, <sup>2</sup>*J* = 14.3 Гц, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.37 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Гц, 1H, CH), 5.49 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Гц, 1H, CH), 9.78 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 10.89, 10.98 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.42 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.09, 20.50 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.07 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 42.38, 44.40 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 68.23, 72.55 (CH–CH), 157.41 (C=O); 178.90 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 341.0845. Вычислено: 341.0851. C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OSe.

**(3a*S*,6a*S*)-5-Селеноксо-1-((*R*)-1-фенилэтил)гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23ac)**



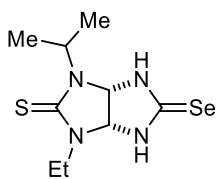
Выход: 1.34 г (43%), белый порошок, т. пл. 265–267 °С (разл.),  $[\alpha]_D^{25} = -0.4302$  (C = 0.68, ДМСО), *ee* 99%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.56 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Гц, 3H, CHMe), 5.03 (кв, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Гц, 1H, CHMe), 5.16 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Гц, 1H, CH), 5.35 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, CH), 7.15–7.50 (м, 5H, Ph), 7.73 (с, 1H, NH), 9.58 (с, 1H, NH), 9.61 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 18.39 (CHMe), 50.22 (CHMe), 67.75, 71.36 (CH–CH), 127.22, 127.55, 128.63, 140.56 (Ph), 158.45 (C=O), 178.18 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 311.0337. Вычислено: 311.0341. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OSe.

**(3a*R*,6a*R*)-5-Селеноксо-1-((*S*)-1-Фенилэтил)гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он (23ad)**



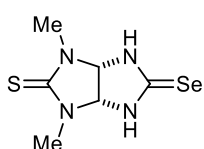
Выход: 1.49 г (48%), белый порошок, т. пл. 269–270 °С (разл.),  $[\alpha]_D^{25} = +0.3865$  (C = 0.71, ДМСО), *ee* 99%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.56 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Гц, 3H, CHMe), 5.03 (кв, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Гц, 1H, CHMe), 5.14 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Гц, 1H, CH), 5.36 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, CH), 7.20–7.45 (м, 5H, Ph), 7.73 (с, 1H, NH), 9.59 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 18.34 (CHMe), 50.20 (CHMe), 67.69, 71.32 (CH–CH), 127.09, 127.49, 128.57, 140.54 (Ph), 158.41 (C=O), 178.17 (C=Se). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 311.0342. Вычислено: 311.0341. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OSe.

### 1-Изопропил-5-селеноксо-3-этилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-тион (24а)



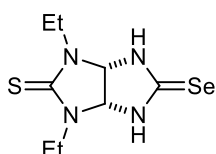
Выход: 1.75 г (60%), белые кристаллы, т. пл. 230-231 °С (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.09 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.20 (д,  $^3J = 7.0$  Гц 3H,  $\text{CHMe}_2$ ), 1.21 (д,  $^3J = 7.3$  Гц 3H,  $\text{CHMe}_2$ ), 3.29–3.46 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.73–3.85 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.49–4.61 (м, 1H,  $\text{CHMe}_2$ ), 5.56 (д,  $^3J = 8.9$  Гц, 1H, CH), 5.59 (д,  $^3J = 8.8$  Гц, 1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.94 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 18.35, 20.82 ( $\text{CHMe}_2$ ), 39.49 ( $\text{NCH}_2$ ), 47.46 ( $\text{CHMe}_2$ ), 72.12, 74.04 (CH–CH), 178.29 (C=Se), 178.99 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  293.0324. Вычислено: 293.0333.  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{SSe}$ .

### 1,3-Диметил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-тион (24b)



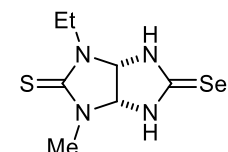
Выход: 1.27 г (51%), серый порошок, т. пл. 251-253 °С (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.01 (с, 6H, Me), 5.59 (с, 2H, CH–CH), 10.06 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 32.01 (Me), 75.49 (CH–CH), 178.17 (C=Se), 180.27 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  250.9870. Вычислено: 250.9870.  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4\text{SSe}$ .

### 5-Селеноксо-1,3-диэтилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-тион (24с)



Выход 1.20 г (43%), белый порошок, т. пл. 252-253 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.09 (т,  $^3J = 7.1$ , 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.38 (дк,  $^3J = 7.1$  Гц,  $^2J = 14.0$  Гц, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.75 (дк,  $^3J = 7.2$  Гц,  $^2J = 14.1$  Гц, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.68 (с, 2H, CH–CH), 10.00 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.82 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 36.77 ( $\text{NCH}_2$ ), 75.49 (CH–CH), 178.26 (C=Se), 180.27 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  279.0183. Вычислено: 279.0183.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{SSe}$ .

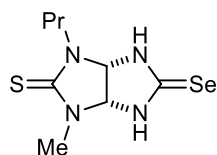
### 1-Метил-5-селеноксо-3-этилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-тион (24d)



Выход: 1.20 г (43%), белый порошок, т. пл. 252-253 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.11 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.02 (с, 3H, NMe), 3.38 (дк,  $^3J = 7.1$  Гц,  $^2J = 14.0$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.76 (дк,  $^3J = 7.2$  Гц,  $^2J = 14.1$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.58 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 5.72 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 10.04 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.15 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 31.08 (NMe), 39.53 ( $\text{NCH}_2$ ), 73.65, 75.59 (CH–CH), 178.13 (C=Se), 179.67 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  265.0033. Вычислено: 265.0022.  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{SSe}$ .

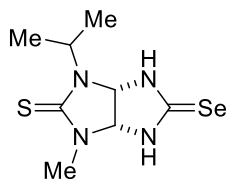


### 1-Метил-3-пропил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-тион (24e)



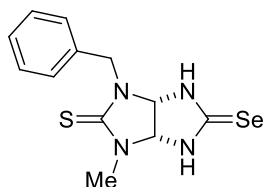
Выход: 1.61 г (58%), бежевый порошок, т. пл. 222–223 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.84 (т,  $^3J = 7.4$  Гц, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45–1.70 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.02 (с, 3H, NMe), 3.22–3.34 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.61–3.74 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.59 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 5.65 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.09 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 19.83 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 31.87 (NMe), 46.29 (NCH<sub>2</sub>), 74.22, 75.78 (CH–CH), 177.83 (C=Se), 180.10 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  279.0171. Вычислено: 279.0177.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{Se}$ .

### 1-Изопропил-3-метил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-тион (24f)



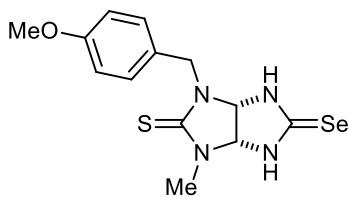
Выход: 1.46 г (54%), белый порошок, т. пл. 242–244 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.20 (д,  $^3J = 6.2$  Гц, 3H,  $\text{CHMe}_2$ ), 1.22 (д,  $^3J = 6.2$  Гц, 3H,  $\text{CHMe}_2$ ), 3.02 (с, 3H, NMe), 4.49–4.61 (м, 1H,  $\text{CHMe}_2$ ), 5.57 (д,  $^3J = 8.8$  Гц, 1H, CH), 5.72 (д,  $^3J = 8.2$  Гц, 1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 18.52, 20.92 ( $\text{CHMe}_2$ ), 31.69 (NMe), 47.82 ( $\text{CHMe}_2$ ), 72.23, 76.23 (CH–CH), 178.15 (C=Se), 179.67 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  300.9986. Вычислено: 300.9996.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{SSe}$ .

### 1-Бензил-3-метил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-тион (24g)



Выход: 1.70 г (52%), белый порошок, т. пл. 217–220 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.07 (с, 3H, NMe), 4.30 (д,  $^2J = 15.5$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.28 (д,  $^2J = 15.4$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.43 (д,  $^3J = 8.5$  Гц, 1H, CH), 5.61 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 7.21–7.45 (м, 5H, Ph), 10.12 (с, 1H, NH), 10.16 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 32.40 (NMe), 47.47 (CH<sub>2</sub>), 73.54, 75.94 (CH–CH), 127.81, 128.03, 128.79, 136.36 (Ph), 178.54 (C=Se), 180.50 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  327.0175. Вычислено: 327.0178.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{SSe}$ .

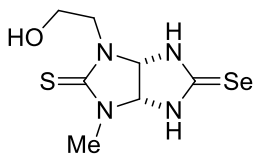
### 1-Метил-3-(4-метоксибензил)-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-тион (24h)



Выход: 2.13 г (60%), бежевый порошок, т. пл. 222–225 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.07 (с, 3H, NMe), 3.75 (с, 3H, OMe), 4.18 (д,  $^2J = 15.0$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.27 (д,  $^2J = 14.9$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.37 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 5.58 (д,  $^3J = 8.6$  Гц, 1H, CH), 6.92 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 2H, CH(Ar)), 7.31 (д,  $^3J = 8.4$  Гц, 2H, CH(Ar)), 10.11 (с, 1H, NH), 10.19 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 32.10 (NMe), 46.59 (CH<sub>2</sub>),

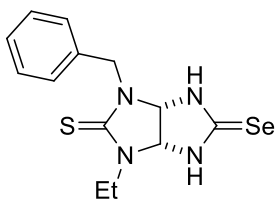
55.13 (OMe), 72.98, 75.62 (CH–CH), 113.97, 128.27, 129.49 (Ar), 158.83 (C(OMe)), 178.34 (C=Se), 182.71 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 379.0095. Вычислено: 379.0102. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>SSe.

**1-(2-Гидроксиэтил)-3-метил-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-тион (24i)**



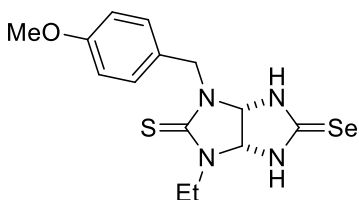
Выход: 1.56 г (56 %), белый порошок, т. пл. 193–196 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.03 (с, 3H, NMe), 3.44–3.49 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.50–3.62 (м, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.75–3.86 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.87 (т, <sup>3</sup>*J* = 5.1 Гц, 1H, OH), 5.62 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Гц, 1H, CH), 5.74 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Гц, 1H, CH), 9.43 (с, 1H, NH), 9.57 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 31.86 (NMe), 46.95 (NCH<sub>2</sub>), 58.24 (CH<sub>2</sub>O), 75.09, 75.64 (CH–CH), 178.17 (C=Se), 180.24 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 280.9971. Вычислено: 280.9969. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OSSe.

**1-Бензил-5-селеноксо-3-этилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-тион (24j)**



Выход: 1.77 г (52%), белый порошок, т. пл. 190–193 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.13 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.38–3.51 (м, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.75–3.84 (м, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.32 (д, <sup>2</sup>*J* = 15.4 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.30 (д, <sup>2</sup>*J* = 15.3 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.42 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Гц, 1H, CH), 5.70 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Гц, 1H, CH), 7.25–7.42 (м, 5H, Ph), 9.68 (с, 1H, NH), 9.83 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 12.64 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.01 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.70 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.78, 74.41 (CH–CH), 127.98, 128.36, 128.99, 136.70 (Ph), 178.79 (C=Se), 180.20 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 341.0328. Вычислено: 341.0333. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>SSe.

**1-(4-Метоксибензил)-5-селеноксо-3-этилгексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-тион (24k)**



Выход: 1.59 г (43%), белые кристаллы, т. пл. 230–232 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.13 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.37–3.47 (м, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.75 (с, 3H, OMe), 3.65–3.83 (м, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.13 (д, <sup>2</sup>*J* = 15.0 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.28 (д, <sup>2</sup>*J* = 15.0 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.40 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Гц, 1H, CH), 5.70 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Гц, 1H, CH), 6.92 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Гц, 2H, CH(Ar)), 7.32 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Гц, 2H, CH(Ar)), 9.88 (с, 1H, NH), 10.01 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 12.17 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.68 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.56 (CH<sub>2</sub>Ph), 55.06 (OMe), 72.80, 74.81 (CH–CH), 113.90,

129.44, 128.89 (Ar), 158.74 (C(OMe)), 178.49 (C=Se), 180.73 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 371.0198. Вычислено: 371.0195. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OSSe.

#### 4.11 Методики синтеза 3,3а-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолов 30а-d, 31а,b и 3,3а-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолов 32а-d, 33а,b

Соответствующий семиотиогликольурил **5а-c,f**, тиогликольурил **6а,b**, семиселеногликольурил **23а-d** или селеногликолурил **24b,c** (4 ммоль) суспендируют в EtOH (7 мл), суспензию загружают в коническую колбу, затем добавляют к ней диэтилацетилендикарбоксилат (4.4 ммоль, 0.70 мл).

**Синтез соединений 30а-c, 32а-c:** реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч (для **30а,b, 32а,b**) или 2 ч (для **30c, 32c**).

– Осадки продуктов **30а, 32а,b** отфильтровывают и сушат на воздухе. Дополнительное количество продукта получают упариванием реакционной массы досуха и затиранием полученного остатка с 1 мл *i*-PrOH. Образовавшийся второй осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

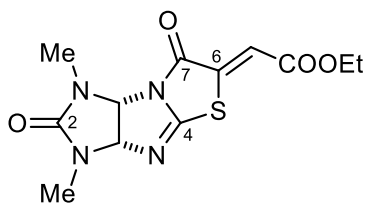
– Продукт **30b** получают упариванием реакционной массы досуха и затиранием полученного остатка с 1 мл Et<sub>2</sub>O. Образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

– Продукты **30c** и **32c** выделяют из упаренной реакционной массы с помощью колоночной хроматографии (элюент DCM:EtOH 10:0.5).

**Синтез соединений 30d, 31а,b:** реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 1 ч и охлаждают до комнатной температуры. Осадки целевых продуктов **30d** и **31а,b** отфильтровывают и сушат на воздухе.

**Синтез соединений 32d, 33а,b:** реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Осадки целевых продуктов **32d** и **33а,b** отфильтровывают и сушат на воздухе.

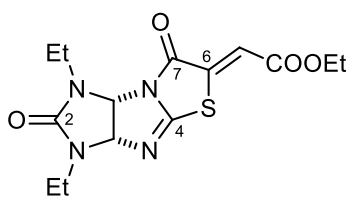
**(Z)-Этил 2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b]тиазол-6(2H,7H,8aH)-илиден)ацетат (30a)**



Выход: 1.00 г (80%), белый порошок, т. пл. 158–160 °С (разл.),  
 $R_f = 0.56$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}$  10:0.5). ИК (KBr):  $\nu$  3049, 2985, 2936,  
1738, 1716, 1683, 1627, 1605, 1495, 1461, 1416, 1396, 1363,  
1311, 1285, 1247, 1205, 1186, 1116, 1081, 1049, 1027  $\text{cm}^{-1}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{DMSCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.29 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.84 (с, 3H, NMe), 2.88 (с, 3H, NMe), 4.25 (кв,  $^3J = 7.1$  Гц, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.78 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, CH), 5.92 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, CH), 6.84 (с, 1H, C=CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.02 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 28.62, 30.17 (NMe), 61.88 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 69.80, 87.77 (CH–CH), 117.39 (C=CH), 146.69 (C(6)), 157.10 (C(2)=O), 158.14 (C(7)=O), 161.75 (C(4)), 165.24 (COOEt). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  GATED (125 МГц,  $\text{DMSCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 14.34 (кв.т,  $^2J = 1.8$  Гц,  $^1J = 127.4$  Гц,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 28.92 (кв,  $^1J = 138.3$  Гц, NMe), 30.46 (кв,  $^1J = 138.7$  Гц, NMe), 62.14 (тк,  $^2J = 4.5$  Гц,  $^1J = 149.1$  Гц,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 70.14 (дд,  $^2J = 3.1$  Гц,  $^1J = 176.8$  Гц, CH), 88.15 (дд,  $^2J = 2.1$  Гц,  $^1J = 172.0$  Гц, CH), 117.64 (д,  $^1J = 172.5$  Гц, C=CH), 147.17 (д,  $^2J = 1.4$  Гц, C(6)), 157.20–157.40 (м, C(2)=O), 158.48 (д,  $^2J = 5.3$  Гц, C(7)=O), 162.06 (дд,  $^3J = 2.6$  Гц,  $^2J = 3.0$  Гц, C(4)), 165.50–165.70 (м, COOEt). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  311.0819. Вычислено: 311.0809.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ .

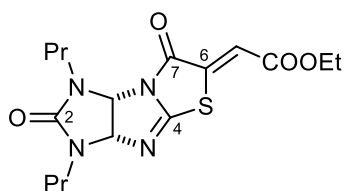
**(Z)-Этил 2-(2,7-диоксо-1,3-диэтил-3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b]тиазол-6(2H,7H,8aH)-илиден)ацетат (30b)**



Выход: 1.20 г (89%), бежевый порошок, т. пл. 89–91 °С,  $R_f=0.79$   
( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}$  10:0.5). ИК (KBr):  $\nu$  3061, 2977, 2935, 2875, 1731,  
1694, 1631, 1606, 1532, 1464, 1423, 1392, 1375, 1321, 1239, 1195,  
1092, 1072, 1024  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSCO-}d_6$ ),  $\delta$ ,

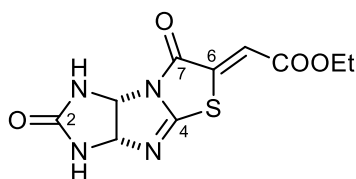
м.д. ( $J$ , Гц): 1.10 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.13 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.10–3.29 (м, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.29–3.35 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.39–3.51 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.27 (кв,  $^3J = 7.1$  Гц, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.86 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, CH), 6.02 (д,  $^3J = 7.4$  Гц, 1H, CH), 6.84 (с, 1H, C=CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.92, 13.34 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 13.98 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 36.79, 37.51 ( $\text{NCH}_2$ ), 61.98 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 67.83, 86.57 (CH–CH), 117.63 (C=CH), 146.70 (C(6)), 156.50 (C(2)=O), 158.27 (C(7)=O), 161.55 (C(4)), 165.37 (COOEt). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  339.1122. Вычислено: 339.1122.  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ .

**(Z)-Этил 2-(2,7-диоксо-1,3-дипропил-3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b]тиазол-6(2H,7H,8aH)-илиден)ацетат (30c)**



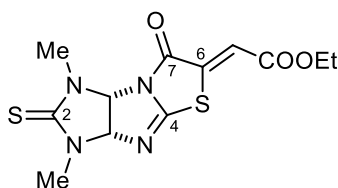
Выход: 1.18 г (81%), бежевое твердое вещество, т. пл. 80–82 °С,  $R_f = 0.69$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}$  10:0.5). ИК (НПВО):  $\nu$  2965, 2934, 2875, 1687, 1608, 1546, 1462, 1369, 1312, 1235, 1185, 1081, 1022  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.83 (т,  $^3J = 7.5$  Гц, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.86 (т,  $^3J = 7.5$  Гц, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.28 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.48–1.65 (м, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.13–3.38 (м, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.28 (кв,  $^3J = 7.1$  Гц, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.86 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, CH), 6.00 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, CH), 6.85 (с, 1H, C=CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.23, 11.39 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.23 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 20.65, 21.08 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 43.84, 44.43 ( $\text{NCH}_2$ ), 62.26 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 68.27, 86.97 (CH–CH), 118.01 (C=CH), 146.76 (C(6)), 157.37 (C(2)=O), 158.56 (C(7)=O), 161.86 (C(4)), 165.59 (COOEt). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  367.1421. Вычислено: 367.1435.  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ .

**(Z)-Этил 2-(2,7-диоксо-3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b]тиазол-6(2H,7H,8aH)-илиден)ацетат (30d)**



Выход: 0.85 г (75%), бежевый порошок, т. пл. 260–262 °С (разл), ИК (KBr): 3302, 3247, 3091, 3058, 2994, 2978, 2954, 2932, 2900, 2872, 2838, 1759, 1736, 1714, 1695, 1631, 1607, 1513, 1459, 1400, 1369, 1340, 1317, 1301, 1247, 1211, 1193, 1125, 1114  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.27 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.26 (кв,  $^3J = 6.9$  Гц, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.80 (д,  $^3J = 7.1$  Гц, 1H, CH), 6.04 (д,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H, CH), 6.83 (с, 1H, C=CH), 7.92 (с, 1H, NH), 8.04 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.00 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 61.82 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 66.27, 85.82 (CH–CH), 117.26 (C=CH), 146.86 (C(6)), 157.22 (C(2)=O), 160.08 (C(7)=O), 160.54 (C(4)), 165.28 (COOEt). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  305.0325. Вычислено: 305.0315.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ .

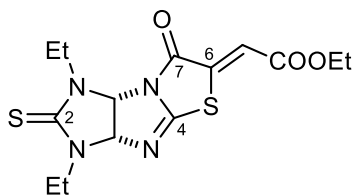
**(Z)-Этил 2-(1,3-диметил-7-оксо-2-тиоксо-3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b]тиазол-6(2H,7H,8aH)-илиден)ацетат (31a)**



Выход: 0.88 г (67%), бежевый порошок; т. пл. 157–159 °С (разл.),  $R_f = 0.79$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}$  10:0.5), ИК (KBr): 3062, 3041, 2978, 2932, 1741, 1724, 1682, 1609, 1483, 1383, 1321, 1289, 1250, 1212, 1192, 1131, 1096, 1045  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.27 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.14 (с, 3H, NMe), 3.18 (с, 3H, NMe), 4.26

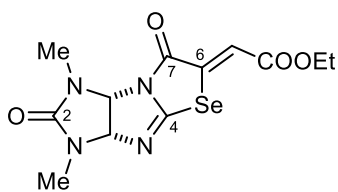
(кв,  $^3J = 7.1$  Гц, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.04 (д,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, CH), 6.19 (д,  $^3J = 7.6$  Гц, 1H, CH), 6.85 (с, 1H, C=CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.14 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 32.79, 34.05 (NMe), 62.12 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 72.53, 91.43 (CH–CH), 118.01 (C=CH), 146.70 (C(6)), 158.24 (C(7)=O), 162.56 (C(4)), 165.45 ( $\text{COOEt}$ ), 181.32 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  327.0571. Вычислено: 327.0580.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ .

**(Z)-Этил 2-(7-оксо-2-тиоксо-1,3-диэтил-3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b]тиазол-6(2H,7H,8aH)-илиден)ацетат (31b)**



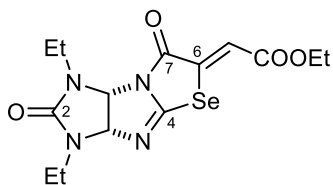
Выход: 0.95 г (67%), бежевый порошок, т. пл. 113–115 °С.  $R_f = 0.88$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}$  10:0.5). ИК (KBr): 3059, 2978, 2936, 2875, 1727, 1691, 1631, 1606, 1466, 1421, 1409, 1378, 1327, 1270, 1235, 1196, 1134, 1092, 1053, 1033, 1019  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.16 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.20 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.28 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.46–3.64 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.80 (дк,  $^3J = 7.1$  Гц,  $^2J = 14.2$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.96 (дк,  $^3J = 7.2$  Гц,  $^2J = 14.3$  Гц, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.28 (кв,  $^3J = 7.1$  Гц, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.09 (д,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, CH), 6.26 (д,  $^3J = 7.6$  Гц, 1H, CH), 6.87 (с, 1H, C=CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.15, 12.47 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 13.99 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 40.46, 40.87 ( $\text{NCH}_2$ ), 61.89 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 70.45, 90.08 (CH–CH), 117.84 (C=CH), 146.50 (C(6)), 158.05 (C(7)=O), 161.91 (C(4)), 165.24 ( $\text{COOEt}$ ), 179.98 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  355.0904. Вычислено: 355.0893.  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ .

**(Z)-Этил 2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b][1,3]селеназол-6(2H,7H,8aH)-илиден)ацетат (32a)**



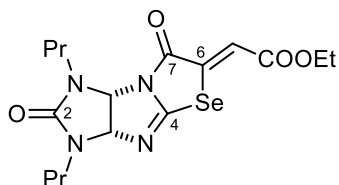
Выход: 840 мг (59%), белый порошок, т. пл. 151–154 °С (разл.),  $R_f = 0.48$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}$  10:0.5). ИК (KBr):  $\nu$  3045, 2982, 2934, 1733, 1703, 1677, 1617, 1598, 1493, 1459, 1415, 1396, 1354, 1306, 1282, 1242, 1196, 1183, 1080, 1047, 1023  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.29 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.85 (с, 3H, NMe), 2.88 (с, 3H, NMe), 4.30 (кв,  $^3J = 6.9$  Гц, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.74 (д,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, CH), 5.90 (д,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H, CH), 7.21 (с, 1H, C=CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.97 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 28.56, 30.34 (NMe), 62.12 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 69.88, 87.51 (CH–CH), 120.31 (C=CH), 147.64 (C(6)), 157.14 (C(2)=O), 158.36 (C(7)=O), 159.70 (C(4)), 166.39 ( $\text{COOEt}$ ). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  359.0251. Вычислено: 359.0254.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}$ .

**(Z)-Этил 2-(2,7-диоксо-1,3-диэтил-3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b][1,3]селеназол-6(2H,7H,8aH)-илиден)ацетат (32b)**



Выход: 860 мг (56%), бежевый порошок, т. пл. 141–144 °С,  $R_f = 0.52$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}$  10:0.5). ИК (KBr):  $\nu$  3056, 2978, 2936, 2875, 1729, 1704, 1618, 1600, 1463, 1424, 1378, 1320, 1239, 1191, 1092, 1074, 1040, 1023  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.08 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.15 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.28 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.12–3.28 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.30–3.39 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.45–3.52 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.29 (кв,  $^3J = 7.2$  Гц, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.83 (д,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, CH), 6.00 (д,  $^3J = 7.4$  Гц, 1H, CH), 7.22 (с, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.99, 13.37 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.00 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 36.67, 37.47 ( $\text{NCH}_2$ ), 62.18 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 67.73, 86.21 (CH–CH), 120.46 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 147.53 (C(6)), 156.40 (C(2)=O), 158.00 (C(7)=O), 159.75 (C(4)), 166.42 (COOEt). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  387.0567. Вычислено: 387.0567.  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}$ .

**(Z)-Этил 2-(2,7-диоксо-1,3-дипропил-3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b][1,3]селеназол-6(2H,7H,8aH)-илиден)ацетат (33c)**

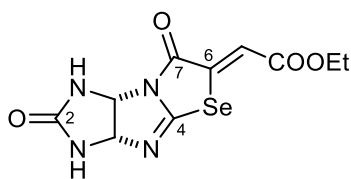


Выход: 1.26 г (76%), бежевое смолистое вещество,  $R_f = 0.50$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}$  10:0.5). ИК (НПВО):  $\nu$  2963, 2932, 2874, 1685, 1599, 1460, 1428, 1367, 1336, 1306, 1235, 1183, 1083, 1020  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.82 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.86 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.40–1.73 (м, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.07–3.32 (м, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.30 (кв,  $^3J = 7.2$  Гц, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.83 (д,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H, CH), 6.00 (д,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H, CH), 7.23 (с, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 10.93, 11.12 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.93 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 20.36, 20.77 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 43.46, 44.09 ( $\text{NCH}_2$ ), 62.07 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 67.91, 86.36 (CH–CH), 120.40 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 147.43 (C(6)), 156.84 (C(2)=O), 157.83 (C(7)=O), 159.69 (C(4)), 166.33 (COOEt). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  415.0878. Вычислено: 415.0879.  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}$ .

(Z)-Этил

2-(2,7-диоксо-3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b]

[1,3]селеназол-6(2H,7H,8aH)-илиден)ацетат (30d)



Выход: 1.61 г (65%), бежевый порошок, т. пл. >300 °С (разл), ИК

(KBr): 3302, 3093, 3049, 2994, 2978, 2955, 2931, 2900, 2872, 1758,

1708, 1684, 1604, 1460, 1392, 1370, 1341, 1312, 1261, 1246, 1189,

1124, 1065, 1033  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ ,

м.д. ( $J$ , Гц): 1.28 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.29 (кв,  $^3J = 7.2$  Гц, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ),

5.75 (д,  $^3J = 7.4$  Гц, 1H, CH), 6.02 (д,  $^3J = 7.2$  Гц, 1H, CH), 7.21 (с, 1H, C=CH), 7.92 (с, 1H,

NH), 8.04 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.00 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ),

62.16 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 66.36, 85.46 (CH–CH), 120.26 (C=CH), 147.73 (C(6)), 157.05 (C(2)=O),

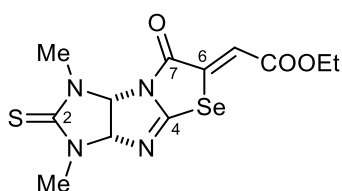
158.77 (C(7)=O), 160.17 (C(4)), 166.41 (COOEt). Масс-спектр высокого разрешения.

Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  330.9936. Вычислено: 330.9940.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}$ .

(Z)-Этил

2-(1,3-диметил-7-оксо-2-тиоксо-3,3a-дигидро-1H-имидазо

[4',5':4,5]имидазо[2,1-b][1,3]селеназол-6(2H,7H,8aH)-илиден)ацетат (33a)



Выход: 1.07 г (72%), бежевый порошок; т. пл. 157–159 °С (разл.),

$R_f = 0.79$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOH 10:0.5), ИК (KBr): 3036, 3008, 2985, 2966,

1711, 1684, 1594, 1487, 1383, 1319, 1284, 1236, 1201, 1137, 1094,

1029  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц):

1.29 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.16 (с, 3H, NMe), 3.16 (с, 3H, NMe), 4.30 (кв,  $^3J = 7.2$

Гц, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.02 (д,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, CH), 6.18 (д,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, CH), 7.23 (с, 1H,

C=CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.95 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 32.59, 34.00

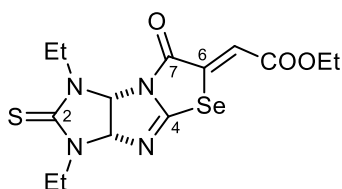
(NMe), 62.16 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 72.47, 91.01 (CH–CH), 120.58 (C=CH), 147.49 (C(6)), 158.96

(C(7)=O), 159.60 (C(4)), 166.39 (COOEt), 181.03 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения.

Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  375.0019. Вычислено: 375.0024.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSe}$ .

(Z)-Этил 2-(7-оксо-2-тиоксо-1,3-диэтил-3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-

b][1,3]селеназол(2H,7H,8aH)-илиден)ацетат (33b)



Выход: 0.95 г (78%), бежевый порошок, т. пл. 113–115 °С.  $R_f =$

0.88 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOH 10:0.5). ИК (KBr): 3054, 2976, 2936, 2874,

1714, 1682, 1632, 1601, 1464, 1424, 1393, 1374, 1324, 1269, 1235,

1193, 1133, 1093, 1045, 1030, 1015  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300

МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.16 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.14 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,

$\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.29 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.46–3.64 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.75–3.87 (м, 1H,

$\text{NCH}_2$ ), 3.88–4.05 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.30 (кв,  $^3J = 6.9$  Гц, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.06 (д,  $^3J = 7.5$  Гц,

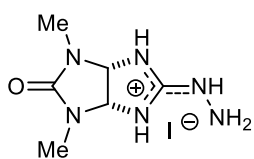


1H, CH), 6.26 (д,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, CH), 7.25 (с, 1H, C=CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.18, 12.46 (NCH $_2$ CH $_3$ ), 13.95 (COOCH $_2$ CH $_3$ ), 40.42, 40.85 (NCH $_2$ ), 62.17 (COOCH $_2$ CH $_3$ ), 70.50, 89.79 (CH–CH), 120.70 (C=CH), 147.33 (C(6)), 158.49 (C(7)=O), 159.62 (C(4)), 166.38 (COOEt), 179.83 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H] $^+$  403.0326. Вычислено: 403.0337. C $_{14}$ H $_{18}$ N $_4$ O $_3$ SSe.

#### 4.12 Методика синтеза 5-гидразиногексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2-онов **35a-c** и 5-гидразиногексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2-тионов **35d,e**.

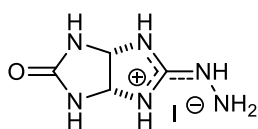
Раствор соответствующей изотиоурониевой соли **25a,b,d**, **28b,c** (60 ммоль) в MeOH (210 мл) добавляют гидразин моногидрат (70 ммоль, 3.39 мл). Реакционную массу кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин (для **35a**), 30 мин (для **35c**), или 60 мин (для **35b,d,e**) при постоянном перемешивании. Образовавшийся осадок продуктов **35a,b,d,e** отфильтровывают и промывают MeOH (10 мл). Продукт **35c** получают, упаривая реакционную массу.

##### Иодид 2-гидразино-4,6-диметил-5-оксооктагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолия-1 (**35a**)



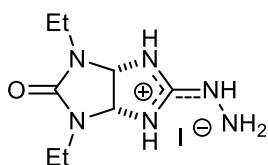
Выход 15.95 г (84%), белый порошок, т. пл. 234–236 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3282, 3232, 3173, 1681, 1598  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.72 (с, 6H, NMe), 5.44 (с, 2H, CH–CH), 8.50–10.50 (уш с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.24 (Me), 70.22 (CH–CH), 157.20 (C=O), 160.42 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M-I] $^+$  185.1144. Вычислено: 185.1145. C $_6$ H $_{12}$ N $_6$ O.

##### Иодид 2-гидразино-5-оксооктагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолия-1 (**35b**)



Выход 12.1 г (71%), бурый порошок, т. пл. 187–189 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3385, 3336, 3292, 3227, 3143, 1705, 1601  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 5.57 (с, 2H, CH), 7.57 (с, 4H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 67.70 (CH–CH), 160.22 (C=O), 160.48 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M-I] $^+$  157.0836. Вычислено: 157.0832. C $_4$ H $_8$ N $_6$ O.

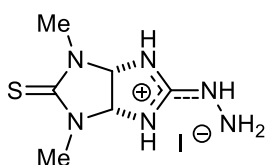
##### Иодид 2-гидразино-5-оксо-4,6-диэтилоктагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолия-1 (**35c**)



Выход 19.38 г (95%), розовая смола. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.04 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 6H, CH $_2$ CH $_3$ ), 3.13–3.17 (м, 2H, NCH $_2$ ), 3.28–3.30 (м, 2H, NCH $_2$ ), 5.60 (с, 2H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.03 (CH $_2$ CH $_3$ ), 36.32 (NCH $_2$ ), 71.45 (CH–CH),

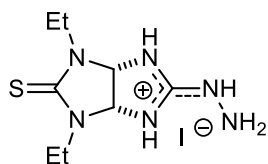
156.50 (C=O), 160.50 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M-I]<sup>+</sup> 213.1460. Вычислено: 213.1464. C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O.

#### Иодид 2-гидразоно-4,6-диметил-5-тиоксооктагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолия-1 (35d)



Выход 19.68 г (82%), бежевый порошок, т. пл. 227–229 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3301, 3180, 1704, 1579 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 3.34 (с, 6H, NMe), 5.71 (с, 2H, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 34.25 (Me), 75.35 (CH–CH), 162.31 (C=N), 183.31 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M-I]<sup>+</sup> 201.0925. Вычислено: 201.0917. C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>S.

#### Иодид 2-гидразоно-5-тиоксо-4,6-диэтилоктагидроимидазо[4,5-*d*]имидазолия-1 (35e)



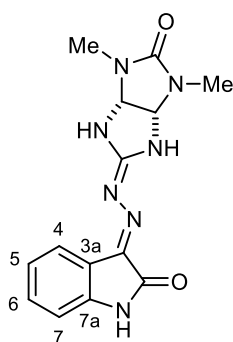
Выход 21.36 г (78%), белый порошок, т. пл. 185–187 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3275, 3184, 3121, 2999, 2973, 2932, 1703, 1582 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.12 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Гц, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.33–3.50 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.73–3.82 (м, 3H, NCH<sub>2</sub>), 5.77 (с, 2H, CH–CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 12.31 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.32 (NCH<sub>2</sub>), 72.63 (CH–CH), 160.12 (C=N), 179.79 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M-I]<sup>+</sup> 229.1233. Вычислено: 229.1230. C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S.

### 4.13 Методика синтеза азинов 34a-z

**Метод А, синтез азинов 34a-z:** к раствору соответствующего изатина **36a-f** (1 ммоль) и гидразинила **35a-e** (1 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляют гидроксид калия (2 ммоль, 119 мг), кипятят реакционную массу с обратным холодильником 15 минут и затем охлаждают до комнатной температуры. Осадок продукта **34a-z** фильтруют и очищают колоночной хроматографией в системе CHCl<sub>3</sub>:MeOH.

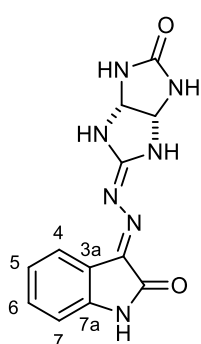
**Метод Б, синтез азина 34a:** к суспензии гидрохлорида азина **37a** (1 ммоль, 350 мг) в MeOH (20 мл) добавляют гидроксид калия (1 ммоль, 59 мг), кипятят реакционную массу с обратным холодильником 15 минут. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, осадок азина **34a** отфильтровывают.

**(E)-3-((E)-(4,6-Диметил-5-оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)индолин-2-он (34a)**



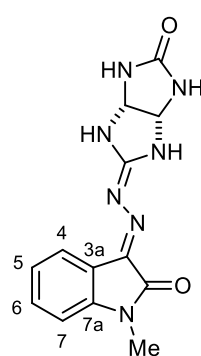
Выход 272 мг (87%, метод А); 281 мг (90%, метод Б), желтый порошок, т. пл. 236–240 °С,  $R_f = 0.45$  ( $\text{CHCl}_3$ : $\text{MeOH}$  1:5). ИК (KBr):  $\nu$  3433, 3206, 2944, 1707, 1636  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.75 (с, 6H, NMe), 5.39 (с, 2H, CH), 6.82 (д,  $^3J = 7.7$  Гц, 1H, H(7)), 6.93 (т,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, H(5)), 7.19 (т,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, H(6)), 8.32 (д,  $^3J = 7.4$  Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.18 (NMe), 69.76 (CH–CH), 109.56 (C(7)), 118.28 (C(3a)), 121.26 (C(4)), 126.22 (C(5)), 129.51 (C(6)), 139.03 (C(7a)), 141.56, 157.66 (C=O), 165.96 (C=N), 166.28 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  314.1368. Вычислено: 314.1360.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2$

**(E)-3-((E)-(5-Оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)индолин-2-он (34b)**



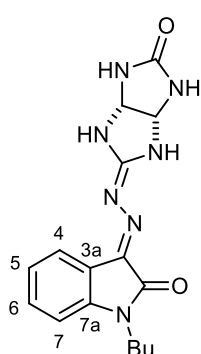
Выход 239 мг (84%), темно-зеленый порошок, т. пл. >300 °С,  $R_f = 0.52$  ( $\text{CHCl}_3$ : $\text{MeOH}$  20:9), ИК (KBr):  $\nu$  3402, 3234, 1686, 1630, 1616  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 5.52 (с, 2H, CH), 6.81 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, H(7)), 6.92 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, H(5)), 7.18 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, H(6)), 7.41 (с, 1H, NH), 8.32 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 67.05 (CH–CH), 109.48 (C(7)), 118.38 (C(3a)), 121.22 (C(4)), 126.12 (C(5)), 129.30 (C(6)), 138.43 (C(7a)), 141.46 (C=O), 160.97 (C=O), 165.88 (C=N), 166.45 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  286.1048. Вычислено: 286.1047.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_2$ .

