

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

На правах рукописи



Кувакин Александр Сергеевич

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СЕМИКАРБАЗИДЫ И ТИОСЕМИКАРБАЗИДЫ

1.4.3 – Органическая химия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Научный руководитель
Проф., д.х.н. Шуталев А.Д.

Москва – 2025

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	5
1. Введение.....	7
2. Синтез циклических семикарбазидов и тиосемикарбазидов (<i>Литературный обзор</i>).....	12
2.1. Семикарбазиды и тиосемикарбазиды, включенные в 3-х и 4-х членные циклы.....	13
2.1.1. Присоединение изоцианатов к диазиридинам и 1,2-диазетидинам (Метод А).....	13
2.1.2. Восстановительное раскрытие уразольного кольца (Метод В).....	18
2.1.3. Реакции [2+2]-циклоприсоединения с участием изоцианатов и оснований Шиффа (Метод С)	19
2.2. Методы синтеза 1,2,4-триазолидин-3-онов и 2,4-дигидро-3 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-онов	20
2.2.1. Реакция гидразоноилхлоридов с изоцианатами или их синтетическими эквивалентами (Метод А).....	20
2.2.2. Циклизация ацилсемикарбазидов (Метод В)	23
2.2.3. Реакции амидразонов с производными угольной кислоты (Метод С).....	27
2.2.4. Синтез на основе <i>N</i> -карбокси-замещённых гидразонов (Методы D, E и F).....	28
2.2.5. Циклизация семикарбазонов (Метод G)	29
2.2.6. Реакции с участием гидразонов и изоцианатов (Метод H).....	33
2.2.7. Прочие методы синтеза	36
2.3. Методы синтеза 1,2,4-триазолидин-3-тионов и 2,4-дигидро-3 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тионов ..	38
2.3.1. Циклизация ацилтиосемикарбазидов (Метод А)	39
2.3.2. Реакции с участием <i>N</i> -гетероциклических карбенов (Метод В)	43
2.3.3. Реакции соединений, содержащих амидразоновый или α -аминогидразиновый фрагмент, с производными тиоугольной кислоты (Методы С и D)	44
2.3.4. Циклизация тиосемикарбазонов (Метод E).....	46
2.3.5. Реакции с участием гидразонов (Метод F)	48
2.3.6. Циклизация иминофосфоранов (Метод G).....	50
2.3.7. Прочие методы синтеза	52
2.4. Методы синтеза 1,2,4-триазиан-3-онов и -тионов	53
2.4.1. Реакции (тио)семикарбазидов с 1,2-бис-электрофилами (Методы А и H).....	53
2.4.2. Синтез на основе (β -оксоалкил)карбаматов и подобных соединений (Метод В).....	56
2.4.3. Циклизация (тио)семикарбазонов и (тио)семикарбазидов (Метод С).....	58
2.4.4. Внутримолекулярная циклизация азаизоцианатов (Методы D и E)	59
2.4.5. Циклизация с участием карбаматов и дитиокарбаматов (Метод F).....	63
2.4.6. Реакции с участием производных (тио)угольной кислоты (Метод G).....	66
2.4.7. Прочие методы синтеза	68

2.5. Методы синтеза 7-членных (тио)семикарбазидов и (тио)семикарбазонов	71
2.5.1. Внутримолекулярная циклизация 4-(γ -оксоалкил) (тио)семикарбазидов и их производных	72
2.5.2. Конденсация 1,3-бис-электрофильных реагентов с (тио)семикарбазидами	73
2.5.3 Реакции β -изо(тио)цианатокетонов с гидразинами	75
2.5.4. Реакция (тио)семикарбазидов с α , β -ненасыщенными карбонильными соединениями ..	77
2.5.5. Реакция γ -гидразинозамещённых аминов с синтетическими эквивалентами фосгена ...	79
2.5.6. Восстановление триазепинов и триазепинтионов (Метод G).....	80
2.6. Соединения с размером цикла восемь и более атомов	81
2.6.1. Синтез с участием дикарбонильных соединений	82
2.6.2. Синтез из производных (тио)семикарбазидов	85
3. Синтез циклических семикарбазидов и тиосемикарбазидов.....	90
3.1. Синтез пятичленных циклических семикарбазидов на основе семикарбазонов.....	93
3.1.1. Синтез исходных соединений – семикарбазонов альдегидов и кетонов	93
3.1.2. Синтез 2-алкил-2,4-дигидро-3 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-онов на основе кислотно-катализируемой циклизации 2-алкилсемикарбазонов альдегидов	96
3.1.3. Превращение 2-алкилсемикарбазонов ацетона в 1,2,4-триазолидин-3-оны	106
3.2. Синтез шестичленных циклических тиосемикарбазидов, семичленных циклических тиосемикарбазонов, а также макроциклических тиосемикарбазонов на основе β -изотиоцианатокетонов	108
3.2.1. Синтез исходных β -изотиоцианатокетонов	108
3.2.2. Реакция β -изотиоцианатокетонов, полученных из бензальацетонов, с гидразином. Синтез шестичленных циклических тиосемикарбазидов, их ациклических изомеров - 4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов, а также их производных.....	117
3.2.3. Реакция β -изотиоцианатокетонов, полученных на основе α -функционально замещённых бензальацетонов, с гидразином и алкилгидразинами. Синтез функционализированных шестичленных циклических тиосемикарбазидов и 4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов.....	122
3.2.4. Гетероциклизация 4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов в семичленные циклические тиосемикарбазоны - 2,4,5,6-тетрагидро-3 <i>H</i> -1,2,4-триазепин-3-тионы	126
3.2.5. Гетероциклизация шестичленных циклических тиосемикарбазидов, их ациклических изомеров - 4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов, а также их производных в 14- и 21-членные циклические тиосемикарбазоны	131
3.3. Модификация полученных 7- и 14-членных циклических тиосемикарбазонов.....	150
3.3.1. Восстановление 7-членных циклических тиосемикарбазонов в 1,2,4-триазепан-3-тионы.....	150
3.3.2. Алкилирование, восстановление и комплексообразование 14-членных циклических тиосемикарбазонов	154

3.4. Модификация 2-алкилзамещённых семикарбазонов. Синтез 2-алкилзамещённых семикарбазидов	158
4. Экспериментальная часть.....	160
5. Выводы.....	228
6. Список литературы	230

Список сокращений и условных обозначений

Обозначение	Расшифровка
Ac	ацетил
acac	ацетилацетонат
Alk	алкил
All	аллил
Ar	арил
ax	аксиальный
Bn	бензил
Boc	трет-бутоксикарбонил
Bu	бутил
Bz	бензоил
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
COSY	корреляционная спектроскопия
Cpr	циклопропил
Cy	циклогексил
Cyp	циклопентил
DBa	дибензилиденацетон
DBU	диазабициклоундецен
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
DMF	диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
DPEphos	[оксиди(2,1-фенилен)]бис(дифенилфосфин)
dppf	1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин)
DPPH	2,2-дифенил-1-пикрилгидразил
Et	этил
EGFR	рецептор эпидермального фактора роста
eq	экваториальный
HRMS ESI-TOF	времяпролётная масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электроспреем
HMDS	бис(триметилсилил)амин
LR (Lawesson reagent)	(2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дитион)
Me	метил
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -хлорпербензойная кислота
MTT	бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия
MW	микроволновое излучение
NOE	ядерный эффект Оверхаузера