**(E)-1-Метил-3-((E)-(5-оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)индолин-2-он (34c)**



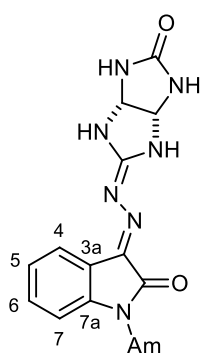
Выход 269 мг (90%), зеленый порошок, т. пл. >300 °С,  $R_f = 0.66$  ( $\text{CHCl}_3$ : $\text{MeOH}$  20:9). ИК (KBr):  $\nu$  3480, 3232, 1744, 1683, 1624  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.19 (с, 3H, NMe), 5.56 (с, 2H, CH), 6.98–7.04 (м, 2H, H(5)+H(7)), 7.29 (т,  $^3J = 7.8$  Гц, 1H, H(6)), 7.43 (с, 2H, 2NH), 8.36 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 25.81 (1-NCH<sub>3</sub>), 67.16 (CH–CH), 108.18 (C(7)), 117.54 (C(3a)), 121.87 (C(4)), 125.81 (C(5)), 129.33 (C(6)), 137.59 (C(7a)), 142.73 (C=O), 161.01 (C=O), 165.15 (C=N), 166.08 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  300.1193. Вычислено:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  300.1203.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_2$ .

**(E)-1-Бутил-3-((E)-(5-оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)индолин-2-он (34d)**



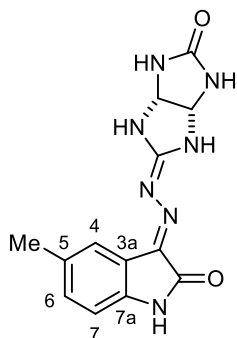
Выход 0.117 г (34%), желтый порошок, т. пл. 229–231 °С,  $R_f = 0.30$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  5:1). ИК (KBr):  $\nu$  3415, 3237, 2967, 2921, 2866, 1713, 1692, 1635, 1603  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.91 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.28–1.35 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.54–1.63 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 2H, 1- $\text{NCH}_2$ ), 5.55 (с, 2H, CH), 6.97–7.03 (2H, H(5)+H(7)), 7.27 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, H(6)), 7.40 (с, 2H, 2NH), 8.39–8.41 (м, 3H, H(4)+2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.66 ( $\text{CH}_3$ ), 19.58 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.42 ( $\text{CH}_2$ ), 38.61 ( $\text{NCH}_2$ ), 67.07 (CH–CH), 108.14 (C(7)), 117.62 (C(3a)), 121.49, 125.92, 129.15 (C(4), C(5), C(6)), 137.52 (C(7a)), 141.95 (C=O), 160.89 (C=O), 164.80 (C=N), 165.93 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  342.1673. Вычислено: 342.1673.  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$ .

**(E)-3-((E)-(5-Оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)-1-пентилиндолин-2-он (34e).**



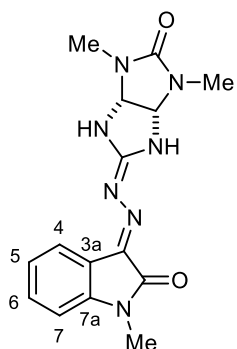
Выход 138 мг (39%), желтый порошок, т. пл. 209–213 °С,  $R_f = 0.34$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  5:1). ИК (KBr):  $\nu$  3355, 3222, 2957, 2930, 2866, 1718, 1692, 1632, 1605  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.86 (т,  $^3J = 6.5$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.19–1.31 (м, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.58–1.63 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.72 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 2H, 1- $\text{NCH}_2$ ), 5.55 (с, 2H, CH), 6.97–7.03 (2H, H(5)+H(7)), 7.27 (т,  $^3J = 7.6$  Гц, 1H, H(6)), 7.40 (с, 2H, NH), 8.39–8.41 (м, 3H, H(4)+2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.87 ( $\text{CH}_3$ ), 21.81, 26.95, 28.49 ( $\text{CH}_2$ ), 38.81 ( $\text{NCH}_2$ ), 67.03 (CH–CH), 108.07 (C(7)), 117.59 (C(3a)), 121.43 (C(4)), 125.90 (C(5)), 129.10 (C(6)), 137.50 (C(7a)), 141.93 (C=O), 160.82 (C=O), 164.74 (C=N), 165.88 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  356.1833. Вычислено: 356.1829.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$ .

**(E)-5-Метил-3-((E)-(5-оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)индолин-2-он (34f)**



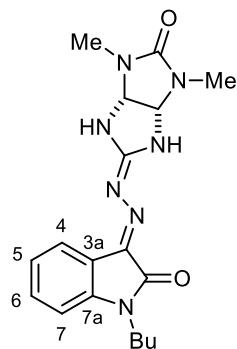
Выход 278 мг (93%), темно-зеленый порошок, т. пл. >300 °С,  $R_f = 0.59$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  20:9). ИК (KBr):  $\nu$  3439, 3248, 1723, 1704, 1667, 1637  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.24 (с, 3H, 5-Me), 5.51 (с, 2H, CH-CH), 6.69 (д,  $^3J = 7.8$  Гц, 1H, H(7)), 6.98 (д,  $^3J = 7.8$  Гц, 1H, H(6)), 7.41 (с, 1H, NH), 8.16 (с, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.91 (5- $\text{CH}_3$ ), 66.98 (CH-CH), 109.12 (C(7)), 118.44 (C(3a)), 126.67 (C(4)), 129.55 (C(5)), 129.85 (C(6)), 138.58 (C(7a)), 160.90 (C=O), 165.82 (C=N), 166.49 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  300.1204. Вычислено: 300.1203.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_2$ .

**(E)-3-((E)-(4,6-Диметил-5-оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)-1-метилиндолин-2-он (34g)**



Выход 196 мг (60%), желтый порошок, т. пл. 203–205 °С,  $R_f = 0.79$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  5:1). ИК (KBr):  $\nu$  3431, 3296, 2954, 2929, 1717, 1680, 1628, 1609  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.76 (с, 6H, NMe), 3.19 (с, 3H, 1-NMe), 5.42 (с, 2H, CH-CH), 6.99–7.04 (м, 2H, H(5)+H(7)), 7.29 (т,  $^3J = 7.7$  Гц, 1H, H(6)), 8.36 (д,  $^3J = 7.4$  Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 25.84 (1-NMe), 28.25 (NMe), 69.95 (CH-CH), 108.25 (C(7)), 117.48 (C(3a)), 121.91 (C(4)), 125.85 (C(5)), 129.46 (C(6)), 137.97 (C(7a)), 142.78 (C=O), 157.75 (C=O), 165.12 (C=N), 166.25 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  328.1514. Вычислено: 328.1516.  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$ .

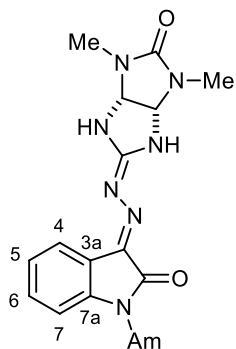
**(E)-1-Бутил-3-((E)-(4,6-диметил-5-оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)индолин-2-он (34h)**



Выход 258 мг (70%), желтый порошок, т. пл. 260–262 °С,  $R_f = 0.26$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  20:1.5). ИК (KBr):  $\nu$  3326, 3235, 2955, 2930, 2872, 1724, 1696, 1632, 1605  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.90 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27–1.34 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.54–1.61 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.77 (с, 6H, NMe), 3.73 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 2H, 1-N $\text{CH}_2$ ), 5.43 (с, 2H, CH-CH), 6.99–7.05 (м, 2H, H(5)+H(7)), 7.29 (т,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, H(6)), 8.36 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.75 ( $\text{CH}_3$ ), 19.64, 28.21 ( $\text{CH}_2$ ), 29.46 (NMe), 38.77 (N $\text{CH}_2$ ), 69.85 (CH-CH), 108.43 (C(7)),

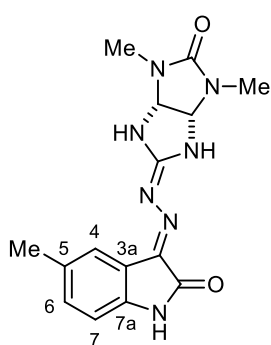
117.52 (C(3a)), 121.75 (C(4)), 126.05 (C(5)), 129.53 (C(6)), 138.07 (C(7a)), 157.77 (C=O), 165.07 (C=N), 166.21 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 370.1995. Вычислено: 370.1986. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>.

**(E)-3-((E)-(4,6-Диметил-5-оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)-гидразоно)-1-пентилиндолин-2-он (34i)**



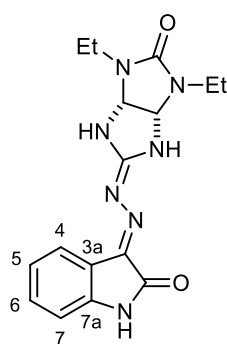
Выход 257 мг (67%), желтый порошок, т. пл. 242–243 °С, R<sub>f</sub> = 0.32 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 20:1.5). ИК (KBr):  $\nu$  3324, 2955, 2931, 2858, 1724, 1696, 1680, 1630, 1605 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.85 (т, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29–1.35 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.58–1.63 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.77 (с, 6H, NMe), 3.72 (т, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Гц, 2H, 1-NCH<sub>2</sub>), 5.42 (с, 2H, CH–CH), 6.98–7.04 (2H, H(5)+H(7)), 7.28 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Гц, 1H, H(6)), 8.39 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 13.91 (CH<sub>3</sub>), 21.84, 26.96 (CH<sub>2</sub>), 28.17, 28.51 (NMe, NCH<sub>2</sub>), 38.56 (NCH<sub>2</sub>), 69.76 (CH–CH), 108.22 (C(7)), 117.54 (C(3a)), 121.54 (C(4)), 126.07 (C(5)), 129.40 (C(6)), 138.22 (C(7a)), 142.12 (C=O), 157.61 (C=O), 164.75 (C=N), 165.92 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 384.2141. Вычислено: 384.2142. C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>.

**(E)-3-((E)-(4,6-Диметил-5-оксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)-гидразоно)-5-метилиндолин-2-он (34j)**



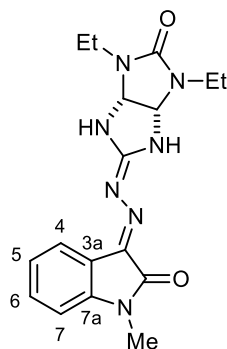
Выход 137 мг (42%), желтый порошок, т. пл. 292–293 °С, R<sub>f</sub> = 0.66 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5:1). ИК (KBr):  $\nu$  3445, 3232, 2919, 2862, 1699, 1621 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.24 (с, 3H, 5-Me), 2.75 (с, 6H, NMe), 5.37 (с, 2H, CH–CH), 6.69 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Гц, 1H, H(7)), 6.98 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, H(6)), 8.16 (с, 1H, H(4)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 20.82 (5-CH<sub>3</sub>), 28.12 (NMe), 69.88 (CH–CH), 109.01 (C(7)), 118.42 (C(3a)), 126.60, 129.48, 129.67 (C(4), C(5), C(6)), 139.28 (C(7a)), 157.57 (C=O), 165.96 (C=N), 166.32 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 328.1515. Вычислено: 328.1516. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>.

**(E)-3-((E)-(5-Оксо-4,6-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)индолин-2-он (34k)**



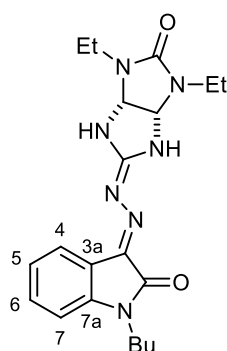
Выход 256 мг (75%), желтый порошок, т. пл. 287–289 °С,  $R_f = 0.74$  (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5:1). ИК (KBr):  $\nu$  3404, 3206, 2969, 2932, 2876, 1699, 1672, 1635, 1618 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.08 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Гц, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.13–3.19 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.42–3.46 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.50 (с, 2H, CH–CH), 6.81 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Гц, 1H, H(7)), 6.91 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Гц, 1H, H(5)), 7.18 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Гц, 1H, H(6)), 8.34 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 13.08 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 35.65 (NCH<sub>2</sub>), 67.87 (CH–CH), 109.39 (C(7)), 118.38 (C(3a)), 121.05 (C(4)), 126.25 (C(5)), 129.35 (C(6)), 139.10 (C(7a)), 141.63 (C=O), 157.80 (C=O), 165.89 (C=N), 166.22 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 342.1681. Вычислено: 342.1673. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>.

**(E)-3-((E)-(5-Оксо-4,6-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)-1-метилиндолин-2-он (34l)**



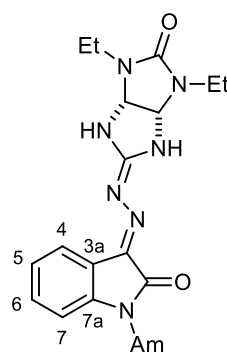
Выход 266 мг (75%), желтый порошок, т. пл. 274–276 °С,  $R_f = 0.83$  (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5:1). ИК (KBr):  $\nu$  3525, 3432, 3349, 2969, 2930, 2874, 1693, 1624, 1611 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.08 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Гц, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.09–3.20 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.17 (с, 3H, 1-NMe), 3.27–3.34 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>), 5.52 (с, 2H, CH–CH), 6.97–7.03 (м, 2H, H(5)+H(7)), 7.28 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Гц, 1H, H(6)), 8.36 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 13.08 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.71 (1-NMe), 35.66 (NCH<sub>2</sub>), 67.81 (CH–CH), 108.09 (C(7)), 117.43 (C(3a)), 121.71 (C(4)), 125.88 (C(5)), 129.37 (C(6)), 138.17 (C(7a)), 142.74 (C=O), 156.80 (C=O), 164.83 (C=N), 165.98 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 356.1833. Вычислено: 356.1829. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>.

**(E)-1-Бутил-3-((5-Оксо-4,6-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)индолин-2-он (34m)**



Выход 222 мг (56%), желтый порошок, т. пл. 283–286 °С,  $R_f = 0.32$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  20:1.5). ИК (KBr):  $\nu$  3381, 3232, 2955, 2931, 2870, 1719, 1697, 1630, 1605  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.90 (т,  $^3J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.10 (т,  $^3J = 7.0$  Гц, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.24–1.34 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.54–1.63 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.11–3.22 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.29–3.38 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.73 (т,  $^3J = 6.8$  Гц, 2H, 1- $\text{NCH}_2$ ), 5.54 (с, 2H,  $\text{CH-CH}$ ), 6.98–7.04 (м, 2H, H(5)+ H(7)), 7.28 (т,  $^3J = 7.6$  Гц, 1H, H(6)), 8.38 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.09, 13.66, 19.57 ( $\text{CH}_3$ ), 29.40, 35.72 ( $\text{CH}_2$ ), 38.65 ( $\text{NCH}_2$ ), 38.94, 39.78 ( $\text{NCH}_2$ ), 67.90 ( $\text{CH-CH}$ ), 108.27 (C(7)), 117.52 (C(3a)), 121.57 (C(4)), 126.01 (C(5)), 129.37 (C(6)), 138.00 (C(7a)), 142.07 (C=O), 156.85 (C=O), 164.85 (C=N), 166.12 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  398.2307. Вычислено: 398.2299.  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ .

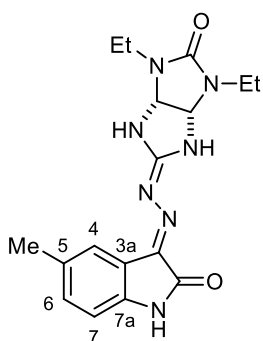
**(E)-3-((E)-(5-Оксо-4,6-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)-1-пентилиндолин-2-он (34n)**



Выход 278 мг (68%), желтый порошок, т. пл. 275–277 °С,  $R_f = 0.36$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  20:1.5). ИК (KBr):  $\nu$  3371, 3222, 2957, 2932, 2872, 1717, 1697, 1631, 1605  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.86 (т,  $^3J = 6.7$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.11 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.25–1.35 (м, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.59–1.64 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.12–3.21 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.30–3.35 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.73 (т,  $^3J = 6.8$  Гц, 2H, 1- $\text{NCH}_2$ ), 5.55 (с, 2H,  $\text{CH-CH}$ ), 6.99–7.05 (2H, H(5)+H(7)), 7.29 (т,  $^3J = 7.6$  Гц, 1H, H(6)), 8.41 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.05, 13.87 ( $\text{CH}_3$ ), 21.81, 26.93, 28.48 ( $\text{CH}_2$ ), 35.67, 38.66 ( $\text{NCH}_2$ ), 67.88 ( $\text{CH-CH}$ ), 108.18 (C(7)), 117.52 (C(3a)), 121.51 (C(4)), 126.01 (C(5)), 129.32 (C(6)), 138.04 (C(7a)), 142.05 (C=O), 156.81 (C=O), 164.78 (C=N), 166.07 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  412.2453. Вычислено: 412.2455.  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$ .

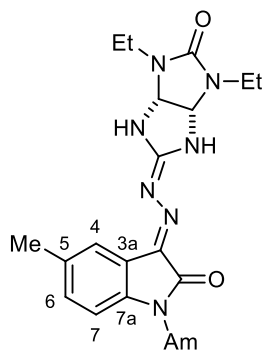


**(E)-3-((E)-(5-Оксо-4,6-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)-5-метилиндолин-2-он (34o)**



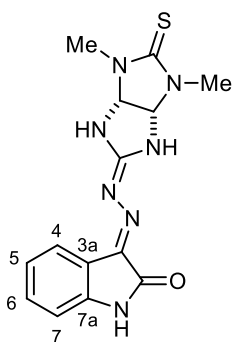
Выход 245 мг (69%), желтый порошок, т. пл. >300 °С,  $R_f = 0.77$  (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5:1). ИК (KBr):  $\nu$  3414, 3250, 2976, 2933, 2875, 1695, 1676, 1633, 1622 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.08 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Гц, 6H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.25 (с, 3H, 5-Me), 3.09–3.20 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.40–3.50 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.49 (с, 2H, CH–CH), 6.69 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Гц, 1H, H(7)), 6.98 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Гц, 1H, H(6)), 8.16 (с, 1H, H(4)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 13.09 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.89 (5-CH<sub>3</sub>), 35.59 (NCH<sub>2</sub>), 68.14 (CH–CH), 108.97 (C(7)), 118.56 (C(3a)), 126.50, 129.31, 129.62 (C(4), C(5), C(6)), 139.19 (C(7a)), 156.85 (C=O), 166.28 (C=N), 166.38 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 356.1827. Вычислено: 356.1829. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>.

**(E)-3-((E)-(5-Оксо-4,6-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)-5-метил-1-пентилиндолин-2-он (34p)**



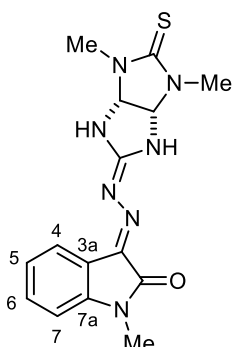
Выход 243 мг (57%), желтый порошок, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.84 (т, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Гц, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25–1.34 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.56–1.61 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.28 (с, 3H, 5-Me), 3.12–3.22 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.30–3.39 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.70 (т, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Гц, 2H, 1-NCH<sub>2</sub>), 5.53 (с, 2H, CH–CH), 6.91 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Гц, 1H, H(7)), 7.09 (д, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Гц, 1H, H(6)), 8.21 (с, 1H, H(4)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 13.09, 13.92 (CH<sub>3</sub>), 20.85 (5-CH<sub>3</sub>), 21.86, 26.97, 28.51 (CH<sub>2</sub>), 35.70, 38.95 (NCH<sub>2</sub>), 67.96 (CH–CH), 107.96 (C(7)), 117.61 (C(3a)), 126.53, 129.51, 130.40 (C(4), C(5), C(6)), 137.86 (C(7a)), 139.90 (C=O), 156.89 (C=O), 164.95 (C=N), 166.25 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 426.2608. Вычислено: 426.2612. C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>.