Ph	фенил
Pr	пропил
PTD	4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дион
Py	пиридил
rt	комнатная температура
Sphos	дициклогексил(2',6'-диметокси[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин
SAR analysis	исследование связи структура-активность
<i>t-BuXPhos</i>	2-ди-третбутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
TCDI	1,1'-тиокарбонилдиимидазол
TDO	диоксид тиомочевины
TIBS	2,4,6-триизопропилбензолсульфонилхлорид
TFA	трифторуксусная кислота
TfBen	бензол-1,3,5-триил триформиаат
THF	тетрагидрофуран
Trt	третил
Ts	тозил
Xantphos	(9,9-диметил-9 <i>n</i> -ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин)
<i>vs</i>	<i>versus</i> , по сравнению
δ	деформационные колебания
ν	валентные колебания
аром	ароматический, ароматических
д	дублет
кип.	кипячение
кв	квартет
кт	комнатная температура
м	мультиплет
м.д.	миллионные доли
мол%	мольные проценты
неразр	неразрешённый
ос	очень сильный
пл	плечо
с	сильный (в описании ИК-спектров), синглет (в описании ЯМР-спектров)
сл	слабый
ср	средний
ушир	уширенный
т	триплет
ТСХ	тонкослойная хроматография
Т.пл.	температура плавления

1. Введение

Актуальность работы

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

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

За длительную историю изучения циклических (тио)семикарбазидов было предложено множество подходов к их синтезу. Однако, несмотря на значительные успехи в этом направлении, проблема построения некоторых каркасов всё ещё бросает исследователям серьезный вызов. Так, наиболее доступными и изученными являются пяти- и шестичленные циклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды, что связано с наличием ряда удобных способов их получения. Однако, синтез некоторых из указанных гетероциклов с определенными заместителями нередко вызывает большие затруднения. Примерами таких соединений могут служить 5-алкилзамещённые 1,2,4-триазолидин-3-оны и их ароматические производные – 2,4-

дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-оны. В отличие от пяти- и шестичленных циклических (тио)семикарбазидов, их семичленные аналоги известны в значительно меньшей степени, которые во многом представлены бензо- и другими конденсированными производными. Что касается (тио)семикарбазид-содержащих циклов большего размера, в том числе макроциклических соединений, то они практически неизвестны. Более того, в некоторых работах по их синтезу образование макроциклических (тио)семикарбазидов только анонсируется, а структура полученных соединений подкрепляется лишь ограниченным числом физико-химических методов исследования.

Таким образом, разработка эффективных и общих методов синтеза моноциклических (тио)семикарбазидов, в частности, производных 5-алкилзамещённых 1,2,4-триазол-3-она, 1,2,4-триазепин-3-тиона и макроциклических тиосемикарбазидов, а также изучение реакционной способности полученных гетероциклов являются важными задачами химии гетероциклов. Настоящая работа является развитием исследований нашей научной группы и включает простые и оригинальные подходы к созданию указанных гетероциклических систем, основанные на превращениях легкодоступных соединений, а именно, семикарбазонов альдегидов и β -изотиоцианатокетонов.

Цель работы

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

1. Разработка общего метода получения ранее неизвестных 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-онов, как незамещённых по третьему положению, так к 3-функционально замещённых, путем присоединения HNCS к соответствующим арилиденацетонам.
2. Исследование реакции полученных β -изотиоцианатокетонов с гидразинами, приводящей к соответствующим 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидам. Изучение кольчато-цепной изомерии N²-незамещённых 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидов и 1-амино-6-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов. Синтез гидразонов и семикарбазонов 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидов.
3. Детальное изучение гетероциклизации полученных тиосемикарбазидов в различных условиях с образованием 6-незамещённых и 6-фенилтиозамещённых тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионов, а также макроциклических бис- и трис-тиосемикарбазонов. Исследование влияния условий реакции на направление циклизаций.

4. Проведение модификаций синтезированных 7- и 14-членных циклических тиосемикарбазонов, включающих реакции по тиоамидной группе и по связи C=N (алкилирование, восстановление, комплексообразование, сужение цикла).
5. Изучение кольчато-цепной изомерии семикарбазоны \rightleftharpoons 1,2,4-триазолидин-3-оны. Создание общего подхода к 1,2,4-триазолидин-3-онам и 2-алкил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-онам, основанного на циклизации 2-алкилзамещённых семикарбазонов. Разработка нового метода синтеза 2-алкилсемикарбазидов.
6. Изучение строения полученных соединений, регио- и стереохимических особенностей проведенных реакций, а также их механизмов, в том числе с использованием квантово-химических вычислений.

Научная новизна

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

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

Найдено, что 1-амино-6-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы и полученные из них реакцией с избытком гидразина гидразоны 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидов в присутствии кислотных промоторов подвергаются димеризации/циклизации или тримеризации/циклизации, в результате чего стереоселективно образуются ранее неизвестные 14-членные циклические бис-тиосемикарбазоны или 21-членные циклические трис-тиосемикарбазоны.

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

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

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

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

Практическая значимость

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

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

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

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

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

Достоверность полученных результатов обеспечивалась применением комплекса современных физико-химических методов анализа, таких как: спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , в том числе методов 2D ЯМР-спектроскопии (HSQC, HMBC, NOESY), масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектроскопии, рентгеноструктурного анализа.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: Первая всероссийская научная конференция с международным участием «Синтез, анализ и технологии в контексте зеленой химии» (Астрахань, 2017), The 23rd International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (онлайн-конференция MDPI, 2019), VIII Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2019), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021), IX Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2021), VII Всероссийская конференция с международным участием «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2022), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» (Москва, 2022), XXIV Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2023), X Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2023), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023» (Москва, 2023), III Всероссийская конференция им. академика В.И. Овчаренко «Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2023), The 27th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (онлайн-конференция MDPI, 2023), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024» (Москва, 2024).

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

Структура и объем работы

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

Публикации

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

2. Синтез циклических семикарбазидов и тиосемикарбазидов

(Литературный обзор)

Семикарбазиды и тиосемикарбазиды с общими формулами **1a** и **1b**, соответственно, являются одними из важнейших производных угольной кислоты, одновременно являясь и амидами и гидразидами этой кислоты (Схема 1).

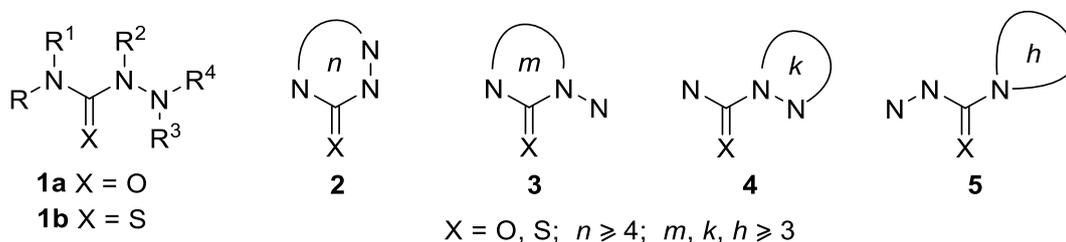


Схема 1

Благодаря наличию в молекулах семикарбазидов и тиосемикарбазидов ряда активных реакционных центров, они проявляют разностороннюю реакционную способность и широко используются в синтезе огромного разнообразия органических соединений, в том числе обладающих различными видами практически полезных свойств, в частности, соединений, обладающих противораковой, фунгицидной, антибактериальной, противовирусной активностью, спазмолитическим и антиоксидантным действием.

Все семикарбазиды и тиосемикарбазиды можно условно отнести к ациклическим или циклическим. Последние представляют собой гетероциклы, содержащие в кольце четыре, три, два или один атом (тио)семикарбазидного фрагмента (**2**, **3**, **4** и **5**, соответственно). Следует отметить, что в настоящее время методы синтеза ациклических (тио)семикарбазидов достаточно хорошо разработаны и эти соединения являются, как правило, легкодоступными веществами. В то же время, синтез многих типов циклических (тио)семикарбазидов, особенно с размером цикла 7 и более атомов, представляет собой значительную проблему. Очевидно, что разработка общих подходов к синтезу труднодоступных или недоступных представителей циклических (тио)семикарбазидов является весьма актуальным направлением развития химии гетероциклических соединений и создания новых материалов с ценными практически полезными свойствами.

В данном обзоре мы впервые попытались систематизировать литературные данные по методам синтеза циклических семикарбазидов и тиосемикарбазидов с размером цикла от трех атомов и более. В первом разделе излагаются методы синтеза 3-х и 4-х членных соединений, во втором и третьем разделах – 5-ти членных, в четвертом разделе – 6-ти членных, в пятом разделе – 7-ми членных и, наконец, в шестом разделе – 8-ми и более членных гетероциклов.

2.1. Семикарбазиды и тиосемикарбазиды, включенные в 3-х и 4-х членные циклы

Малые азотсодержащие гетероциклы привлекают внимание исследователей, поскольку представляют собой перспективные низкомолекулярные каркасы, которые могут быть использованы при разработке новых лекарственных средств. Хорошо известными представителями, содержащими 4-членные азотсодержащие циклы, являются природные β -лактамные антибиотики и их синтетические аналоги.

Соединения, в которых семикарбазидный фрагмент включен в малый цикл, представлены тремя немногочисленными группами производных диазиридина, 1,2-дiazетидина и 1,3-дiazетидин-2-она. В то же время, аналогичные соединения, содержащие тиосемикарбазидный фрагмент, практически не известны.

Один из общих принципов построения семикарбазидного фрагмента, два атома азота которого включены в малый цикл, основан на реакции изоцианатов или изотиоцианатов с *N*-незамещёнными диазиридинами и 1,2-дiazетидинами (Схема 2, Метод А).

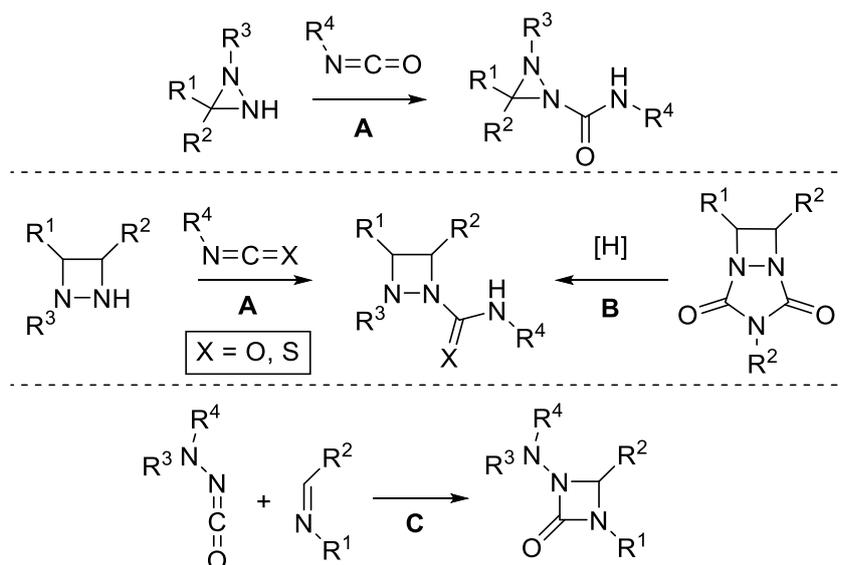


Схема 2

Дiazетидиновые производные могут быть также получены восстановительным раскрытием уразольного кольца (Метод В). Более редкие производные 1,3-дiazетидин-2-она получают реакцией циклоприсоединения изоцианатов и оснований Шиффа (Метод С).

2.1.1. Присоединение изоцианатов к диазиридинам и 1,2-дiazетидинам (Метод А)

Первые сообщения о реакции diaзиридинов с изоцианатами встречаются в работах немецких исследователей 60-х и 70-х годов [1,2]. Так, в статье [1] описана реакция с участием спироциклического соединения **6** (Схема 3). На примере соединения **7c** (R = Ph) показано, что

при нагревании происходит раскрытие диазиридинового цикла с образованием 4-фенилсемикарбазона циклогексанона **8**, строение которого было доказано встречным синтезом.

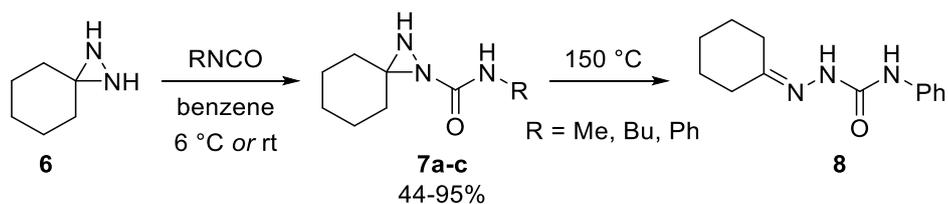


Схема 3

Похожее превращение с участием бис-диазиридинов описывается в совместной работе сотрудников ИОХ и ИНЭОС РАН [3]. Реакция соединений **9a,b** с арилизоцианатами проводилась в безводном эфире при охлаждении в течение 1 часа (Схема 4). Полученные таким образом соединения **10a,b** использовались для синтеза их комплексов с Cd^{2+} и Ni^{2+} .