**(E)-3-((E)-(4,6-Диметил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)индолин-2-он (34q)**



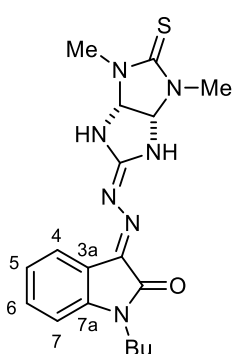
Выход 299 мг (91%), желтый порошок, т. пл. >300 °С,  $R_f = 0.68$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  5:1). ИК (KBr):  $\nu$  3366, 1709, 1636, 1616  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.07 (с, 6H, 2NMe), 5.66 (с, 2H, CH–CH), 6.81 (д,  $^3J = 7.7$  Гц, 1H, H(7)), 6.92 (т,  $^3J = 7.4$  Гц, 1H, H(5)), 7.19 (т,  $^3J = 7.7$  Гц, 1H, H(6)), 8.32 (д,  $^3J = 7.0$  Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 32.01 (NMe), 73.25 (CH–CH), 109.47 (C(7)), 118.28 (C(3a)), 121.12 (C(4)), 126.23 (C(5)), 129.46 (C(6)), 139.30 (C(7a)), 141.67 (C=O), 165.38 (C=N), 166.22 (C=N), 180.68 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  330.1133. Вычислено: 330.1132.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{OS}$ .

**(E)-3-((E)-(4,6-Диметил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)-1-метилиндолин-2-он (34r)**



Выход 322 мг (94%), желтый порошок, т. пл. 294-297 °С,  $R_f = 0.73$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  5:1). ИК (KBr):  $\nu$  3533, 3397, 3255, 2921, 1683, 1634, 1610  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.08 (с, 6H, 2NMe), 3.17 (с, 3H, 1-NMe), 5.66 (с, 2H, CH–CH), 6.98–7.03 (м, 2H, H(5)+H(7)), 7.30 (т,  $^3J = 7.7$  Гц, 1H, H(6)), 8.38 (д,  $^3J = 7.4$  Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 25.76 (1-NMe), 31.91 (NMe), 72.93 (CH–CH), 108.44 (C(7)), 116.97 (C(3a)), 122.13 (C(4)), 125.75 (C(5)), 129.81 (C(6)), 138.29 (C(7a)), 142.80 (C=O), 165.28 (C=N), 165.64 (C=N), 180.50 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  344.1290. Вычислено: 344.1288.  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{OS}$ .

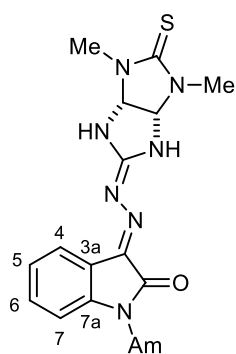
**(E)-1-Бутил-3-((E)-(4,6-диметил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)индолин-2-он (34s)**



Выход 266 г (69%), желтый порошок, т. пл. >300 °С,  $R_f = 0.33$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  20:1.5). ИК (KBr): 3235, 2957, 2930, 2869, 1701, 1635, 1606  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.91 (т,  $^3J = 7.3$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25–1.37 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.54–1.63 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.09 (с, 6H, 2NMe), 3.73 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 2H, 1-N $\text{CH}_2$ ), 5.68 (с, 2H, CH–CH), 6.98–7.04 (м, 2H, H(5)+H(7)), 7.28 (т,  $^3J = 7.7$  Гц, 1H, H(6)), 8.36 (д,  $^3J = 7.4$  Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.68 ( $\text{CH}_3$ ), 19.60, 29.41 ( $\text{CH}_2$ ), 32.06 (NMe), 38.74 (1-N $\text{CH}_2$ ), 73.16 (CH–CH), 108.42 (C(7)), 117.45 (C(3a)),

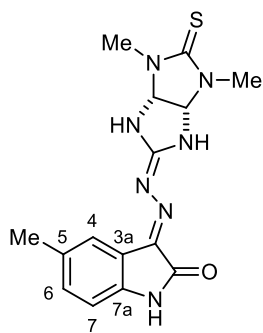
121.72 (C(4)), 126.14 (C(5)), 129.65 (C(6)), 138.60 (C(7a)), 142.26 (C=O), 164.89 (C=N), 165.50 (C=N), 180.79 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[M+H]^+$  386.1762. Вычислено: 386.1758. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>OS.

**(E)-3-((E)-(4,6-Диметил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)-1-пентилиндолин-2-он (34t)**



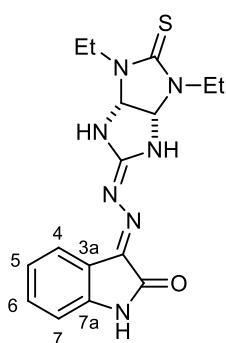
Выход 257 мг (67%), желтый порошок, т. пл. 276–279 °С,  $R_f$  = 0.59 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 20:1.5). ИК (KBr):  $\nu$  3272, 2954, 2929, 2857, 1703, 1634, 1607 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.85 (т, <sup>3</sup> $J$  = 6.5 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25–1.30 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.57–1.63 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.10 (с, 6H, 2NMe), 3.72 (т, <sup>3</sup> $J$  = 7.0 Гц, 2H, 1-NCH<sub>2</sub>), 5.69 (с, 2H, CH–CH), 6.97–7.04 (м, 2H, H(5)+H(7)), 7.30 (т, <sup>3</sup> $J$  = 7.6 Гц, 1H, H(6)), 8.39 (д, <sup>3</sup> $J$  = 7.4 Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 13.89 (CH<sub>3</sub>), 21.82, 26.91, 28.48 (CH<sub>2</sub>), 32.00 (NMe), 38.92 (1-NCH<sub>2</sub>), 73.01 (CH–CH), 108.38 (C(7)), 117.36 (C(3a)), 121.70 (C(4)), 126.12 (C(5)), 129.67 (C(6)), 138.63 (C(7a)), 142.24 (C=O), 164.85 (C=N), 165.43 (C=N), 180.73 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[M+H]^+$  400.1909. Вычислено: 400.1914. C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>OS.

**(E)-3-((E)-(4,6-Диметил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)-5-метилиндолин-2-он (34u)**



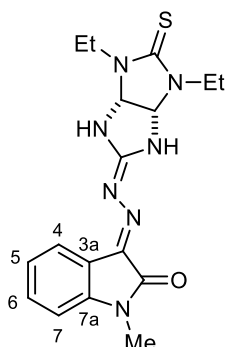
Выход 278 мг (81%), желтый порошок, т. пл. 223–226 °С,  $R_f$  = 0.65 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5:1). ИК (KBr):  $\nu$  3349, 2917, 2859, 1709, 1638, 1622 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.25 (с, 3H, 5-Me), 3.08 (с, 6H, 2NMe), 5.65 (с, 2H, CH–CH), 6.70 (д, <sup>3</sup> $J$  = 7.8 Гц, 1H, H(7)), 7.00 (д, <sup>3</sup> $J$  = 7.8 Гц, 1H, H(6)), 8.16 (с, 1H, H(4)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 20.87 (5-Me), 32.02 (NMe), 73.18 (CH–CH), 109.19 (C(7)), 118.32 (C(3a)), 126.79, 129.84, (C(4), C(5)), 139.50, 139.55 (C(6), C(7a)), 165.30 (C=N), 166.32 (C=N), 180.65 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[M+H]^+$  344.1287. Вычислено: 344.1288. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>OS.

**(E)-3-((E)-5-Тиоксо-4,6-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)индолин-2-он (34v)**



Выход 318 мг (89%), желтый порошок, т. пл. >300 °С,  $R_f = 0.75$  (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5:1). ИК (KBr):  $\nu$  3398, 3205, 2973, 2931, 2874, 1704, 1637, 1615 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.16 (т, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Гц, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.43–3.52 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.78–3.88 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.75 (с, 2H, CH–CH), 6.83 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Гц, 1H, H(7)), 6.95 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Гц, 1H, H(5)), 7.21 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Гц, 1H, H(6)), 8.36 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Гц, 1H, H(4)), 8.89 (с, 1H, NH), 10.37 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 12.28 (CH<sub>3</sub>), 39.28 (NCH<sub>2</sub>), 71.14 (CH–CH), 109.81 (C(7)), 117.87 (C(3a)), 121.53 (C(4)), 126.07 (C(5)), 129.77 (C(6)), 139.02 (C(7a)), 141.58 (C=O), 165.61 (C=N), 166.74 (C=N), 179.30 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 358.1444. Вычислено: 358.1445. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>OS.

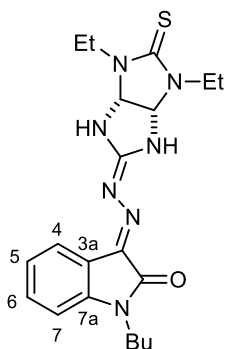
**(E)-3-((E)-5-Тиоксо-4,6-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)-1-метилиндолин-2-он (34w)**



Выход 289 мг (78%), желтый порошок, т. пл. >300 °С,  $R_f = 0.84$  (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5:1). ИК (KBr):  $\nu$  3454, 3233, 2973, 2932, 2875, 1699, 1637, 1608 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.14 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Гц, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.10–3.17 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.17 (с, 3H, 1-NMe), 3.35–3.48 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.79 (с, 2H, CH–CH), 6.99–7.06 (м, 2H, H(5)+H(7)), 7.31 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Гц, 1H, H(6)), 8.26 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 12.20 (CH<sub>3</sub>), 25.75 (1-NCH<sub>3</sub>), 39.25 (NCH<sub>2</sub>), 71.22 (CH–CH), 108.46 (C(7)), 116.92 (C(3a)), 122.18 (C(4)), 125.69 (C(5)), 129.80 (C(6)), 138.13 (C(7a)), 142.76 (C=O), 165.42 (C=N), 165.77 (C=N), 179.28 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 372.1606. Вычислено: 372.1601. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>OS.

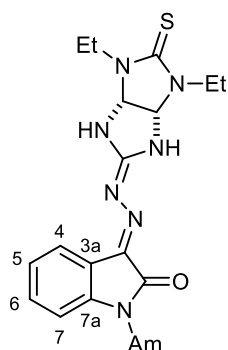
**(E)-1-Бутил-3-((E)-5-тиоксо-4,6-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)индолин-2-он (34x)**

Выход 260 мг (63%), желтый порошок, т. пл. 295–297 °С,  $R_f = 0.45$  (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 20:1.5). ИК (KBr):  $\nu$  3231, 2959, 2932, 2871, 1698, 1674, 1630, 1609 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.90 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Гц, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26–1.35 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.57–1.61 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.68–3.75 (м, 4H, 2NCH<sub>2</sub>), 3.79–3.90 (м, 2H, 2NCH<sub>2</sub>), 5.71 (с, 2H, CH–CH), 6.93–7.00 (м, 2H, H(5)+H(7)), 7.17 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Гц, 1H, H(6)),



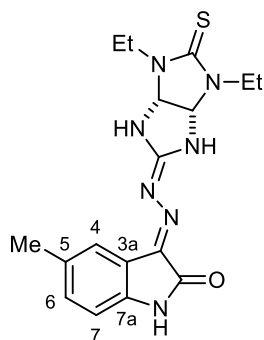
8.32 (д,  $^3J = 7.4$  Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.33, 13.66 ( $\text{CH}_3$ ), 19.59, 29.37 ( $\text{CH}_2$ ), 38.37, 39.50 ( $\text{NCH}_2$ ), 71.46 ( $\text{CH}-\text{CH}$ ), 108.33 (C(7)), 117.47 (C(3a)), 121.65 (C(4)), 126.05 (C(5)), 129.48 (C(6)), 138.30 (C(7a)), 142.15 (C=O), 164.88 (C=N), 165.67 (C=N), 179.46 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  414.2074. Вычислено: 414.2071.  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{OS}$ .

**(E)-3-((E)-5-Тиоксо-4,6-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)-1-пентилиндолин-2-он (34y).**



Выход 335 мг (78%), желтый порошок, т. пл. 283–285 °С,  $R_f = 0.47$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  20:1.5). ИК (KBr):  $\nu$  3217, 2956, 2930, 2870, 1697, 1631, 1607  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.85 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.17 (т,  $^3J = 7.0$  Гц, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.22–1.35 (м, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.59–1.63 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.40–3.52 (м, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.72 (т,  $^3J = 6.9$  Гц, 2H, 1- $\text{NCH}_2$ ), 3.81–3.90 (м, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.77 (с, 2H,  $\text{CH}-\text{CH}$ ), 6.99–7.04 (м, 2H, H(5)+H(7)), 7.30 (т,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, H(6)), 8.40 (д,  $^3J = 7.3$  Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.29, 13.91 ( $\text{CH}_3$ ), 21.84, 26.92, 28.48 ( $\text{CH}_2$ ), 38.54, 38.87 ( $\text{NCH}_2$ ), 71.29 ( $\text{CH}-\text{CH}$ ), 108.33 (C(7)), 117.37 (C(3a)), 121.64 (C(4)), 126.12 (C(5)), 129.61 (C(6)), 138.59 (C(7a)), 142.18 (C=O), 164.74 (C=N), 165.44 (C=N), 179.35 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  428.2234. Вычислено: 428.2227.  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{OS}$ .

**(E)-3-((E)-4,6-Диэтил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)-5-метилиндолин-2-он (34z)**

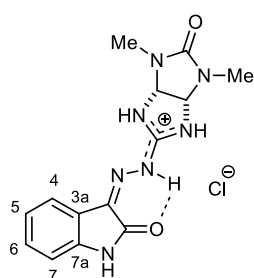


Выход 300 мг (81%), желтый порошок, т. пл. 258–261 °С,  $R_f = 0.77$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  5:1). ИК (KBr):  $\nu$  3290, 3219, 2977, 2929, 2871, 1713, 1677, 1624  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.16 (т,  $^3J = 7.0$  Гц, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.26 (с, 3H, 5-Me), 3.39–3.57 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.78–3.88 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.76 (с, 2H,  $\text{CH}-\text{CH}$ ), 6.73 (д,  $^3J = 7.9$  Гц, 1H, H(7)), 7.03 (д,  $^3J = 7.9$  Гц, 1H, H(6)), 8.15 (с, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.42 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.97 (5-Me), 39.41 ( $\text{NCH}_2$ ), 71.34 ( $\text{CH}-\text{CH}$ ), 109.57 (C(7)), 118.24 (C(3a)), 126.83, 130.18, 130.32 (C(4), C(5), C(6)), 139.54 (C(7a)), 165.66 (C=N), 166.82 (C=N), 179.57 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  372.1611. Вычислено: 372.1601.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{OS}$ .

#### 4.14 Синтез гидрохлоридов азинов 37а-е

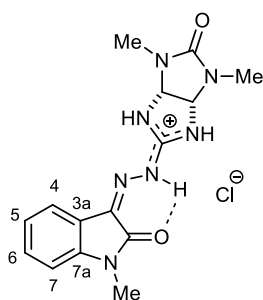
К суспензии соответствующего азина **34a,b,g,j,q,v** (1 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляют 0.2 мл 35% водной соляной кислоты и выдерживают 15 минут при кипении. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из воды, получая продукты **37a-е**.

##### Хлорид 4,6-диметил-5-оксо-2-((Z)-2-(2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазолия-1 (37а)



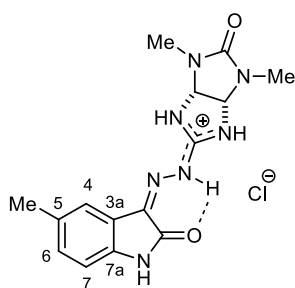
Выход 244 мг (70%), желтый порошок т. пл. 280-283 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3250, 3151, 3054, 1713, 1660, 1629, 1594  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.83 (с, 6H, NMe), 5.74 (с, 2H, CH-CH), 7.00 (д,  $^3J = 7.8$  Гц, 1H, H(7)), 7.15 (т,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, H(5)), 7.45 (т,  $^3J = 7.8$  Гц, 1H, H(6)), 7.68 (д,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, H(4)), 11.44 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.44 (NMe), 72.99 (CH-CH), 112.51 (C(7)), 119.48 (C(3a)), 123.10 (C(4)), 124.61 (C(5)), 134.03 (C(6)), 140.72 (C(7a)), 143.36 (C=O), 158.38 (C=O), 160.54 (C=N), 163.30 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  314.1363. Вычислено: 314.1360.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2$ .

##### Хлорид 4,6-диметил-5-оксо-2-((Z)-2-(1-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазолия-1 (37b)



Выход 182 мг (50%), желтый порошок, т. пл. >300 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3403, 2932, 2887, 1725, 1704, 1660, 1628  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.90 (с, 6H, 2NMe), 3.08 (с, 3H, 1-NMe), 5.71 (уш.с, 2H, CH), 6.86 (д,  $^3J = 7.9$  Гц, 1H, H(7)), 6.99 (т,  $^3J = 7.6$  Гц, 1H, H(5)), 7.27 (т,  $^3J = 7.7$  Гц, 1H, H(6)), 7.36 (д,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 26.80 (1-NCH $_3$ ), 29.63 (NCH $_3$ ), 72.83 (CH-CH), 110.92 (C(7)), 118.69 (C(3a)), 122.82 (C(4)), 125.07 (C(5)), 133.91 (C(6)), 139.66 (C(7a)), 144.83 (C=O), 158.33 (C=O), 160.57 (C=N), 161.27 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  328.1520. Вычислено: 328.1516.  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$ .

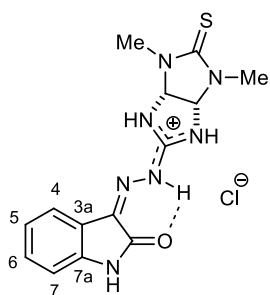
##### Хлорид 4,6-диметил-5-оксо-2-((Z)-2-(5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазолия-1 (37с)



Выход 98 мг (27%), т. пл. 272–274 °С, желтый порошок. ИК (KBr):  $\nu$  3242, 2715, 2653, 1720, 1655, 1630  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.26 (с, 3H, 5-Me), 2.97 (с, 6H, NMe), 5.82 (уш.с, 2H, CH), 6.73 (д,  $^3J = 8.0$  Гц, 1H, H(7)), 7.10 (д,  $^3J = 8.0$  Гц, 1H, H(6)), 7.22 (с, 1H, H(4)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 19.65 (5-Me), 27.85 (NMe), 71.53 (CH-CH), 110.88 (C(7)), 118.23 (C(3a)), 121.79 (C(4)), 124.83 (C(5)), 133.37 (C(6)), 139.68 (C(7a)), 157.21

(C=O), 159.14 (C=N), 162.23 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M-Cl]<sup>+</sup> 328.1517. Вычислено: 328.1516. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>.

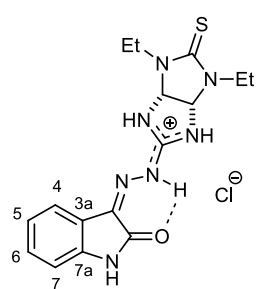
**Хлорид 4,6-диметил-2-((Z)-2-(2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-5-тиоксо-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазолия-1 (37d)**



Выход 168 мг (46%), желтый порошок, т. пл. 275–277 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3493, 3131, 1697, 1661, 1623, 1597 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 3.15 (с, 6H, NMe), 6.01 (с, 2H, CH–CH), 7.00 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Гц, 1H, H(7)), 7.14 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Гц, 1H, H(5)), 7.45 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Гц, 1H, H(6)), 7.70 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Гц, 1H, H(4)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 32.39 (NMe), 73.31 (CH–CH), 111.51 (C(7)), 119.09 (C(3a)), 122.02, 122.76 (C(4), C(5)), 133.02 (C(6)), 140.20 (C(7a)), 143.28

(C=O), 157.67 (C=N), 161.86 (C=N), 180.89 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M-Cl]<sup>+</sup> 330.1131. Вычислено: 330.1132. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>OS.