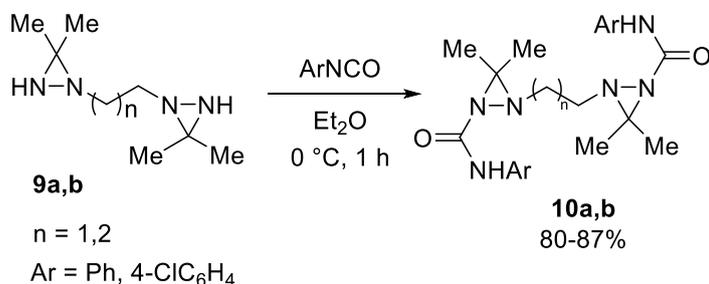


Схема 4

В работе немецких химиков [4] описаны интересные превращения *N*-карбамоил-замещённых бис-диазиридинов, протекающие с расщеплением диазиридиновых циклов. На первой стадии в условиях, аналогичных использованным в работе [3], были получены бис-диазиридины **10a,c** (Схема 5).

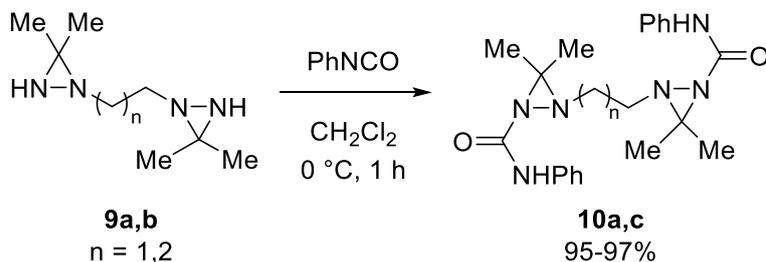


Схема 5

При нагревании в толуоле в течение 18 часов соединения **10a,c** превращались в *N*-карбамоильные производные имидазолидина и гексагидропиримидина **11a,b** (Схема 6). Показано, что гидролиз бис-диазиридинового производного **10a** приводит к бис-семикарбазиду **12**, который не взаимодействовал с ацетоном при нагревании в толуоле.

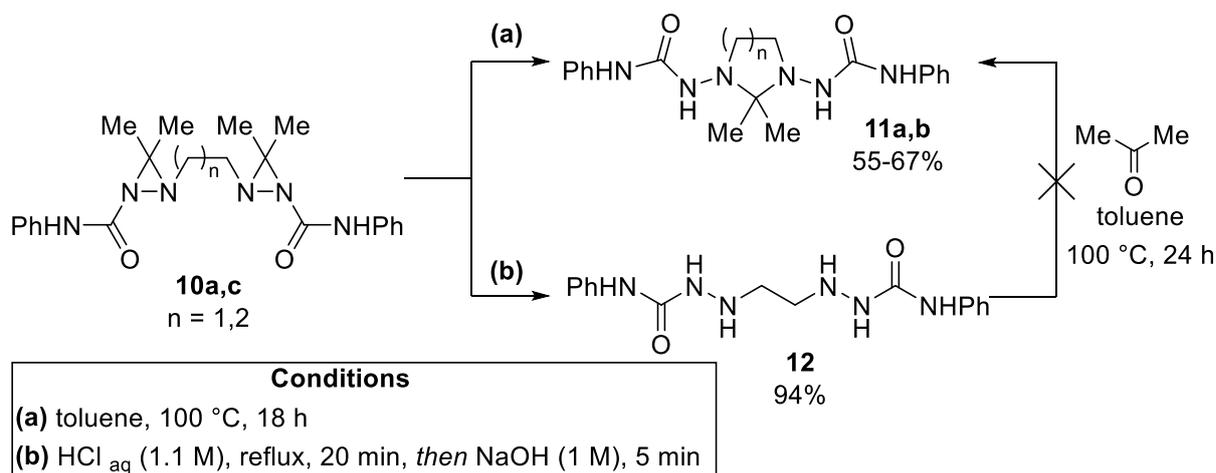


Схема 6

Авторами статьи [5] были изучены реакции 1,2-дiazетидинов с различными электрофилами. Так, была предложена методика ацилирования 1,2-дiazетидинов хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии основания. Отмечалось, что подобная модификация 1,2-дiazетидинового кольца сопряжена с рядом трудностей, связанных с высокой реакционной способностью этих соединений. Этим обусловлена необходимость проводить реакцию при низкой температуре во избежание полимеризации [6]. Кроме того, была исследована возможность реакции с другими ацилирующими реагентами, в частности, с *n*-толилизотиоцианатом, для протекания реакции с которым потребовалось легкое нагревание (Схема 7).

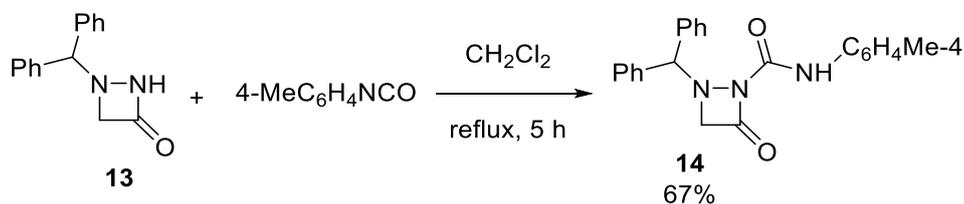


Схема 7

В статье сотрудников Центра биомолекулярных исследований Ноттингемского университета [7] описан синтез *N*-карбамоил-замещённых 1,2-дiazетидин-3-онов. В качестве исходного соединения для построения гетероциклического каркаса был выбран diaзокарбонильный субстрат **15** (Схема 8). В ходе внедрения карбеноида, образующегося из субстрата **15** в присутствии каталитических количеств Rh(OAc)₄, по связи N–H гидразидного фрагмента, с хорошим выходом образовывался Вос-замещённый diaзетидин-3-он **16**. После удаления защитной группы и реакции с изотиоцианатами были получены конечные соединения **18a-d**, для некоторых из которых была изучена биологическая активность.