**Хлорид 2-((Z)-2-(2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-5-тиоксо-4,6-диэтил-1,3а,4,5,6,6а-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазолия-1 (37е)**



Выход 291 мг (74%), желтый порошок, т. пл. 269–271 °С. ИК (KBr):  $\nu$  3127, 3093, 2974, 2734, 1714, 1665, 1622 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.18 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Гц, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.52-3.62 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.72-3.90 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.08 (с, 2H, CH–CH), 6.99 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Гц, 1H, H(7)), 7.15 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Гц, 1H, H(5)), 7.45 (т, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Гц, 1H, H(6)), 7.67 (д, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Гц, 1H, H(4)), 11.41 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C

(75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 12.38 (CH<sub>3</sub>), 39.78 (NCH<sub>2</sub>), 72.80 (CH–CH), 111.43 (C(7)), 119.11 (C(3a)), 122.00, 122.72 (C(4), C(5)), 132.97 (C(6)), 140.13 (C(7a)), 143.29 (C=O), 157.58 (C=N), 161.64 (C=N), 180.13 (C=S). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M-Cl]<sup>+</sup> 358.1449. Вычислено: 358.1445. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>OS.

#### 4.15 Изомеризация азина 34v и гидрохлорида азина 37е

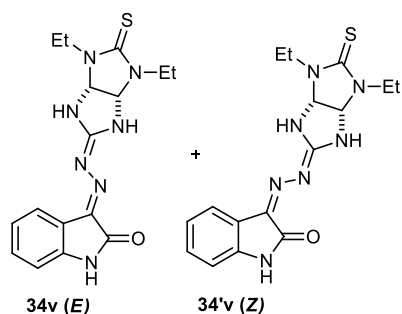
Изучение изомеризации азинов под действием УФ/видимого света или нагревании проводили в ЯМР ампуле (боросиликатное стекло, диаметр 5 мм). Навеску азина 34v или гидрохлорида азина 37е (5 мг) растворяют в 0.5 мл ДМСО-*d*<sub>6</sub>.

##### 4.15.1 Изомеризация азина 34v под действием УФ и видимого света

Ампулу с раствором *E*-изомера азина 34v облучают УФ светом (лампа Vilber VL-6.LC) с длиной волны 254 нм, мощность 6 Вт в изолированной от дневного света камере в течение 28 ч. Получают равновесную смесь *E*- и *Z*-изомеров азина 34v (34v+34'v) в соотношении

1:1. Полученную смесь изомеров **34v**+**34'v** 1:1 выдерживают на солнечном свете в течение 30 дней и получают смесь соединений **34v** и **34'v** с соотношением 85:15.

**(E)-3-((E)-(5-Тиоксо-4,6-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)-гидразоно)индолин-2-он 34v** и **(Z)-3-((Z)-(5-тиоксо-4,6-диэтилгексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-илиден)гидразоно)индолин-2-он 34'v**

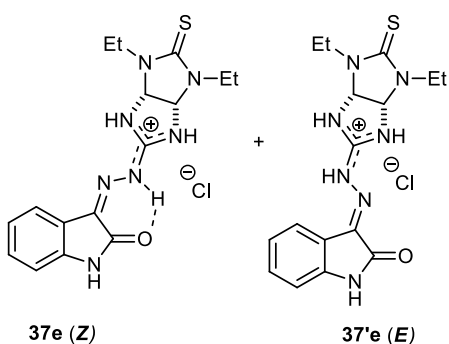


Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.14 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 6H+6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , **34v**+**34'v**), 3.43-3.52 (м, 2H+2H,  $\text{NCH}_2$ , **34v**+**34'v**), 3.78-3.88 (м, 2H+2H,  $\text{NCH}_2$ , **34v**+**34'v**), 5.76 (с, 2H+2H,  $\text{CH}-\text{CH}$ , **34v**+**34'v**), 6.79 (д,  $^3J = 7.7$  Гц, 1H, H(7) **34'v**), 6.84 (д,  $^3J = 7.7$  Гц, 1H, H(7), **34v**), 6.94 (т,  $^3J = 7.7$  Гц, 1H, H(5), **34'v**), 7.20 (т,  $^3J = 7.6$  Гц, 1H, H(6), **34'v**), 7.21 (т,  $^3J = 7.6$  Гц, 1H, H(6), **34v**), 7.59 (д,  $^3J = 7.4$  Гц, 1H, H(4), **34'v**), 8.29 (д,  $^3J = 7.6$  Гц, 1H, H(4), **34v**), 8.99 (с, 2H+2H, NH, **34v**+**34'v**), 10.37 (с, 1H, NH, **34v**), 10.43 (с, 1H, NH, **34'v**).

#### 4.15.2 Изомеризации гидрохлорида азина **37e** при нагревании

Ампулу с раствором *Z*-изомера гидрохлорида **37e** нагревают на бане с этиленгликолем до 130 °С и выдерживают при этой температуре 5 мин. Получают равновесную смесь *E*- и *Z*-изомеров **37'e**+**37e** в соотношении 1:1.

Хлориды **2-((Z)-2-(2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-5-тиоксо-4,6-диэтил-1,3a,4,5,6,6a-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазолия-1 37e** и **2-((E)-2-(2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-5-тиоксо-4,6-диэтил-1,3a,4,5,6,6a-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазолия-1 37'e**



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.18 (т,  $^3J = 7.1$  Гц, 6H+6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ , **37'e**+**37e**), 3.52-3.62 (м, 2H+2H,  $\text{NCH}_2$ , **37'e**+**37e**), 3.72-3.90 (м, 2H+2H,  $\text{NCH}_2$ , **37'e**+**37e**), 5.82 (с, 2H,  $\text{CH}-\text{CH}$ , **37'e**), 6.08 (с, 2H,  $\text{CH}-\text{CH}$ , **37e**), 6.87 (д,  $^3J = 7.7$  Гц, 1H, H(7), **37'e**), 6.98 (т,  $^3J = 7.7$  Гц, 1H, H(5), **37'e**), 6.99 (д,  $^3J = 7.7$  Гц, 1H, H(7), **37e**), 7.15 (т,  $^3J = 7.6$  Гц, 1H, H(5), **37e**), 7.27 (т,  $^3J = 7.7$  Гц, 1H, H(6), **37'e**), 7.45 (т,  $^3J = 7.6$  Гц, 1H, H(6), **37e**), 7.66 (д,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, H(4), **37e**), 8.35 (д,  $^3J = 7.5$  Гц, 1H, H(4), **37'e**), 9.39 (с, 1H, NH, **37'e**), 10.59 (с, 1H, NH, **37e**), 11.41 (с, 1H, NH, **37e**).



## 5 Выводы

1. Предложены новые методы функционализации имидазо[4,5-*d*]имидазолов.
2. Разработаны подходы к синтезу широкого круга новых бициклических производных гликольурилов, неизвестных ранее трициклических систем и недоступных азинов, содержащих имидазо[4,5-*d*]имидазолный и оксиндольный фрагменты.
3. Синтезированы ранее недоступные 1-замещённые, в том числе энантиомерно чистые, 1-алкил-4-метил-, 1,3,4-триалкилсемитиогликольурилы и 1,3-дизамещённые тиогликольурилы при взаимодействии 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов(тионов) с HNCS или 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов с различными мочевидами.
4. Подобраны условия селенирования тио(семитио)гликольурилов, состоящего из *S*-метилирования исходных субстратов до соответствующих изотиоурониевых солей с их последующим взаимодействием с NaHSe, генерируемым *in situ* реакцией Se с NaBH<sub>4</sub>.
5. Синтезированы первые представители новых гетероциклических систем 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолов и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолов с использованием реакции 1,3-дизамещённых тио(семитио)гликольурилов, тиоселено(семиселено)гликольурилов с диэтилацетилендикарбоксилатом.
6. Реализован метод синтеза новых гибридных молекул на основе последовательного взаимодействия изотиоурониевых солей тио(семитио)гликольурилов с гидратом гидразина и последующей конденсацией образовавшихся гидразоноимидазоимидазолов с изатинами.
7. При исследовании изомеризации под действием кислот и оснований, температуры, УФ- и видимого света выявлены первые молекулярные переключатели в ряду азинов, содержащих фрагменты имидазо[4,5-*d*]имидазола и оксиндола.
8. Установлено, что тиоселено- и семиселеногликольурилы являются новым классом соединений с мощной противогрибковой активностью в отношении *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans* и низкой цитотоксичностью. 1-(2-Фенетил)-семиселеногликольурил является соединением лидером.
9. Показано, что 1,3,4-триалкилсемиселеногликольурилы, тиоселеногликольурилы и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолы эффективно ингибируют рост грибов-фитопатогенов *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum*. 1,3-Дипропил-4-этилсемиселеногликольурил, 1,3-диэтилтиоселеногликольурил и (*Z*)-этил 2-(7-оксо-2-тиоксо-1,3-диэтил-3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназол-6(2*H*,7*H*,8*aH*)-илиден)ацетат обладают наибольшей активностью.

## Список литературы

1. Vummaleti S. V. C., Nelson D. J., Poater A., Gómez-Suárez A., Cordes D. B., Slawin A. M. Z., Nolan S. P., Cavallo L. What Can NMR Spectroscopy of Selenoureas and Phosphinidenes Teach Us about the  $\pi$ -Accepting Abilities of *N*-Heterocyclic Carbenes? // Chem. Sci. – 2015. – V. 6. – № 3. – P. 1895–1904.
2. Liske A., Verlinden K., Buhl H., Schaper K., Ganter C. Determining the  $\pi$ -Acceptor Properties of *N*-Heterocyclic Carbenes by Measuring the  $^{77}\text{Se}$  NMR Chemical Shifts of Their Selenium Adducts // Organometallics – 2013. – V. 32. – № 19. – P. 5269–5272.
3. Verlinden K., Buhl H., Frank W., Ganter C. Determining the Ligand Properties of *N*-Heterocyclic Carbenes from  $^{77}\text{Se}$  NMR Parameters // Eur. J. Inorg. Chem. – 2015. – V. 2015. – № 14. – P. 2416–2425.
4. Lim D., Gründemann D., Seebeck F. P. Total Synthesis and Functional Characterization of Selenoneine // Angew. Chem. Int. Ed. – 2019. – V. 58. – № 42. – P. 15026–15030.
5. Roy G., Das D., Mugesh G. Bioinorganic Chemistry Aspects of the Inhibition of Thyroid Hormone Biosynthesis by Anti-Hyperthyroid Drugs // Inorganica Chim. Acta – 2007. – V. 360. – № 1. – P. 303–316.
6. Bhabak K. P., Mugesh G. Antithyroid Drugs and Their Analogues Protect Against Peroxynitrite-Mediated Protein Tyrosine Nitration—A Mechanistic Study // Chem. Eur. J. – 2010. – V. 16. – № 4. – P. 1175–1185.
7. Roy G., Jayaram P. N., Mugesh G. Inhibition of Lactoperoxidase-Catalyzed Oxidation by Imidazole-Based Thiones and Selones: A Mechanistic Study // Chem. Asian J. – 2013. – V. 8. – № 8. – P. 1910–1921.
8. Пат. 2017168451 WO, МПК C07C 5/10. Derivatives of imidazole and benzimidazole, method of preparation and use thereof / Roy G., Banerjee M., Karri R., Chalana A., Das R.; 2017/050122, 31.03.2017, 05.10.2017.
9. Jonek M., Makhloufi A., Rech P., Frank W., Ganter C. Synthesis and Reactivity of (Benz)imidazol-2-Ylidenes with Exocyclic *N*-Acyl or *N*-Sulfonyl Groups // J. Organomet. Chem. – 2014. – V. 750. – P. 140–149.
10. Nagar S., Chatterjee S., Goswami D., Cordes D. B., Slawin A. M. Z., Chauhan R. S., Prabhu P. Reactivity of Nickel Metal Precursors towards Amido Linked *N*-Heterocyclic Carbenes and Their Catalytic Studies for Cross Coupling Reactions // Inorg. Chim. Acta – 2020. – V. 504. – P. 119446.
11. Vaddamanu M., Velappan K., Prabusankar G. Homoleptic and Heteroleptic Zn(II) Selone Catalysts for Thioetherification of Aryl Halides without Scrubbing Oxygen // New J. Chem.

- 2020. – V. 44. – № 9. – P. 3574–3583.
12. Malchau C., Fries D. V., Mees Y., Jakobs M. F., Sun Y., Becker S., Niedner-Schatteburg G., Thiel W. R. Transition Metal Complexes of NHC Ligands Functionalized with the Cationic ( $\eta^5$ -Cyclopentadienyl)( $\eta^6$ -phenyl)Iron(II) Motif // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2022. – V. 2022. – № 16.
  13. Huang S., Sheng X., Bian M., Yang Z., Lu Y., Liu W. Synthesis and in Vitro Anticancer Activities of Selenium *N*-heterocyclic Carbene Compounds // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2021. – V. 98. – № 3. – P. 435–444.
  14. Пат. 113135958 CN, МПК C07F 9/6506, A61K 31/675, A61P 31/04. Application of *N*-heterocyclic carbene selenium-gold compound in preparation of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* drug / Tonghui M., Wukun L., Xiuli C., Xiaochi M., Sheng H; 202110378013.2, 08.04.2021, 20.07.2021.
  15. Barnett C., Cole M. L., Harper J. B. Steric Properties of *N*-Heterocyclic Carbenes Affect the Performance of Electronic Probes // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2021. – V. 2021. – № 47. – P. 4954–4958.
  16. Manjare S. T., Singh H. B., Butcher R. J. Synthesis and Glutathione Peroxidase-like Activity of *N*-Heterocyclic Carbene Derived Cationic Diselenides // *Tetrahedron* – 2012. – V. 68. – № 51. – P. 10561–10566.
  17. Ashraf R., Iqbal M. A., Bhatti H. N., Janjua M. R. S. A., El-Naggar M. Bioactivity and DNA/BSA Interactions of Selenium *N*-Heterocyclic Carbene Adducts // *ChemistrySelect* – 2020. – V. 5. – № 35. – P. 10970–10981.
  18. Liu Y., Chen Z.-H., Li Y., Qian J., Li Q., Wang H. Boryl-Dictated Site-Selective Intermolecular Allylic and Propargylic C–H Amination // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – V. 144. – № 31. – P. 14380–14387.
  19. Gonzalez R., Azpiroz R., Sharma P., Villamizar C C. P., Anzaldo B., Pérez-Flores F. J., Toscano R. A. Ferrocenylated Chalcogen (Se and Te)-Containing *N*-Heterocyclic Carbenes: Selenones, Silver and Palladium Complexes // *Inorganica Chim. Acta* – 2020. – V. 506. – P. 119531.
  20. Teh W. P., Obenschain D. C., Black B. M., Michael F. E. Catalytic Metal-Free Allylic C–H Amination of Terpenoids // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020. – V. 142. – № 39. – P. 16716–16722.
  21. Barthes C., Duhayon C., Canac Y., César V. *N*-Cyclopropenio-Imidazol-2-Ylidene: An *N*-Heterocyclic Carbene Bearing an *N*-Cationic Substituent // *Chem. Commun.* – 2020. – V. 56. – № 22. – P. 3305–3308.

22. Hölzel T., Belyaev A., Terzi M., Stenzel L., Gernert M., Marian C. M., Steffen A., Ganter C. Linear Carbene Pyridine Copper Complexes with Sterically Demanding *N,N'*-Bis(Tryl)Imidazolylidene: Syntheses, Molecular Structures, and Photophysical Properties // *Inorg. Chem.* – 2021. – V. 60. – № 23. – P. 18529–18543.
23. Steiner G., Kopacka H., Ongania K., Wurst K., Preishuber-Pflügl P., Bildstein B. Heteroditopic Imino *N*-Heterocyclic Carbenes and Their Sulfur, Selenium, and Tungsten Tetracarbonyl Derivatives // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2005. – V. 2005. – № 7. – P. 1325–1333.
24. Пат. 2021/142281 WO, МПК C07F 15/00, B01J 31/00. Ligands for transition metal catalysts / Szostak M., Zhao Q., Meng G., Li G; US2021/012726, 08.01.2021, 15.07.2021.
25. Zhao Q., Meng G., Li G., Flach C., Mendelsohn R., Lalancette R., Szostak R., Szostak M. IPr<sup>#</sup> – Highly Hindered, Broadly Applicable *N*-Heterocyclic Carbenes // *Chem. Sci.* – 2021. – V. 12. – № 31. – P. 10583–10589.
26. Rodríguez H., Gurau G., Holbrey J. D., Rogers R. D. Reaction of Elemental Chalcogens with Imidazolium Acetates to Yield Imidazole-2-Chalcogenones: Direct Evidence for Ionic Liquids as Proto-Carbenes // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – № 11. – P. 3222.
27. Tarrieu R., Delgado I. H., Zinna F., Dorcet V., Colombel-Rouen S., Crévisy C., Baslé O., Bosson J., Lacour J. Hybrids of Cationic [4]Helicene and *N*-Heterocyclic Carbene as Ligands for Complexes Exhibiting (Chir)Optical Properties in the Far Red Spectral Window // *Chem. Commun.* – 2021. – V. 57. – № 31. – P. 3793–3796.
28. Bakhonsky V. V., Becker J., Mlostoń G., Schreiner P. R. *N*-Alkoxyimidazolylidines (NOHCs): Nucleophilic Carbenes Based on an Oxidized Imidazolium Core // *Chem. Commun.* – 2022. – V. 58. – № 10. – P. 1538–1541.
29. Saab M., Nelson D. J., Tzouras N. V., Bayrakdar A. C. A. T., Nolan S. P., Nahra F., Van Hecke K. Straightforward Access to Chalcogenoureas Derived from *N*-Heterocyclic Carbenes and Their Coordination Chemistry // *Dalton Trans.* – 2020. – V. 49. – № 34. – P. 12068–12081.
30. Tzouras N. V., Nahra F., Falivene L., Cavallo L., Saab M., Van Hecke K., Collado A., Collett C. J., Smith A. D., Cazin C. S. J., Nolan S. P. A Mechanistically and Operationally Simple Route to Metal–*N*-Heterocyclic Carbene (NHC) Complexes // *Chem. Eur. J.* – 2020. – V. 26. – № 20. – P. 4515–4519.
31. Nahra F., Van Hecke K., Kennedy A. R., Nelson D. J. Coinage Metal Complexes of Selenoureas Derived from *N*-Heterocyclic Carbenes // *Dalton Trans.* – 2018. – V. 47. – № 31. – P. 10671–10684.