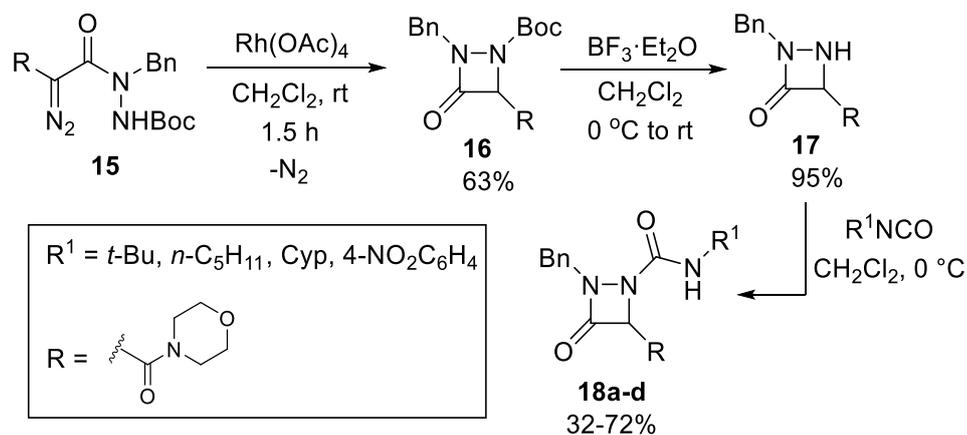


Схема 8

Так, соединение **18b** ($R^1 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$) продемонстрировало ингибирующую активность в отношении *Cryptococcus neoformans var. grubii* после 2-часовой инкубации. Соединения также были подвергнуты скринингу на двух линиях раковых клеток: MCF-7 (карцинома молочной железы) и HCT116 (карцинома толстой кишки) с использованием МТТ-анализа. Результаты тестов с участием **18c** ($R^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) показали умеренную ингибирующее действие в отношении MCF-7 и низкую активность в отношении HCT116.

В работе [8] описан метод получения аналогов аза-β-лактамных антибиотиков **20a-f** (Схема 9). Авторы предположили, что введение арилсульфонамидокарбонильного фрагмента в диазетидиновый остов должно повысить лабильность связи $\text{N}_{(2)}\text{-C}_{(3)}$. Эта синтетическая задача была выполнена путём реакции арилсульфоилизоцианатов с замещёнными 1,2-дiazetidин-3-онами **19a-c**.

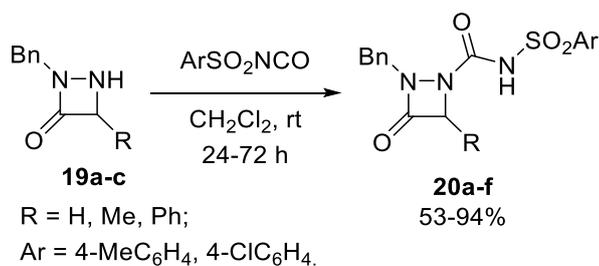


Схема 9

Дальнейшие исследования биологической активности показали неэффективность полученных соединений в отношении штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также низкую активность против грибов *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes* и некоторых других.

Статья [9] посвящена созданию химической библиотеки соединений, основанных на 1,2-дiazetidиновом фрагменте. Предлагаемый в работе подход заключался в построении гетероциклического каркаса с последующим снятием защитных групп и дальнейшей его

модификацией. На начальном этапе работы был получен защищённый 1,2-дiazетидин **23** (Схема 10).

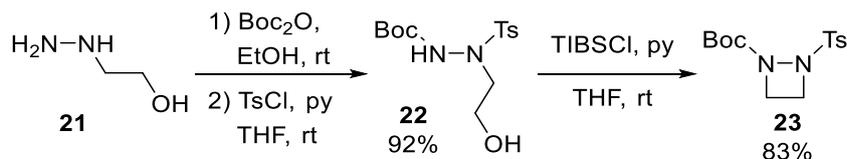


Схема 10

Снятием тозилльной защитной группы и реакцией с фенилизотиоцианатом был получен Вос-защищённый *N*-(фенилкарбамоил)-1,2-дiazетидин **24** (Схема 11). Аналогичным образом, но с удалением Вос-защиты, с высоким выходом было получено Ts-защищённое производное **25**, которое после снятия защитной группы подвергалось ацилированию в присутствии DIPEA с образованием соединения **27**.

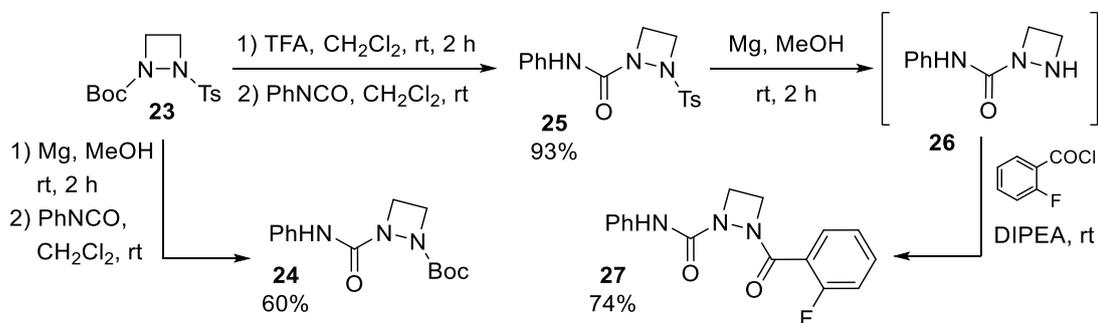


Схема 11

В качестве исходного соединения для получения бициклического 1,2-дiazетидина **31** использовался diaзетидин **28**. После удаления тозилльной группы из соединения **28** и последующего восстановительного аминирования был синтезирован diaзетидин **29**. Вос-защиту в последнем снимали действием TFA и образующийся *N*-незамещённый 1,2-дiazетидин вводили в реакцию с оптически чистым изотиоцианатом **30** (Схема 12). Авторы отмечают, что несмотря на то, что порядок удаления защитных групп, в принципе, может быть произвольным, на практике первоочередное удаление тозилльного фрагмента представляется более предпочтительным. В таком случае достигались более высокие выходы, а удаление оставшейся Ts-группы не сопровождалось восстановительным раскрытием diaзетидинового цикла с разрывом связи N–N.

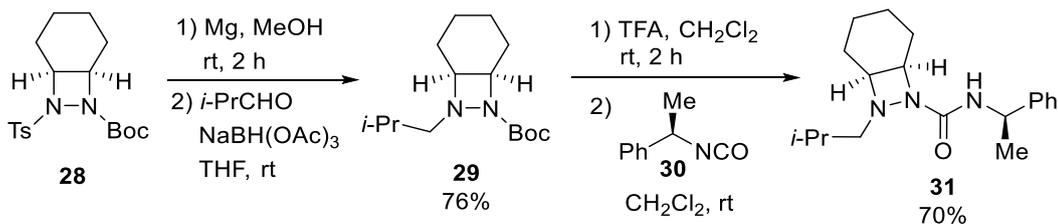


Схема 12

Аналогичное превращение с участием метилизотиоцианата и трициклического диазетидина **32** описано в патентах [10,11] (Схема 13).

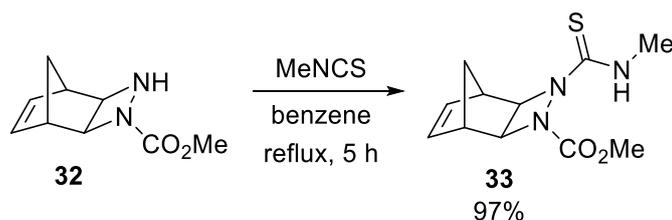


Схема 13

Реакцию соединения **32** с метилизотиоцианатом проводили при кипячении в бензоле, с высоким выходом получая циклический тиосемикарбазид **33**.