32. Mames A., Pietrzak M., Bernatowicz P., Kubas A., Luboradzki R., Ratajczyk T. NMR Crystallography Enhanced by Quantum Chemical Calculations and Liquid State NMR Spectroscopy for the Investigation of Se-NHC Adducts // *Chem. Eur. J.* – 2021. – V. 27. – № 66. – P. 16477–16487.
33. Engl P. S., Santiago C. B., Gordon C. P., Liao W.-C., Fedorov A., Copéret C., Sigman M. S., Togni A. Exploiting and Understanding the Selectivity of Ru-*N*-Heterocyclic Carbene Metathesis Catalysts for the Ethenolysis of Cyclic Olefins to  $\alpha,\omega$ -Dienes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – V. 139. – № 37. – P. 13117–13125.
34. Tian F., Chen Y., Li P., Lu S. A Novel Method for Synthesis of 1, 3-Dialkylimidazole-2-Selenones in Water // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* – 2014. – V. 189. – № 9. – P. 1391–1395.
35. Srinivas K., Suresh P., Babu C. N., Sathyanarayana A., Prabusankar G. Heavier Chalcogenone Complexes of Bismuth(III) Trihalides: Potential Catalysts for Acylative Cleavage of Cyclic Ethers // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – № 20. – P. 15579–15590.
36. Nelson D. J., Collado A., Manzini S., Meiries S., Slawin A. M. Z., Cordes D. B., Nolan S. P. Methoxy-Functionalized *N*-Heterocyclic Carbenes // *Organometallics* – 2014. – V. 33. – № 8. – P. 2048–2058.
37. Holschumacher D., Daniliuc C. G., Jones P. G., Tamm M. Sulfur and Selenium Activation by Frustrated NHC/B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> Lewis Pairs; Conformational Flexibility of Products // *Z. Naturforsch. B* – 2011. – V. 66. – № 4. – P. 371–377.
38. Twycross D., Davey C. J., Cole M. L., McKay A. I. Stereoelectronic Characterization and Catalytic Potential of a 1,3-Bis(2,6-terphenyl)-Substituted *N*-Heterocyclic Carbene // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2021. – V. 2021. – № 22. – P. 2133–2140.
39. Yamauchi Y., Hoshimoto Y., Kawakita T., Kinoshita T., Uetake Y., Sakurai H., Ogoshi S. Room-Temperature Reversible Chemisorption of Carbon Monoxide on Nickel(0) Complexes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – V. 144. – № 19. – P. 8818–8826.
40. Jafarpour L., Stevens E. D., Nolan S. P. A Sterically Demanding Nucleophilic Carbene: And Catalytic Application in Olefin Metathesis // *J. Organomet. Chem.* – 2000. – V. 606. – P. 49–54.
41. Meiries S., Speck K., Cordes D. B., Slawin A. M. Z., Nolan S. P. [Pd(IPr\*<sup>OMe</sup>)(acac)Cl]: Tuning the *N*-Heterocyclic Carbene in Catalytic C–N Bond Formation // *Organometallics* – 2013. – V. 32. – №1. – P. 330–339.
42. Arduengo A. J., Krafczyk R., Schmutzler R., Craig H. A., Goerlich J. R., Marshall W. J., Unverzagt M. Imidazolylidenes, Imidazolinyliidenes and Imidazolidines // *Tetrahedron* –

1999. – V. 55. – № 51. – P. 14523–14534.
43. Kuhn N., Henkel G., Kratz T. 2-Selenoimidazoline // *Z. Naturforsch. B* – 1993. – V. 48. – №7. —P. 973–977.
44. Tretiakov M., Shermolovich Y. G., Singh A. P., Samuel P. P., Roesky H. W., Niepötter B., Visscher A., Stalke D. Lewis-Base Stabilized Diiodine Adducts with *N*-Heterocyclic Chalcogenamides // *Dalton Trans.* – 2013. – V. 42. – № 36. – P. 12940–12946.
45. Cauwenbergh T., Scattolin T., Simoens A., Tzouras N. V., Stevens C. V., Nolan S. P. Continuous Flow Synthesis of Sulfur- and Selenium–NHC Compounds (NHC= *N*-Heterocyclic Carbene) // *Eur. J. Org. Chem.* – 2022. – V. 2022. – № 15. – P. 15–20.
46. Nelson D. J., Nahra F., Patrick S. R., Cordes D. B., Slawin A. M. Z., Nolan S. P. Exploring the Coordination of Cyclic Selenoureas to Gold(I) // *Organometallics* – 2014. – V. 33. – № 13. – P. 3640–3645.
47. Hoshimoto Y., Kinoshita T., Ohashi M., Ogoshi S. A Strategy to Control the Reactivation of Frustrated Lewis Pairs from Shelf-Stable Carbene Borane Complexes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – V. 54. – № 40. – P. 11666–11671.
48. Bantreil X., Nolan S. P. Synthesis of *N*-Heterocyclic Carbene Ligands and Derived Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts // *Nat. Protoc.* – 2011. – V. 6. – № 1. – P. 69–77.
49. Gómez-Suárez A., Ramón R. S., Songis O., Slawin A. M. Z., Cazin C. S. J., Nolan S. P. Influence of a Very Bulky *N*-Heterocyclic Carbene in Gold-Mediated Catalysis // *Organometallics* – 2011. – V. 30. – № 20. – P. 5463–5470.
50. Arduengo A. J., Bock H., Chen H., Denk M., Dixon D. A., Green J. C., Herrmann W. A., Jones N. L., Wagner M., West R. Photoelectron Spectroscopy of a Carbene/Silylene/Germylene Series // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – V. 116. – № 15. – P. 6641–6649.
51. Zapf L., Peters S., Bertermann R., Radius U., Finze M. Tricyanoborane-Functionalized Anionic *N*-Heterocyclic Carbenes: Adjustment of Charge and Stereo-Electronic Properties // *Chem. Eur. J.* – 2022. – V. 28. – № 39.
52. Zapf L., Radius U., Finze M. 1,3-Bis(Tricyanoborane)Imidazoline-2-ylidene Anion – A Ditopic Dianionic *N*-Heterocyclic Carbene Ligand // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2021. – V. 60. – № 33. – P. 17974–17980.
53. Ho L. P., Koneczny M., Bannenberg T., Tamm M. Determination of the  $\pi$ -Accepting Properties of Borate-, Aluminate-, and Gallate-Functionalized *N*-Heterocyclic Carbenes by  $^{77}\text{Se}$  NMR Spectroscopy // *Inorg. Chem.* – 2021. – V. 60. – № 12. – P. 9019–9028.
54. Wang Y., Xie Y., Abraham M. Y., Wei P., Schaefer H. F., Schleyer P. v. R., Robinson G.

- H. A Viable Anionic *N*-Heterocyclic Dicarbene // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – № 41. – P. 14370–14372.
55. Kronig S., Theuergarten E., Daniliuc C. G., Jones P. G., Tamm M. Anionic *N*-Heterocyclic Carbenes That Contain a Weakly Coordinating Borate Moiety // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2012. – V. 51. – № 13. – P. 3240–3244.
  56. Eugene L. Kolychev, Sabrina Kronig, Kai Brandhorst, Matthias Freytag, Peter G. Jones and M. T. Complexes with Anionic *N*-Heterocyclic Carbene Ligands as Catalysts for the Hydrogenation of Alkenes in Nonpolar Media // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – № 33. – P. 12448–12459.
  57. Deev S., Batsyts S., Sheina E., Shestakova T. S., Khalimbadzha I., Kiskin M. A., Charushin V., Chupakhin O., Paramonov A. S., Shenkarev Z. O., Namyslo J. C., Schmidt A. Betaine–*N*-Heterocyclic Carbene Interconversions of Quinazolin-4-One Imidazolium Mesomeric Betaines. Sulfur, Selenium, and Borane Adduct Formation // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – V. 2020. – № 4. – P. 450–465.
  58. Kureja K., Zinke J., Bruhn C., Siemeling U. Imidazolium-Benzimidazolates as Convenient Sources of Donor-Functionalised Normal and Abnormal *N*-Heterocyclic Carbenes // *Chem. Commun.* – 2019. – V. 55. – № 65. – P. 9705–9708.
  59. Abdellah I., Cassirame B., Sylvie C., Nédélec J.-Y., Pichon C. Direct Electrochemical Reduction of Azolium Salts Into *N*-Heterocyclic Carbenes and Their Subsequent Trapping // *Curr. Top. Electrochem.* – 2011. – V. 16. – P. 81–91.
  60. Deng J. C., Chen J. H., Zhang J. R., Lu T. T., Tang R. Y. Sulfite-Induced *N*-Alkylation and Thioketonization of Azoles Enable Access to Diverse Azole Thiones // *Adv. Synth. Catal.* – 2018. – V. 360. – № 24. – P. 4795–4806.
  61. Пат. 109020897A CN, МПК A01N 43/50; A01N 43/52; A01N 43/653; A01N 43/90; A01P 3/00; C07D 233/66; C07D 233/84; C07D 235/24; C07D 235/28; C07D 249/10; C07D 249/12; C07D 405/06; C07D 471/04; C07D 473/34 / A kind of azole sulphur (selenium) ketone derivatives and its preparation method and application / Tang R. Y., Deng J. C; CN201810648408A, 22.06.2018, 18.12.2018.
  62. Пат. 109369538A CN, МПК C07D 233/66; C07D 233/84; C07D 235/24; C07D 235/28; C07D 249/12; C07D 405/06; C07D 471/04; C07D 473/34 / A kind of *N*-difluoromethyl azole sulphur (selenium) urea derivative and preparation method thereof / Tang R. Y., Deng J. C Xu L; CN 201811452050A, 30.11.2018, 22.02.2019.
  63. Deng J. C., Gao Y. C., Zhu Z., Xu L., Li Z. D., Tang R. Y. Sulfite-Promoted Synthesis of *N*-Difluoromethylthioureas via the Reaction of Azoles with Bromodifluoroacetate and

- Elemental Sulfur // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – № 2. – P. 545–548.
64. Пат. 109369538A CN, МПК А01N 43/52; А01N 43/653; А01N 43/78; А01N 43/90; А01P 7/04; C07D 233/66; C07D 233/90; C07D 235/24; C07D 249/10; C07D 401/04; C07D 401/06; C07D 405/06; C07D 417/06; C07D 473/34 / *N*-difluoromethylazole selenourea derivative or agriculturally and pharmaceutically acceptable salt and application thereof / Tang R. Y., Guo X., Huang Z., Xu H., Xiong L., Wei L; CN202011222204A, 11.05.2020, 02.02.2021.
65. Iqbal M. A., Haque R. A., Ng W. C., Hassan L. E. H., Majid A. M. S. A., Razali M. R. Green Synthesis of Mono- and Di-Selenium-*N*-Heterocyclic Carbene Adducts: Characterizations, Crystal Structures and pro-Apoptotic Activities against Human Colorectal Cancer // *J. Organomet. Chem.* – 2016. – V. 801. – P. 130–138.
66. Sharma A. K., Joshi H., Sharma K. N., Gupta P. L., Singh A. K. 2-Propanol vs Glycerol as Hydrogen Source in Catalytic Activation of Transfer Hydrogenation with ( $\eta^6$ -Benzene)Ruthenium(II) Complexes of Unsymmetrical Bidentate Chalcogen Ligands // *Organometallics* – 2014. – V. 33. – № 13. – P. 3629–3639.
67. Chalana A., Karri R., Das R., Kumar B., Rai R. K., Saxena H., Gupta A., Banerjee M., Jha K. K., Roy G. Copper-Driven Deselenization: A Strategy for Selective Conversion of Copper Ion to Nanozyme and Its Implication for Copper-Related Disorders // *ACS Appl. Mater. Interfaces* – 2019. – V. 11. – № 5. – P. 4766–4776.
68. Banerjee M., Karri R., Chalana A., Das R., Rai R. K., Rawat K. S., Pathak B., Roy G. Protection of Endogenous Thiols against Methylmercury with Benzimidazole-Based Thione by Unusual Ligand-Exchange Reactions // *Chem. Eur. J.* – 2017. – V. 23. – № 24. – P. 5696–5707.
69. Manjare S. T., Sharma S., Singh H. B., Butcher R. J. Facile Synthesis of Benzimidazolin-2-Chalcogenones: Nature of the Carbon-Chalcogen Bond // *J. Organomet. Chem.* – 2012. – V. 717. – P. 61–74.
70. Marchenko A. P., Koidan H. N., Hurieva A. N., Pervak I. I., Shishkina S. V., Shishkin O. V., Kostyuk A. N. Stable *N*-Heterocyclic Carbenes: *N*-Alkyl-*N'*-Phosphanilylbenzimidazol-2-Ylidenes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – № 21. – P. 4018–4033.
71. Haque R. A., Iqbal M. A., Mohamad F., Razali M. R. Antibacterial and DNA Cleavage Activity of Carbonyl Functionalized *N*-Heterocyclic Carbene-Silver(I) and Selenium Compounds // *J. Mol. Struct.* – 2018. – V. 1155. – P. 362–370.
72. Kamal A., Nazari V. M., Yaseen M., Iqbal M. A., Ahamed M. B. K., Majid A. S. A., Bhatti H. N. Green Synthesis of Selenium-*N*-Heterocyclic Carbene Compounds: Evaluation of



- Antimicrobial and Anticancer Potential // *Bioorg. Chem.* – 2019. – V. 90. – P. 103042.
73. Mannarsamy M., Prabusankar G. Remote Hydroxyl Group Induced Structural Diversities in Antimony(III) Chalcogenones // *Polyhedron* – 2022. – V. 219. – P. 115795.
74. Wonner P., Vogel L., Düser M., Gomes L., Kniep F., Mallick B., Werz D. B., Huber S. M. Carbon–Halogen Bond Activation by Selenium-Based Chalcogen Bonding // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – № 39. – P. 12009–12012.
75. Engl P. S., Senn R., Otth E., Togni A. Synthesis and Characterization of *N*-Trifluoromethyl *N*-Heterocyclic Carbene Ligands and Their Complexes // *Organometallics* – 2015. – V. 34. – № 7. – P. 1384–1395.
76. Пат. 111978260A CN, МПК A01N 43/52; A01N 43/90; A01P 5/00; A01P 7/04; C07D 235/24; C07D 235/26; C07D 235/28; C07D 401/04; C07D 405/06; C07D 471/04; C07D 473/34 / Benzimidazolone derivative or agriculturally and pharmaceutically acceptable salt and application thereof / Tang R., Guo X., Xu H; CN202010743473A, 29.07.2020, 24.11.2020.
77. Joost M., Nieger M., Lutz M., Ehlers A. W., Slootweg J. C., Lammertsma K. Synthesis, Structures, and Electronic Properties of *O*- And *S*-Heterocyclic Carbene Complexes of Iridium, Copper, Silver, and Gold // *Organometallics* – 2020. – V. 39. – № 10. – P. 1762–1771.
78. Yadav S., Singh H. B., Butcher R. J. Synthesis and Reactivity of Selones and Dihaloselones: Complexation of Selones with  $d^8$ - and  $d^{10}$ -Metal Ions // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2017. – V. 2017. – № 23. – P. 2968–2979.
79. Yadav S., Deka R., Raju S., Singh H. B. Synthesis of *N*-Heterocyclic Nitrenium (NHN) Ions and Related Donor Systems: Coordination with  $d^{10}$ -Metal Ions // *Inorg. Chim. Acta* – 2019. – V. 488. – P. 269–277.
80. Manjare S. T., Yadav S., Singh H. B., Butcher R. J. Redox Reaction between Main-Group Elements (Te, Sn, Bi) and *N*-Heterocyclic-Carbene-Derived Selenium Halides: A Facile Method for the Preparation of Monomeric Halides // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2013. – V. 2013. № 30. – P. 5344–5357.
81. Gauthier E. S., Cordier M., Dorcet V., Vanthuyne N., Favereau L., Williams J. A. G., Crassous J. Helically Chiral NHC-Gold(I) Complexes: Synthesis, Chiroptical Properties and Electronic Features of the [5]Helicene-Imidazolylidene Ligand // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – V. 2021. – № 34. – P. 4769–4776.
82. Talas Z. S., Gok Y., Ozdemir I., Ates B., Gunal S., Yilmaz I. Synthesis, Antioxidant and Anti-Microbial Properties of Two Organoselenium Compounds // *Pak. J. Pharm. Sci.* –

2015. – V. 28. – № 2. – P. 611–616.
83. Akkurt M., Yilmaz Ü., Küçükbay H., Büyükgüngör O. 1,3-Bis(3-Phenylpropyl)-1*H*-1,3-Benzimidazole-2(3*H*)-Selone // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* – 2011. – V. 67. – № 5.
  84. Kureja K., Bruhn C., Ringenberg M. R., Siemeling U. (Benz-)Imidazolin-2-Ylidene-Benzimidazolonickel(II) Chelates: Syntheses, Structures, and Tuning of Noninnocent Chelate Ligand Behavior // *Inorg. Chem.* – 2019. – V. 58. – № 23. – P. 16256–16266.
  85. Ghavale N., Manjare S. T., Singh H. B., Butcher R. J. Bis(Chalcogenones) as Pincer Ligands: Isolation and Heck Activity of the Selone-Ligated Unsymmetrical C,C,Se-Pd Pincer Complex // *Dalton Trans.* – 2015. – V. 44. – № 26. – P. 11893–11900.
  86. Wonner P., Steinke T., Huber S. M. Activation of Quinolines by Cationic Chalcogen Bond Donors // *Synlett* – 2019. – V. 30. – № 14. – P. 1673–1678.
  87. Wonner P., Vogel L., Kniep F., Huber S. M. Catalytic Carbon–Chlorine Bond Activation by Selenium-Based Chalcogen Bond Donors // *Chem. Eur. J.* – 2017. – V. 23. – № 67. – P. 16972–16975.
  88. Yaqoob M., Gul S., Zubair N. F., Iqbal J., Iqbal M. A. Theoretical Calculation of Selenium *N*-Heterocyclic Carbene Compounds through DFT Studies: Synthesis, Characterization and Biological Potential // *J. Mol. Struct.* – 2020. – V. 1204. – P. 127462.
  89. Naz N., Saqib S., Ashraf R., Majeed M. I., Iqbal M. A. Synthesis of New Organoselenium Compounds: Characterization and Biological Studies // *Maced. J. Chem. Chem. Eng.* – 2020. – V. 39. – № 1. – P. 1–10.
  90. Vaddamanu M., Karupnaswamy R., Srinivas K., Prabusankar G. Facile Access to Diselenide Containing Macrocyclic Ring from Diselone // *ChemistrySelect* – 2016. – V. 1. – № 15. – P. 4668–4671.
  91. Sathyanarayana A., Srinivas K., Mandal A., Gharami S., Prabusankar G. Synthesis, Spectral and Structural Properties of Bis-Imidazoline Selones // *J. Chem. Sci.* – 2014. – V. 126. – № 5. – P. 1589–1595.
  92. Herrmann W. A., Schwarz J., Gardiner M. G. High-Yield Syntheses of Sterically Demanding Bis(*N*-Heterocyclic Carbene) Complexes of Palladium // *Organometallics* – 1999. – V. 18. – № 20. – P. 4082–4089.
  93. Jia W. G., Huang Y. B., Lin Y. J., Wang G. L., Jin G. X. Nickel Complexes and Cobalt Coordination Polymers with Organochalcogen (S, Se) Ligands Bearing an *N*-Methylimidazole Moiety: Syntheses, Structures, and Properties // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2008. – № 26. – P. 4063–4073.