2.1.2. Восстановительное раскрытие уразольного кольца (Метод В)

В работе [12] описана реакция *N*-метилтриазолиндиона **34** (MeTAD) с адамантилиденадамантаном **35** (Ad-Ad), в ходе которой образовывалось производное 1,2-дiazетидина **36**, из которого действием LiEt_3BH с высоким выходом был синтезирован семикарбазид **37** (Схема 14).

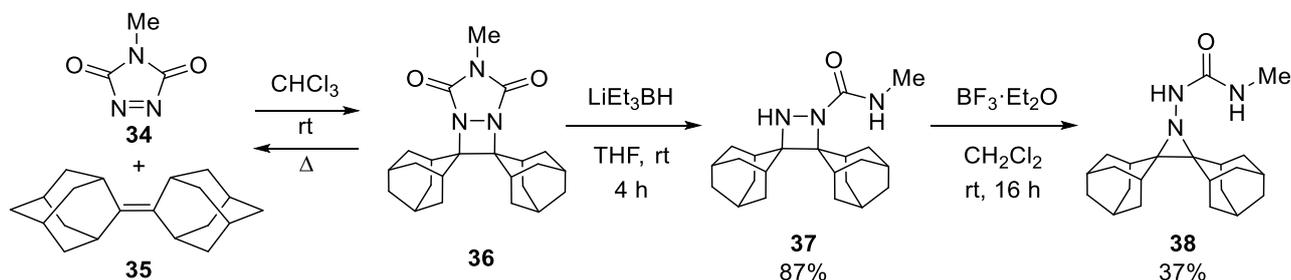


Схема 14

Под действием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ diaзетидиновый фрагмент в семикарбазиде **37** претерпевал сужение до азиридинового цикла, в результате чего образовывалось соединение **38**. Вывод о строении продукта реакции был сделан на основе спектральных и химических данных. В спектрах ЯМР наблюдали два эквивалентных адамантильных фрагмента, а также медленную инверсию при азиридиновом атоме азота.

Похожая реакция, но с участием другого, более сильного восстановителя, описана в статье [13]. Восстановление соединения **39**, представляющего собой продукт циклоприсоединения РТД и индена, под действием LiAlH_4 при кипячении в смеси бензола и безводного эфира протекало с образованием индена, анилина и его производных, а также большого количества смолистых веществ.

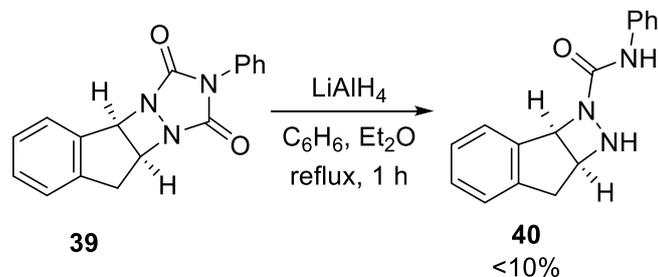


Схема 15

Семикарбазид **40** был выделен с небольшим (<10%) выходом после перекристаллизации с последующим промыванием бензолом (Схема 15).

2.1.3. Реакции [2+2]-циклоприсоединения с участием изоцианатов и оснований Шиффа (Метод С)

В работе сотрудников МИТ предложен метод построения аза- β -лактамового цикла посредством [2+2]-циклоприсоединения кетенов к азосоединениям [14]. Для большинства субстратов в найденных условиях были достигнуты хорошие выходы, в то время как превращение с участием соединений **41** и **42** протекало с низким выходом (Схема 16).

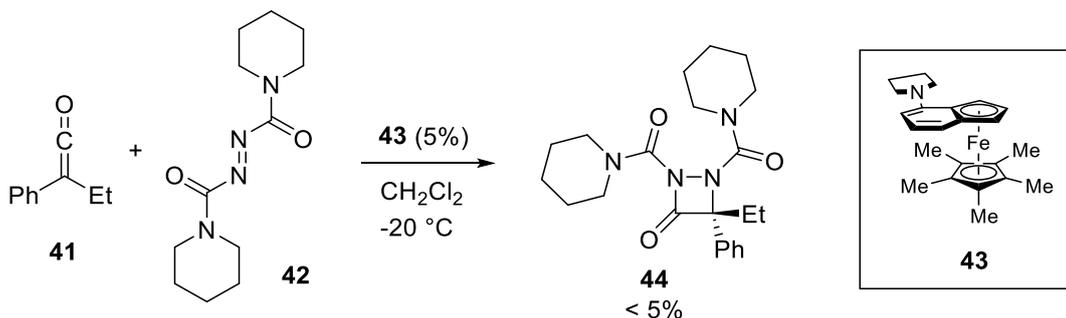


Схема 16

Работа [15] посвящена реакциям циклоприсоединения изоцианатов к субстратам, содержащим связь $\text{C}=\text{N}$. Показано, что превращение с участием соединения **45** протекает как [2+2]-циклоприсоединение с образованием соединения **46**, содержащее диазетидиновый фрагмент (Схема 17).

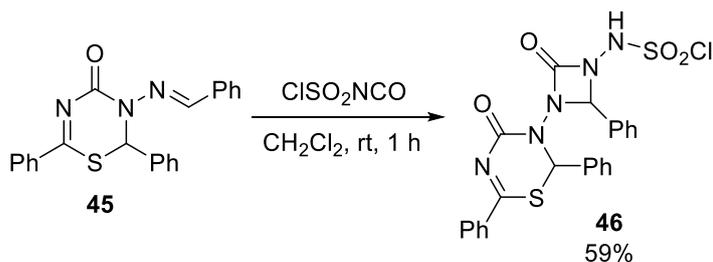


Схема 17

2.2. Методы синтеза 1,2,4-триаколидин-3-онов и 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-онов

Основные подходы к синтезу 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-онов, представленные на *Схеме 18*, включают реакцию гидразоноилхлоридов с изоцианатами или их синтетическими эквивалентами (метод **A**), циклизацию ацилсемикарбазидов (метод **B**), реакции амидразонов с производными угольной кислоты (метод **C**) и подходы, основанные на использовании *N*-карбокситамидов (методы **D**, **E**).

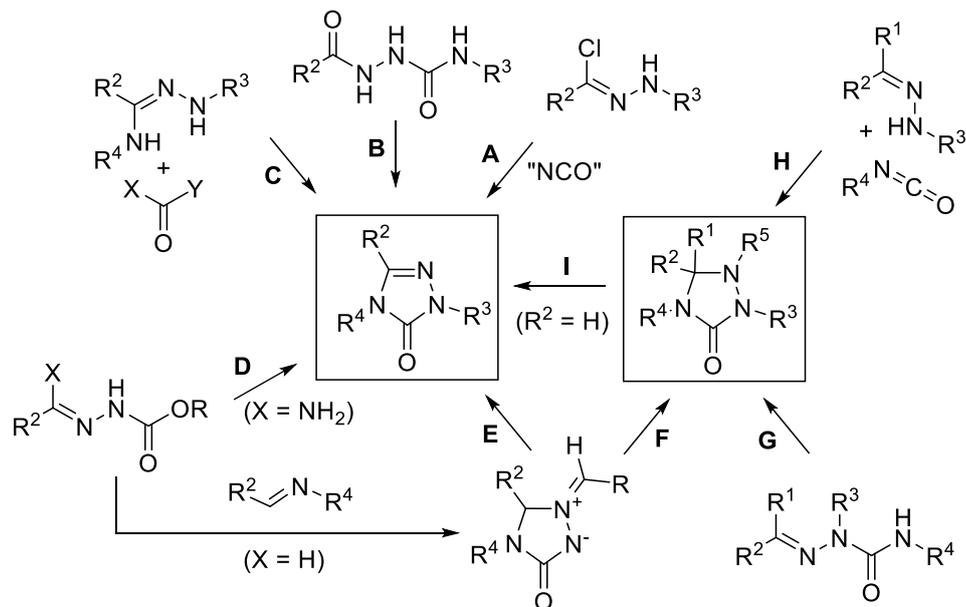
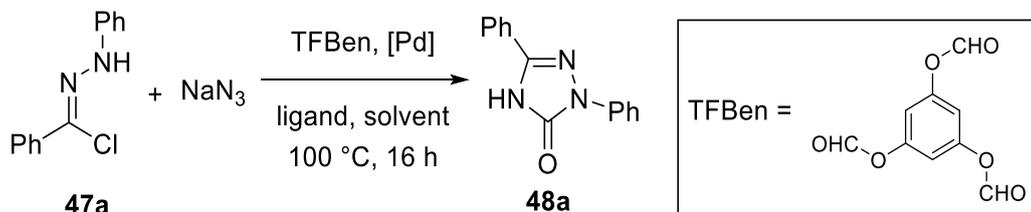


Схема 18

В свою очередь, 1,2,4-триаколидин-3-оны могут быть получены восстановлением азометиниминов (метод **F**), циклизацией семикарбазонов (метод **G**) или реакцией гидразонов с изоцианатами (метод **H**). Отдельно стоит отметить возможность превращения триаколидинов в триазолы путём окисления (метод **I**).

2.2.1. Реакция гидразоноилхлоридов с изоцианатами или их синтетическими эквивалентами (Метод А)

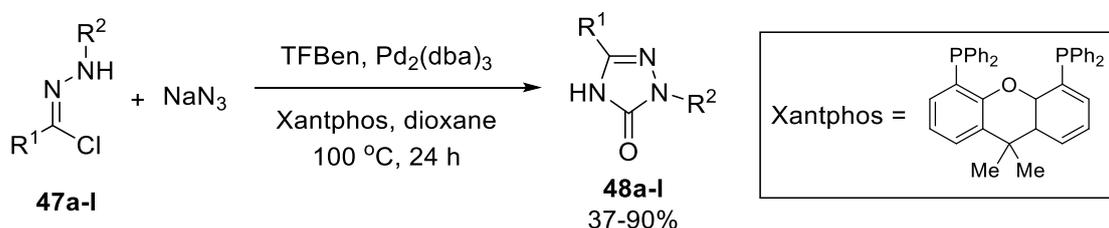
Исследователями из Китая [16] предложен интересный метод синтеза 2,5-дизамещённых 3*H*-1,2,4-триазол-3-онов **48a-I**, основанный на каталитической реакции гидразоноилхлоридов **47a-I** с азидом натрия в присутствии бензол-1,3,5-триил триформата. Последний представляет собой удобную и безопасную альтернативу монооксиду углерода. В ходе исследований с участием модельного субстрата **47a** было установлено, что наибольший выход (89%) достигается при использовании каталитической системы Pd₂(dba)₃ с лигандом Xantphos в 1,4-диоксане (*Схема 19*).



[Pd] = PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(acac)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄
 ligand = Xantphos, Sphos, PPh₃, PCy₃, DPEphos, dppf
 solvent = 1,4-dioxane, DMF, DMSO, MeCN, THF

Схема 19

Авторы продемонстрировали, что разработанный ими подход может быть успешно обобщён на субстраты, содержащие как арильные, так и алкильные заместители (Схема 20).



R¹ = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, *t*-Bu;
 R² = 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-ClC₆H₄, *t*-Bu, *i*-Pr, Bn

Схема 20

Предлагаемый в статье механизм реакции (Схема 21) во многом напоминает таковой для модифицированной реакции Хека, включающей стадию карбонилирования [17].

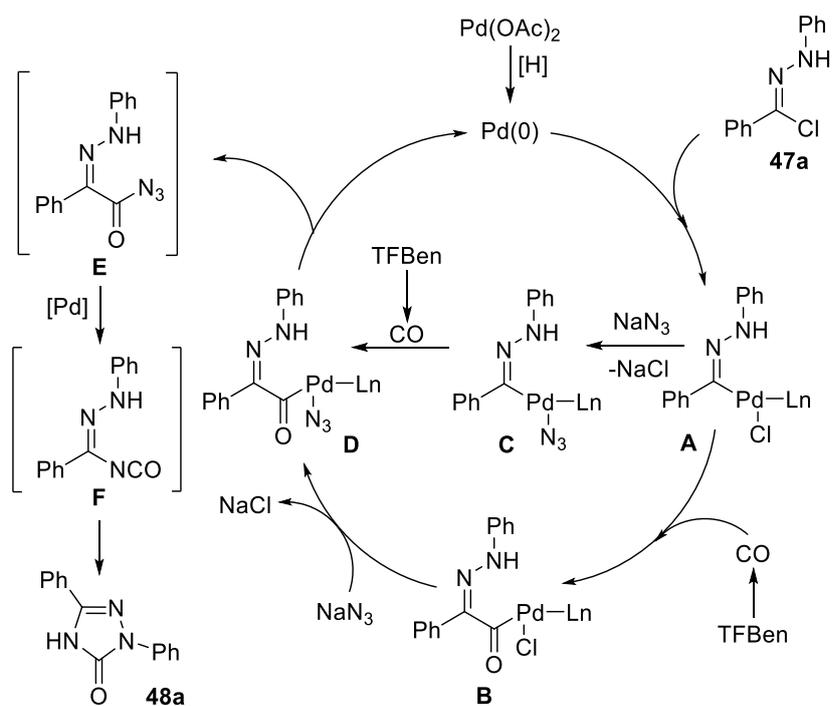


Схема 21

После окислительного внедрения палладия по связи C-Cl в гидразоноилхлориде **47a** с образованием интермедиата **A** происходит внедрение монооксида углерода, который генерируется *in situ*. В ходе дальнейшего лигандного обмена и восстановительного отщепления палладия из **D** образуется нестабильный ацилазид **E**, который претерпевает перегруппировку Курциуса с образованием изоцианатного интермедиата **F**. Наконец, после внутримолекулярной атаки NH-группы образуется триазол-3-он **48a**.