94. Huffer A., Jeffery B., Waller B. J., Danopoulos A. A. Synthesis of Bis *N*-Heterocyclic Carbenes, Derivatives and Metal Complexes // *Comptes Rendus Chim.* – 2013. – V. 16. – № 6. – P. 557–565.
95. Ashraf R., Khalid Z., Sarfraz A., Bhatti H. N., Iqbal M. A., Nazari V. M. Azolium Mediated *N*-Heterocyclic Carbene Selenium Adducts: Synthesis, Cytotoxicity and Molecular Docking Studies // *J. Mol. Struct.* – 2021. – V. 1241. – P. 130701.
96. Yılmaz Ü., Küçükbay H. Effects of New NHC Derivatives as Ligands in the Suzuki–Miyaura Reaction // *Synth. Commun.* – 2021. – V. 51. – № 8. – P. 1184–1196.
97. Yılmaz Ü., Küçükbay H. Synthesis and Structural Characterization of New Benzimidazole Compounds Derived from Electron-Rich Olefins Bearing 1,4-Bisbenzimidazole with CS<sub>2</sub>, PhNCS, and Chalcogens // *J. Turkish Chem. Soc. Sect. A Chem.* – 2018. – V. 5. – № 3. – P. 1037–1042.
98. Yılmaz Ü., Küçükbay H. Synthesis and Properties of New Endotricyclic Electron-Rich Olefins and Their Some Derivatives // *Asian J. Chem.* – 2009. – V. 21. – № 8. – P. 6149–6155.
99. Korotkikh N. I., Marichev K. A., Kiselev A. V., Shvaika A. P. Synthesis of crown-carbenoid derivatives // *Ukr. Bioorg. Acta* – 2008. – V. 2. – P. 5–10.
100. Gupta V., Karthik V., Anantharaman G. Labile Dioxy-Functionalised Zwitterionic Imidazolinium Salt: Access to Zwitterionic and Neutral Imidazolidin-2-Ylidene Derivatives and  $\pi$ -Acceptor Properties of Imidazolidine-2-Selones // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – № 107. – P. 87888–87896.
101. Laidlaw G., Wood S. H., Kennedy A. R., Nelson D. J. An *N*-Heterocyclic Carbene with a Saturated Backbone and Spatially-Defined Steric Impact // *Z. Anorg. Allg. Chem.* – 2019. – V. 645. – № 2. – P. 105–112.
102. Marchenko A., Koidan H., Hurieva A., Kurpiieva O., Vlasenko Y., Kostyuk A., Tubaro C., Lenarda A., Biffis A., Graiff C. *N*-Phosphanyl-Imidazolin-2-Ylidenes: Novel Stable Carbenes as Bidentate Ligands for Late Transition Metals // *J. Organomet. Chem.* – 2014. – V. 771. – P. 14–23.
103. Hoshimoto Y., Asada T., Hazra S., Kinoshita T., Sombut P., Kumar R., Ohashi M., Ogoshi S. Strategic Utilization of Multifunctional Carbene for Direct Synthesis of Carboxylic–Phosphinic Mixed Anhydride from CO<sub>2</sub> // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – V. 128. – № 52. – P. 16309–16313.
104. Gök Y., Çetinkaya E., Özdemir I., Çetinkaya B., Lappert M. F. Synthesis and Characterisation of *N*-Functionalized Enetetramines, and Their Properties // *Acta Chim.*

- Slov. – 2004. – V. 51. – № 3. – P. 437–446.
105. Funt L. D., Tomashenko O. A., Khlebnikov A. F., Novikov M. S., Ivanov A. Y. Synthesis, Transformations of Pyrrole- and 1,2,4-Triazole-Containing Ensembles, and Generation of Pyrrole-Substituted Triazole NHC // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – № 22. – P. 11210–11221.
  106. Jonek M., Diekmann J., Ganter C. First *N*-Heterocyclic Carbenes Relying on the Triazolone Structural Motif: Syntheses, Modifications and Reactivity // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – № 44. – P. 15759–15768.
  107. Liu M., Nieger M., Schmidt A. Mesomeric Betaine-*N*-Heterocyclic Carbene Interconversions of 1,2,4-Triazolium-Phenolates. Sulfur, Selenium, and Borane Adduct Formation // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – № 3. – P. 477–479.
  108. Korotkikh N. I., Rayenko G. F., Shvaika O. P., Pekhtereva T. M., Cowley A. H., Jones J. N. Synthesis of 1,2,4-Triazol-5-ylidenes and Their Interaction with Acetonitrile and Chalcogens // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – № 14. – P. 5762–5765.
  109. Enders D., Breuer K., Kallfass U., Balensiefer T. Preparation and Application of 1,3,4-Triphenyl-4,5-Dihydro-1*H*-1,2,4-Triazol-5-Ylidene, A Stable Carbene // *Synthesis.* – 2003. – V. 2003. – № 08. – P. 1292–1295.
  110. Hölzel T., Ganter C. Influence of Ring Substituents on the Electronic Properties of 1,2,4-Triazolylidenes // *J. Organomet. Chem.* – 2020. – V. 915. – P. 121234.
  111. Thie C., Hitzel S., Wallbaum L., Bruhn C., Siemeling U. Coinage Metal Complexes of the Carbenic Tautomer of Nitron // *J. Organomet. Chem.* – 2016. – V. 821. – P. 112–121.
  112. Hölzel T., Otto M., Buhl H., Ganter C. An Extremely Electron Poor Cationic Triazoliumylidene *N*-Heterocyclic Carbene: Experimental and Computational Studies // *Organometallics* – 2017. – V. 36. – № 22. – P. 4443–4450.
  113. Tomás-Mendivil E., Devillard M., Regnier V., Pecaut J., Martin D. Air-Stable Oxyallyl Patterns and a Switchable *N*-Heterocyclic Carbene // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2020. – V. 132. – № 28. – P. 11613–11617.
  114. Makhloufi A., Frank W., Ganter C. Diamino- and Mixed Amino–Amido-*N*-Heterocyclic Carbenes Based on Triazine Backbones // *Organometallics* – 2012. – V. 31. – № 5. – P. 2001–2008.
  115. Verlinden K., Ganter C. Converting a Perimidine Derivative to a Cationic *N*-Heterocyclic Carbene // *J. Organomet. Chem.* – 2014. – V. 750. – P. 23–29.
  116. Makhloufi A., Frank W., Ganter C. Converting Caffeine to Electronically Different *N*-Heterocyclic Carbenes with a Hypoxanthine Backbone // *Organometallics* – 2012. – V. 31.

– № 20. – P. 7272–7277.

117. Zhang J., Rahman M. M., Zhao Q., Feliciano J., Bisz E., Dziuk B., Lalancette R., Szostak R., Szostak M. *N*-Heterocyclic Carbene Complexes of Nickel(II) from Caffeine and Theophylline: Sustainable Alternative to Imidazol-2-Ylidenes // *Organometallics* – 2022. – V. 41. – № 14. – P. 1806–1815.
118. Appel S., Brüggemann P., Ganter C. A Tropylium Annulated *N*-Heterocyclic Carbene // *Chem. Commun.* – 2020. – V. 56. – № 63. – P. 9020–9023.
119. Ullah F., Kindermann M. K., Jones P. G., Heinicke J. Annulated *N*-Heterocyclic Carbenes: 1,3-Ditolyphenanthreno[9,10-*d*]Imidazol- 2-Ylidene and Transition Metal Complexes Thereof // *Organometallics* – 2009. – V. 28. – № 8. – P. 2441–2449.
120. Ju Y., Park H. J., Shin I. S., Chung Y. K., Kim J. Highly Efficient Low-Oxidation-Potential Electrochemiluminescence of Ruthenium(II) Complex Containing Selone Moiety // *Inorg. Chem. Commun.* – 2019. – V. 106. – P. 86–90.
121. Koto Y., Shibahara F., Murai T. Imidazo[1,5-*a*]Pyridin-3-Ylidenes as  $\pi$ -Accepting Carbene Ligands: Substituent Effects on Properties of *N*-Heterocyclic Carbenes // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – № 8. – P. 1810–1820.
122. Пат. 114685495A CN, МПК A01N 43/90; A01P 1/00; A01P 13/00; A01P 3/00; A01P 7/04; A61K 31/437; A61K 31/4985; A61P 35/00; C07D 471/04; C07D 487/04 / *N*-difluoromethyl dinitrogen heterocyclic selenourea compounds with insecticidal, antibacterial, herbicidal and anticancer effects, and preparation and application thereof / Tang R., Li R., Guo X., Huang Z; CN202210330025A, 31.03.2022, 01.07.2022.
123. Wei S., Liu B., Zhao D., Wang Z., Wu J., Lan J., You J. Pyrido[1,2-*c*][1,2,4]Triazol-3-Ylidene: Reactivity and Its Application in Organocatalysis and Organometallic Catalysis // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – V. 7. – № 20. – P. 4241–4247.
124. Fitzpatrick K. P., Schwamb C. B., Check C. T., Jang K. P., Barsoum D. N., Scheidt K. A. Development of Ferrocene-Based Planar Chiral Imidazopyridinium Salts for Catalysis // *Organometallics* – 2020. – V. 39. – № 14. – P. 2705–2712.
125. Cristiani F., Devillanova F. A., Diaz A., Isaia F., Verani G. Hydantoin Derivatives. Syntheses and Infrared Spectra of 5,5-Dimethylimidazolidines Having O, S or Se Atoms At C-2 and C-4 // *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* – 1985. – V. 22. – № 1. – P. 23–31.
126. Wazeer M. I. M., Isab A. A., Perzanowski H. P. Solid-State NMR Studies of 1,3-Imidazolidine-2-Selenone and Some Related Compounds // *Magn. Reson. Chem.* – 2003. – V. 41. – № 12. – P. 1026–1029.
127. Стеклов М. Ю., Чернышева А. Н., Антипин Р. Л., Мажуга А. Г., Белоглазкина Е. К.,

- Моисеева А. А., Стрельцова Е. Д., Зык Н. В. Синтез и координационные свойства 5-фенил- и 5-пиридилметилензамещенных 2-селеногидантоинов и 2-селеноимидазол-4-онов // Изв. АН. Сер. хим. – 2012. – № 6. – С. 1170–1180.
128. Alicja Żylewska, Waldemar Tejchman, Maria J. Korohoda M. Ž. Synthesis of 1,4,6-Trisubstituted 2[1*H*]-Pyrimidineselenones // *Heterocycles* – 2003. – V. 60. – № 12. – P. 9–10.
129. Bartos P., Maciaszek A., Rosinska A., Sochacka E., Nawrot B. Transformation of a Wobble 2-Thiouridine to 2-Selenouridine via *S*-Geranyl-2-Thiouridine as a Possible Cellular Pathway // *Bioorg. Chem.* – 2014. – V. 56. – P. 49–53.
130. Hassan A. E. A., Sheng J., Zhang W., Huang Z. High Fidelity of Base Pairing by 2-Selenothymidine in DNA // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – № 7. – P. 2120–2121.
131. Merino-Montiel P., Maza S., Martos S., López Ó., Maya I., Fernández-Bolaños J. G. Synthesis and Antioxidant Activity of *O*-Alkyl Selenocarbamates, Selenoureas and Selenohydantoins // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2013. – V. 48. – № 3. – P. 582–592.
132. Koketsu M., Takahashi A., Ishihara H. A Facile Preparation of Selenohydantoins Using Isoselenocyanate // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – V. 44. – № 1. – P. 79–81.
133. Burmistrov V. V., Pitushkin D., Vasipov V. V., D'yachenko V. S., Butov G. M. Synthesis of 3-Adamantylated Hydantoins and Their 2-Thio(Seleno) Analogs // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – V. 55. – № 7. – P. 619–622.
134. Ivanenkov Y. A., Veselov M. S., Rezekin I. G., Skvortsov D. A., Sandulenko Yu. B., Polyakova M. V., Bezrukov D. S., Vasilevsky S. V., Kukushkin M. E., Moiseeva A. A., Finko A. V., Koteliansky V. E., Klyachko N. L., Filatova L. A., Beloglazkina E. K., Zyk N. V., Majouga A. G. Synthesis, Isomerization and Biological Activity of Novel 2-Selenohydantoin Derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – № 4. – P. 802–811.
135. Hemantha H. P., Sureshbabu V. V. Isoselenocyanates Derived from Amino Acid Esters: An Expedient Synthesis and Application to the Assembly of Selenoureidopeptidomimetics, Unsymmetrical Selenoureas and Selenohydantoins // *J. Pept. Sci.* – 2010. – V. 16. – № 11. – P. 644–651.
136. Vyhivskiy O., Dlin E. A., Finko A. V., Stepanova S. P., Ivanenkov Yu. A., Skvortsov D. A., Mironov A. V., Zyk N. V., Majouga A. G., Beloglazkina E. K. Copper-Promoted C-Se Cross-Coupling of 2-Selenohydantoins with Arylboronic Acids in an Open Flask // *ACS Comb. Sci.* – 2019. – V. 21. – № 6. – P. 456–464.
137. Novotortsev V. K., Kukushkin M. E., Tafeenko V. A., Zyk N. V., Beloglazkina E. K. New Spiro-Linked Indolinone Pyrrolidine Selenoxoimidazolones // *Mendeleev Commun.* –

2020. – V. 30. – № 3. – P. 320–321.
138. Merino-Montiel P., López Ó., Álvarez E., Fernández-Bolaños J. G. Synthesis of Conformationally-Constrained Thio(Seleno)Hydantoins and  $\alpha$ -Triazolyl Lactones from d-Arabinose as Potential Glycosidase Inhibitors // *Tetrahedron* – 2012. – V. 68. – № 24. – P. 4888–4898.
139. Barve I. J., Dalvi P. B., Thikekar T. U., Chanda K., Liu Y.-L., Fang C.-P., Liu C.-C., Sun C.-M. Design, Synthesis and Diversification of Natural Product-Inspired Hydantoin-Fused Tetrahydroazepino Indoles // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – № 89. – P. 73169–73179.
140. Liu S. I., Haung J. Y., Barve I. J., Huang S. C., Sun C. M. Enantioselective Synthesis of Hydantoin and Diketopiperazine-Fused Tetrahydroisoquinolines via Pictet-Spengler Reaction // *ACS Comb. Sci.* – 2019. – V. 21. – № 4. – P. 336–344.
141. Maza S., López Ó., Martos S., Maya I., Fernández-Bolaños J. G. Synthesis of the First Selenium-Containing Acyclic Nucleosides and Anomeric Spironucleosides from Carbohydrate Precursors // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – № 30. – P. 5239–5246.
142. Tanahashi N., Koketsu M. Synthesis of 5-Amino-2-Selenoxo-1,3-Imidazole-4-Carboselenoamides by the Reaction of Isoselenocyanates with Aminoacetonitriles // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – № 36. – P. 4650–4653.
143. Osmanov V. K., Askerov R. K., Chipinsky E. V., Borisova G. N., Khrustalev V. N., Chizhov A. O., Peregudov A. S., Cisterna J., Borisov A. V., Brito I. 4-(3-Methoxyphenyl)-5-(2-Thienylmethyl)-2,4-Dihydro-3*H*-1,2,4-Triazole-3-Selone: Synthesis, Structural Characteristics and Reactions // *J. Mol. Struct.* – 2021. – V. 1227. – P. 129537.
144. Pieczonka A. M., Ciepielowski K., Cebulska Z., Mlostoń G., Linden A., Heimgartner H. New Selenosemicarbazides Derived from Imidazole-Based Carbohydrazides // *Helv. Chim. Acta* – 2013. – V. 96. – № 3. – P. 397–407.
145. Koketsu M., Yamamura Y., Ishihara H. Synthesis of Selenosemicarbazides and 1,2,4-Triazoles // *Heterocycles* – 2006. – V. 68. – № 6. – P. 1191.
146. Filgueiras De Athayde-Filho P., Simas A. M., Cruz Gonçalves S. M., Miller J. Synthesis and Characterization of Mesoionic 1,3,4-Triazolium-2-Selenolates // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2000. – V. 161. – 2014. – P. 115–121.
147. Sommen G. L., Linden A., Heimgartner H. Selenium-Containing Heterocycles from Isoselenocyanates: Synthesis of 5-Amino-2,4-Dihydro-3*H*-1,2,4-Triazole-3-Selones // *Helv. Chim. Acta* – 2007. – V. 90. – № 4. – P. 641–651.
148. Nishina A., Kimura H., Kozawa K., Sommen G., Favero F., Heimgartner H., Koketsu M., Furukawa S. 3-(2,6-Dimethylphenyl)-2-Selenoxo-1,3-Thiazolidin-4-One Suppresses

- Hydrogen Peroxide-Induced Cytotoxicity on PC12 Cells via Activation of MAPK // *Int. J. Toxicol.* – 2011. – V. 30. – № 6. – P. 690–699.
149. Osmanov V. K., Chipinsky E. V., Khrustalev V. N., Novikov A. S., Askerov R. K., Chizhov A. O., Borisova G. N., Borisov A. V., Grishina M. M., Kurasova M. N., Kirichuk A. A., Peregudov A. S., Kritchenkov A. S., Tskhovrebov A. G. Facile Access to 2-Selenoxo-1,2,3,4-Tetrahydro-4-Quinazolinone Scaffolds and Corresponding Diselenides via Cyclization between Methyl Anthranilate and Isoselenocyanates: Synthesis and Structural Features // *Molecules* – 2022. – V. 27. – № 18. – P. 5799.
  150. Chen P., Tu M. Synthesis of 2-Selenoxo DHPMs by Biginelli Reaction with Hf(OTf)<sub>4</sub> as Catalyst // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59. – № 11. – P. 987–990.
  151. Fouda A. M., Assiri M. A., Ali T. E. Facile Synthesis of Some New Functionalized 2-Selenoxypyrimidines // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2020. – V. 195. – № 4. – P. 324–330.
  152. Samdhian V., Bhatia S. K., Kaur B. Cell-Viability Analysis Against MCF-7 Human Breast Cell Line and Antimicrobial Evaluation of Newly Synthesized Selenoxypyrimidines // *Russ. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 55. – № 7. – P. 1041–1046.
  153. Kolb S., Mondésert O., Goddard M. L., Jullien D., Villoutreix B. O., Ducommun B., Garbay C., Braud E. Development of Novel Thiazolopyrimidines as CDC25B Phosphatase Inhibitors // *ChemMedChem* – 2009. – V. 4. – № 4. – P. 633–648.
  154. Klein E., DeBonis S., Thiede B., Skoufias D. A., Kozielski F., Lebeau L. New Chemical Tools for Investigating Human Mitotic Kinesin Eg5 // *Bioorganic Med. Chem.* – 2007. – V. 15. – № 19. – P. 6474–6488.
  155. Mohammadi B., Behbahani F. K., Marandi G. B., Mirza B. One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-Ones, Thiones and 2-Selenoxo DHPMs Using 1-Butyl-3-Methylimidazolium Hydrogen Sulfate as Non-Halogenated Ionic Liquid // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2020. – V. 196. – № 1. – P. 54–60.
  156. Koketsu M., R. Garud D., Ninomiya M. Selenium-Containing Heterocycles Using Selenoamides, Selenoureas, Selenazadienes, and Isoselenocyanates // *Heterocycles* – 2010. – V. 81. – № 9. – P. 2027.
  157. Shaaban I. A., Assiri M. A., Ali T. E., Fouda A. M. Spectral and Computational Studies on Regioselective Synthesis of 4-Oxo-6-Phenyl-2-Selenoxo-1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine-5-Carbonitrile // *J. Mol. Struct.* – 2020. – V. 1203. – P. 127408.
  158. Arca M., Demartin F., Devillanova F. A., Isaia F., Lelj F., Lippolis V., Verani G. An Experimental and Theoretical Approach to the Study of the Properties of Parabanic Acid



- and Related Compounds: Synthesis and Crystal Structure of Diethylimidazolidine-2-Selone-4,5-Dione // *Can. J. Chem.* – 2000. – V. 78. – № 9. – P. 1147–1157.
159. Li L., Wu J., Wei L., Lu J., Jiang X. One-Pot Four-Component Assembling for Selenoureas // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86. – № 1. – P. 446–454.
  160. Borodkina I. G., Burlov A. S., Borodkin G. S., Chesnokov V. V., Kuzmenko T. A., Uraev A. I., Korshunova E. V., Vasil'chenko I. S. Synthesis and Structure of Enaminoketones of Pyrazole Containing 2-Thione(Selenone)Benzimidazolyl Fragments and Their Zinc and Cadmium Complexes // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2016. – V. 86. – № 4. – P. 876–884.
  161. Пат. 1822140A1 SU, МПК C07D 235/28 / Method of benzimidazolechalcogenones-2 synthesis / Aslanov A. F., Korotkikh N. I. Shvajka O. P; SU4928048A, 15.04.1991, 10.06.1991.
  162. Zhou Y., Denk M. K. Synthesis and Reactivity of Subvalent Compounds. Part 13: Reaction of Triethyl Orthoformate with Amines and Selenium—a Convenient One-Step Three-Component Synthesis for Selenoureas // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – № 6. – P. 1295–1299.
  163. Liu L., Ran L.-Y., Gu Y., Zhang C.-P. Facile Synthesis of Selenocarbamyl Fluorides, Selenoureas and Their Derivatives with [Me<sub>4</sub>N][SeCF<sub>3</sub>] // *Org. Chem. Front.* – 2021. – V. 8. – № 20. – P. 5736–5743.
  164. Palmer J. H., Parkin G. 2-Seleno-1-Alkylbenzimidazoles and Their Diselenides: Synthesis and Structural Characterization of a 2-Seleno-1-Methylbenzimidazole Complex of Mercury // *Polyhedron* – 2013. – V. 52. – P. 658–668.
  165. Landry V. K., Minoura M., Pang K., Buccella D., Kelly B. V., Parkin G. Synthesis and Structural Characterization of 1-Mesityl-1,3-dihydro-imidazole-2-selone and Bis(1-mesitylimidazol-2-yl)diselenide: Experimental Evidence That the Selone Is More Stable Than the Selenol Tautomer // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128. – № 38. – P. 12490–12497.
  166. Guziec L. J., Guziec F. S. J. A Directed Metalation Route to the Selenium Analog of Methimazole // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – № 16. – P. 4691–4692.
  167. Roy G., Mughesh G. Anti-Thyroid Drugs and Thyroid Hormone Synthesis: Effect of Methimazole Derivatives on Peroxidase-Catalyzed Reactions // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – № 43. – P. 15207–15217.
  168. Roy G., Mughesh G. Selenium Analogues of Anti-Thyroid Drugs // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* – 2008. – V. 183. – № 4. – P. 908–923.
  169. Bhabak K. P., Mughesh G. Inhibition of Peroxidase-Catalyzed Protein Tyrosine Nitration by

- Antithyroid Drugs and Their Analogues // *Inorganica Chim. Acta* – 2010. – V. 363. – № 12. – P. 2812–2818.
170. Reitz A. B., Goodman M. G., Pope B. L., Argentieri D. C., Bell S. C., Burr L. E., Chourmouzis E., Come J., Goodman J. H. Small-Molecule Immunostimulants. Synthesis and Activity of 7,8-Disubstituted Guanosines and Structurally Related Compounds // *J. Med. Chem.* – 1994. – V. 37. – № 21. – P. 3561–3578.
171. Nakayama J., Kitahara T., Sugihara Y., Sakamoto A., Ishii A. Isolable, Stable Diselenocarboxylate and Selenothiocarboxylate Salts: Syntheses, Structures, and Reactivities of 2-(1,3-Dimethylimidazolidinio)Diselenocarboxylate and 2-(1,3-Dimethylimidazolidinio)Selenothiocarboxylate // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – V. 122. – № 38. – P. 9120–9126.
172. Fleischhauer J., Beckert R., Hornig D., Günther W., Görls H., Klimesova V. Thia- and Selena-Heterocycles Containing Cycloamidine Substructures: Ring Contraction Reactions of 1,3,4-Thia-/Selenadiazines // *Z. Naturforsch. B* – 2008. – V. 63. – № 4. – P. 415–424.
173. Fleischhauer J., Beckert R., Günther W., Kluge S., Zahn S., Weston J., Berg D., Görls H. Synthesis and Structure of Thia and Selena Heterocycles Containing Cycloamidine Substructures // *Synthesis* – 2007. – V. 2007. – № 18. – P. 2839–2848.
174. Zhao F., Wang Y., Xu L., Zhang W.-X., Xi Z. Novel Reactivities of 2,2-Dichloroimidazolidine-4,5-Diones: Synthesis of Copper(I) Diamidocarbene Complex, 2-Thioxo/Selenoxoimidazolidine-4,5-Dione, and 2,2-Difluoroimidazolidine-4,5-Dione // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – № 33. – P. 4597–4600.
175. Braun M., Frank W., Ganter C. Reactivity of an Oxalamide-Based *N*-Heterocyclic Carbene // *Organometallics* – 2012. – V. 31. – № 5. – P. 1927–1934.
176. Mammadova G. Z., Matsulevich Z. V., Osmanov V. K., Borisov A. V., Khrustalev V. N. 1-Methyl-2,3-Dihydro-1*H*-Benzimidazole-2-Selone // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* – 2012. – V. 68. – № 5. – P. o1381–o1381.
177. Пат. 0002418579 РФ, МПК А61Р 43/00, А61К 31/095. Иммуностимулирующий препарат для нормализации обмена селена и коррекции стрессовых состояний для сельскохозяйственных животных / Оробец В.А., Аксенов А.В., Аксенова И. В., Киреев И. В., Скрипкин В. С., Беляев В. А., Савостьянова О. И., Лавренчук Е. И.; 2010117696/15, 04.05.2010, 20.05.2011.
178. Lai L., Reid D. H. Synthesis of  $6a\lambda^4$ -thia-1,6-diselena-3,4-diazapentalenes,  $1,6,6a\lambda^4$ -triselena-3,4-diazapentalenes,  $6a\lambda^4$ -thia-1,3,4,6-tetraazapentalenes, and  $6a\lambda^4$ -Selena-1,3,4,6-tetraazapentalenes from cyclic thioureas and selenoureas // *Heteroat. Chem.* – 1997.

- V. 8. – № 1. – P. 13–27.
179. Matsumura N., Konishi T., Hayashi H., Mizuno K., Yasui M., Iwasaki F. Synthesis and Properties of Novel Macrocyclic Compounds Bearing Thiourea Moieties by Use of Chemical Feature of Hypervalent Sulfur // *J. Heterocycl. Chem.* – 2002. – V. 39. – № 1. – P. 189–202.
180. Tiwari L., Kumar V., Kumar B., Mahajan D. A Practically Simple, Catalyst Free and Scalable Synthesis of *N*-Substituted Ureas in Water // *RSC Adv.* – 2018. – V. 8. – № 38. – P. 21585–21595.
181. Mohamed N. A., Abd El-Ghany N. A., Fahmy M. M., Ahmed M. H. Thermally Stable Antimicrobial PVC/Maleimido Phenyl Urea Composites // *Polym. Bull.* – 2014. – V. 71. – № 11. – P. 2833–2849.
182. Becker H. G. O., Richter H. J. Untersuchungen Zum Mechanismus Der Umamidierung von Harnstoffen // *J. für Prakt. Chemie* – 1974. – V. 316. – № 6. – P. 1013–1029.
183. Custelcean R., Gorbunova M. G., Bonnesen P. V. Steric Control over Hydrogen Bonding in Crystalline Organic Solids: A Structural Study of *N,N'*-Dialkylthioureas // *Chem. Eur. J.* – 2005. – V. 11. – № 5. – P. 1459–1466.
184. Izmet'sev A. N., Anikina L. V., Zanin I. E., Kolotyrkina N. G., Izmalkova E. S., Kravchenko A. N., Gazieva G. A. Design, Synthesis and *in Vitro* Evaluation of the Hybrids of Oxindolylidene and Imidazothiazolotriazine as Efficient Antiproliferative Agents // *New J. Chem.* – 2022. – V. 46. – № 24. – P. 11632–11647.
185. Guihéneuf S., Paquin L., Carreaux F., Durieu E., Meijer L., Bazureau J. P. An Efficient Approach to Dispacamide A and Its Derivatives // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – № 5. – P. 978–987.
186. Houlden C. E., Bailey C. D., Ford J. G., Gagné M. R., Lloyd-Jones G. C., Booker-Milburn K. I. Distinct Reactivity of Pd(OTs)<sub>2</sub>: The Intermolecular Pd(II)-Catalyzed 1,2-Carboamination of Dienes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – № 31. – P. 10066–10067.
187. Baranov V. V., Nelyubina Y. V., Kravchenko A. N., Kolotyrkina N. G., Biriukova K. A. New Access to Thioglycolurils by Condensation of 4,5-Dihydroxyimidazolidin-2-Ones(Thiones) with HSCN // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – № 44. – P. 6085–6088.
188. Baranov V. V., Vol'khina T. N., Kolotyrkina N. G., Kravchenko A. N. Synthesis and Crystal Structures of Novel Glycoluril Carboxylic Acids Conglomerates // *Mendeleev Commun.* – 2022. – V. 32. – № 4. – P. 537–539.
189. Baranov V. V., Yatsenko E. L., Melnikova E. K., Nelyubina Yu. V., Kravchenko A. N.

- Efficient Method for the Synthesis of 1,3-Unsubstituted 2-Imino-5-Oxo-octahydroimidazo[4,5-d]imidazolium Iodides Based on Thioglycolurils // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – V. 55. – № 2. – P. 160–166.
190. Ересько В. А., Епишина Л. В., Лебедев О. В., Повстяной М. В., Хмельницкий Л. И., Новиков С. С. Химия бициклических мочевинов. 5. Синтез 2,4,6,8-Тетраазабицикло[3.3.0]-3-октанон-7-тионов // *Изв. АН СССР Сер. хим.* – 1980. – С. 1597–1599.
191. Кравченко А. Н., Баранов В. В., Нелюбина Ю. В., Газиева Г. А., Свитанько И. В. Диастереоселективный синтез 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов (-тионов) и их строение // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2012. – № 1. – С. 63–72.
192. Газиева Г. А., Нелюбина Ю. В., Кравченко А. Н., Сигачев А. С., Глухов И. В., Стручкова М. И., Лысенко К. А., Махова Н. Н.  $\alpha$ -Тиоуреидоалкилирование гетероаналогов мочевины // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2009. – № 9. – С. 1945–1954.
193. Vaccolini G., Voga C., Delpivo C., Micheletti G. Facile Synthesis of Hydantoins and Thiohydantoins in Aqueous Solution // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – № 14. – P. 1713–1717.
194. Кравченко А. Н., Сигачев А. С., Максарева Е. Ю., Газиева Г. А., Трунова Н. С., Ложкин Б. В., Пивина Т. С., Ильин М. М., Лысенко К. А., Нелюбина Ю. В., Даваков В. А., Лебедев О. В., Махова Н. Н., Тартаковский В. А. Синтез новых хиральных моно-, ди-, три- и тетраалкилгликольурилов // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2005. – № 3. – P. 680–692.
195. Ozturk I. I., Banti C. N., Hadjikakou S. K., Panagiotou N., Tasiopoulos A. J. Structural Architectures and Biological Properties of Main Group Bismuth(III) Iodide Complexes with Heterocyclic Thioamides // *Inorganica Chim. Acta* – 2019. – V. 497. – P. 119094.
196. Lafleur K., Huang D., Zhou T., Caflisch A., Nevado C. Structure-Based Optimization of Potent and Selective Inhibitors of the Tyrosine Kinase Erythropoietin Producing Human Hepatocellular Carcinoma Receptor B4 (EphB4) // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52. – № 20. – P. 6433–6446.
197. Kalichkina L., Novikov D., Kotelnikov O., Malkov V., Knyazev A. Reaction Pathway And Kinetic Study Of 4,5-Dihydroxyimidazolidine-2-Thione Synthesis By HPLC and NMR // *Heterocycles* – 2022. – V. 104. – № 11. – P. 1954–1965.
198. Broan C. J., Butler A. R. Mechanistic Studies in the Chemistry of Thiourea. Part 2. Reaction with Benzil in Acid Solution // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* – 1991. – V. 1991. – P. 1501–1504.

199. Brix T. H., Lund L. C., Henriksen D. P., Folkestad L., Bonnema S. J., Hallas J., Hegedüs L. Methimazole and Risk of Acute Pancreatitis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – V. 8. – № 3. – P. 187–189.
200. Kravchenko A. N., Gazieva G. A., Sigachev A. S., Maksareva, E Y., Lyssenko K. A., Makhova N. N. Two Step  $\alpha$ -Ureidoalkylation of Ureas with 4,5-Dihydroxyimidazolidin-2-Ones // *Russ. Chem. Bull.* – 2007. – V. 56. – № 1. – P. 148–153.
201. Baranov V. V., Barsegyan Ya. A., Strelenko Yu. A., Karnoukhova V. A., Kravchenko A. N. New Cage-Fused Polyaza Polycyclic Systems Based on Thioglycolurils and Alkanediamines // *Mendeleev Commun.* – 2020. – V. 30. – № 4. – P. 479–481.
202. Baranov V. V., Barsegyan Ya. A., Kolotyrkina N. G., Kravchenko A. N. Highly Selective Synthesis of Tricyclic Compounds from Semithioglycoluril, Formaldehyde and Amines // *Mendeleev Commun.* – 2019. – V. 29. – № 3. – P. 323–325.
203. Butler M. S., Gigante V., Sati H., Paulin S., Al-Sulaiman L., Rex J. H., Fernandes P., Arias C. A., Paul M., Thwaites G. E., Czaplewski L., Alm R. A., Lienhardt C., Spigelman M., Silver L. L., Ohmagari N., Kozlov R., Harbarth S., Beyer P. Analysis of the Clinical Pipeline of Treatments for Drug-Resistant Bacterial Infections: Despite Progress, More Action Is Needed // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2022. – V. 66. – № 3.
204. Benelli J. L., Poester V. R., Munhoz L. S., Melo A. M., Trápaga M. R., Stevens D. A., Xavier M. O. Ebselen and Diphenyl Diselenide against Fungal Pathogens: A Systematic Review // *Med. Mycol.* – 2021. – V. 59. – № 5. – P. 409–421.
205. Laitinen T., Baranovsky I. V., Konstantinova L. S., Poso A., Rakitin O. A., Asquith C. R. M. Antimicrobial and Antifungal Activity of Rare Substituted 1,2,3-Thiaselenazoles and Corresponding Matched Pair 1,2,3-Dithiazoles // *Antibiotics* – 2020. – V. 9. – № 7. – P. 369.
206. Shaveta, Mishra S., Singh P. Hybrid Molecules: The Privileged Scaffolds for Various Pharmaceuticals // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 124. – P. 500–536.
207. Verma A., Saraf S. K. 4-Thiazolidinone - A Biologically Active Scaffold // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – V. 43. – № 5. – P. 897–905.
208. Vinogradova E. E., Alekseenko A. L., Popkov S. V., Kolotyrkina N. G., Kravchenko A. N., Gazieva G. A. Synthesis and Evaluation on the Fungicidal Activity of S-Alkyl Substituted Thioglycolurils // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24. – № 6.
209. Gazieva G. A., Anikina L. V., Nechaeva T. V., Pukhov S. A., Karpova T. B., Popkov S. V., Nelyubina Y. V., Kolotyrkina N. G., Kravchenko A. N. Synthesis and Biological Evaluation of New Substituted Thioglycolurils, Their Analogues and Derivatives // *Eur. J. Med. Chem.*

- 2017. – V. 140. – P. 141–154.
210. Liu K. -C, Tuan J. Y., Shih B. -J. Reactions of Cyclic Pseudothiureas with Acetylenedicarboxylates // *J. Chin. Chem. Soc.* – 1977. – V. 24. – № 2. – P. 65–70.
211. Vinogradov D. B., Izmet'shev A. N., Kravchenko A. N., Strelenko Yu. A., Gazieva G. A. Synthesis of Imidazo[4,5-*e*][1,3]Thiazino[2,3-*c*][1,2,4]Triazines via a Base-Induced Rearrangement of Functionalized Imidazo[4,5-*e*]Thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]Triazines // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2023. – V. 19. – P. 1047–1054.
212. Izmet'shev A. N., Vinogradov D. B., Kolotyrykina N. G., Kravchenko A. N., Gazieva G. A. Synthesis of Functionalized Imidazo[4,5-*e*]Thiazolo[3,2-*b*]Triazines by Condensation of Imidazo[4,5-*e*]Triazinethiones with DMAD or DEAD and Rearrangement to Imidazo[4,5-*e*]Thiazolo[2,3-*c*]Triazines // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2021. – V. 17. – P. 1141–1148.
213. Yavari I., Nasiri-Gheidari S., Mirzaei A. Isoquinoline-Mediated S-Vinylation and N-Vinylation of Benzo[*d*]Oxazole-2-Thiol and Benzo[*d*]Thiazole-2-Thiol // *Chinese Chem. Lett.* – 2012. – V. 23. – № 1. – P. 5–8.
214. Vögeli U., von Philipsborn W., Nagarajan K., Nair M. D. Structures of Addition Products of Acetylenedicarboxylic Acid Esters with Various Dinucleophiles. An Application of C, H-spin-coupling Constants // *Helv. Chim. Acta* – 1978. – V. 61. – № 2. – P. 607–617.
215. Nagarajan, Kuppuswamy, Mohan D. Nair J. A. D. Addition Products of Benzimidazole-2 (2*H*)-Thione and Acetylene Dicarboxylic Esters // *Tetrahedron Lett.* – 1979. – V. 20. – № 1. – P. 53–56.
216. Peddibhotla S. 3-Substituted-3-Hydroxy-2-Oxindole, an Emerging New Scaffold for Drug Discovery with Potential Anti-Cancer and Other Biological Activities // *Curr. Bioact. Compd.* – 2009. – V. 5. – № 1. – P. 20–38.
217. Mravec B., Filo J., Csicsai K., Garaj V., Kemka M., Marini A., Mantero M., Bianco A., Cigáň M. Photoswitching Hydrazones Based on Benzoylpyridine // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2019. – V. 21. – № 44. – P. 24749–24757.
218. Su X., Aprahamian I. Hydrazone-Based Switches, Metallo-Assemblies and Sensors // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – V. 43. – № 6. – P. 1963–1981.
219. Kravchenko A. N., Maksareva E. Y., Belyakov P. A., Sigachev A. S., Chegaev K. Yu., Lyssenko K. A., Lebedev O. V., Makhova N. N. Synthesis of 2-Monofunctionalized 2,4,6,8-Tetraazabicyclo[3.3.0]Octane-3,7-Diones // *Russ. Chem. Bull.* – 2003. – V. 52. – № 1. – P. 192–197.
220. Artuso E., Degani I., Fochi R., Magistris C. Preparation of Mono-, Di-, and Trisubstituted Ureas by Carbonylation of Aliphatic Amines with *S,S*-Dimethyl Dithiocarbonate //

- Synthesis – 2007. – № 22. – P. 3497–3506.
221. Pieber B., Glasnov T., Kappe C. O. Continuous Flow Reduction of Artemisinic Acid Utilizing Multi-Injection Strategies - Closing the Gap towards a Fully Continuous Synthesis of Antimalarial Drugs // Chem. Eur. J. – 2015. – V. 21. – № 11. – P. 4368–4376.
222. Thompson A. M., Delaney A. M., Hamby J. M., Schroeder M. C., Spoon T. A., Crean S. M., Showalter H. D. H., Denny W. A. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Soluble 7-Substituted 3-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1,6-Naphthyridin-2-Amines and Related Ureas as Dual Inhibitors of the Fibroblast Growth Factor Receptor-1 and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Tyrosine Kinases // J. Med. Chem. – 2005. – V. 48. – № 14. – P. 4628–4653.
223. Miyahara M., Nakadate M., Kamiya S. Cyclization of (2-Hydroxyethyl) Urea Derivatives to Give 3-Nitroso-2-Oxazolidinones under Usual Nitrosation Conditions // Chem. Pharm. Bull. – 1985. – V. 33. – № 2. – P. 497–502.
224. Mohy El Dine T., Chapron S., Duclos M. C., Duguet N., Popowycz F., Lemaire M. One-Pot, Solvent-Free Access to Unsymmetrical Ureas by Palladium-Catalysed Reductive Alkylation Using Molecular Hydrogen // Eur. J. Org. Chem. – 2013. – № 24. – P. 5445–5454.
225. Häcker H.-G., Meusel M., Aschfalk M., Gütschow M. Solid-Phase Synthesis of Disubstituted *N*-Acylureas from Resin-Bound Ureas and Acyl Chlorides // ACS Comb. Sci. – 2011. – V. 13. – № 1. – P. 59–64.
226. Valizadeh H., Dinparast L. Microwave-Assisted Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical *N,N'*-Disubstituted Thioureas and Ureas over MgO in Dry Media // Monatshefte für Chemie - Chem. Mon. – 2012. – V. 143. – № 2. – P. 251–254.
227. Ulrich P., Cerami A. Potential Antitrypanosomal Agents. 1,*N*<sup>2</sup>-Disubstituted 2-Amino-5-Hydroxy-4-Methylnaphtho[1,2-*d*]Thiazolium Salts and Related Compounds // J. Med. Chem. – 1982. – V. 25. – № 6. – P. 654–657.
228. del Pozo S., Vera S., Oiarbide M., Palomo C. Catalytic Asymmetric Synthesis of Quaternary Barbituric Acids // J. Am. Chem. Soc. – 2017. – V. 139. – № 43. – P. 15308–15311.
229. Ha S., Lee M., Seo H. O., Song S. G., Kim K., Park C. H., Kim I. H., Kim Y. D., Song C. Structural Effect of Thioureas on the Detection of Chemical Warfare Agent Simulants // ACS Sensors – 2017. – V. 2. – № 8. – P. 1146–1151.
230. Park Y., Hong S., Lee M., Jung H., Cho W.-J., Kim E.-J., Son H.-Y., Lee M.-O., Park H. *N*-Methylthioureas as New Agonists of Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor // Arch. Pharm. Res. – 2012. – V. 35. – № 8. – P. 1393–1401.

231. Pankova A. S., Samartsev M. A., Shulgin I. A., Golubev P. R., Avdontceva M. S., Kuznetsov M. A. Synthesis of Thiazolidines *via* Regioselective Addition of Unsymmetric Thioureas to Maleic Acid Derivatives // RSC Adv. – 2014. – V. 4. – № 93. – P. 51780–51786.