Схожий подход с использованием гидразоноилхлоридов предложен исследователями из того же университета [18]. Главным отличием стало введение изоцианатной группы в “явном” виде. Реакцию с NaNCO проводили в присутствии основания (Схема 22).

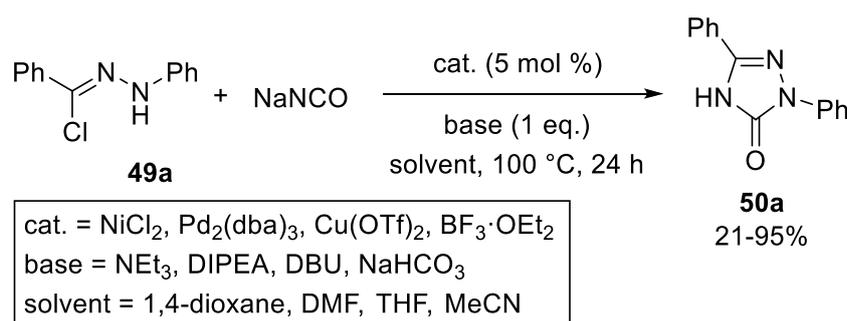


Схема 22

Сначала для модельного субстрата **49a** была проведена оптимизация условий реакции. Было показано, что превращение с высоким выходом протекает в условиях сочетания Бухвальда-Хартвига (*Buchwald-Hartwig amination*). С целью удешевления процесса была проведена дальнейшая оптимизация. Было найдено, что желаемый продукт образуется с высоким выходом в присутствии хлорида никеля (II) и триэтиламина.

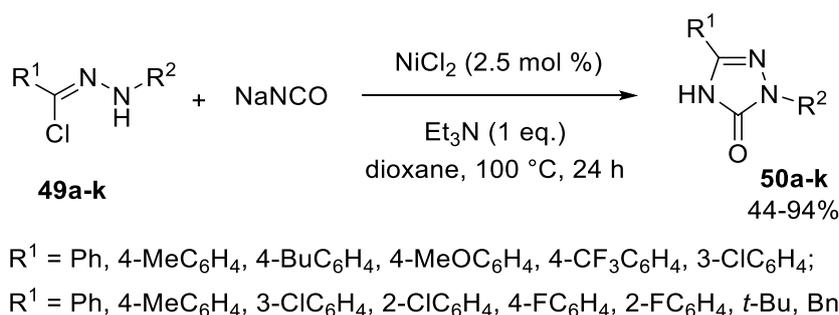


Схема 23

Впоследствии методика была обобщена на гидразоноилхлориды **49a-k** (Схема 23). Показано, что в найденных оптимальных условиях превращение, как правило, протекает с высокими выходами.

2.2.2. Циклизация ацилсемикарбазидов (Метод В)

Цель исследования, описанного в статье [19], заключалась упрощении подхода к синтезу непептидного антагониста рецептора hNK-1 **51** (Схема 24), опубликованного ранее в работе [20]. Основная идея предлагаемого конвергентного подхода заключалась в отдельном конструировании триаколидинового фрагмента целевой молекулы, который бы легко присоединялся на последней стадии синтеза.

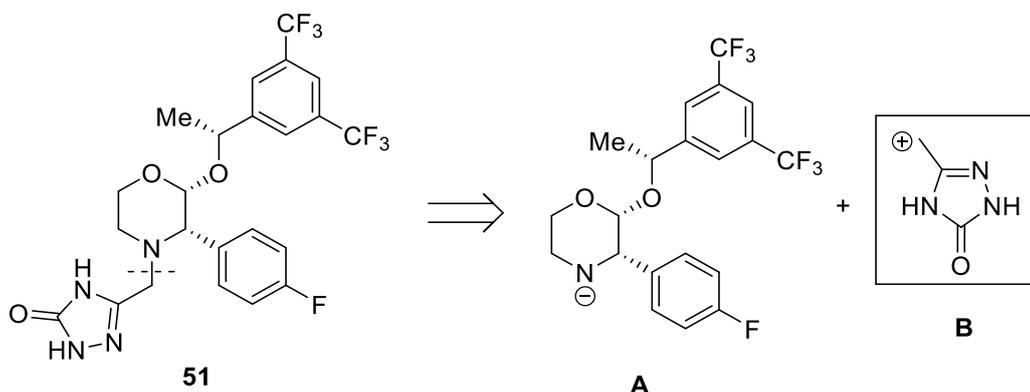


Схема 24

Первоначально выбранный линейный синтетический маршрут включал ацилирование гидрохлорида семикарбазида **52** в условиях модифицированной реакции Шоттена-Баумана. Продукт **54** без дополнительной очистки претерпевал циклизацию в разбавленном растворе с образованием соединения **55**. Дальнейшее снятие бензильной защиты и замена гидроксильной группы на хлор позволило получить желаемый продукт **57** с высоким выходом (Схема 25).

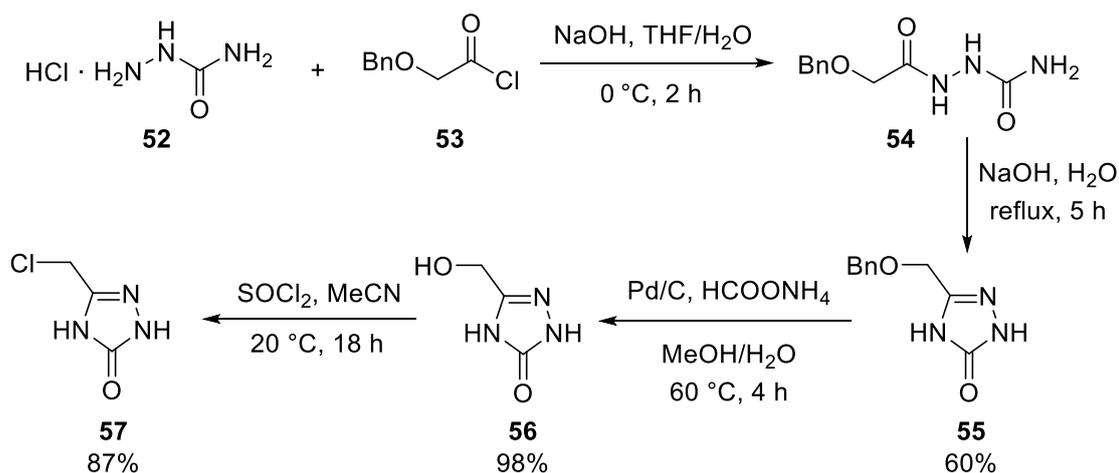


Схема 25

На следующем этапе исследования был разработан одностадийный синтез **57** с использованием дешёвых и коммерчески доступных реагентов (Схема 26). Так, гидрохлорид семикарбазида **52** вступал в реакцию с хлорзамещённым ортоэфиром **58**, в мягких условиях давая

целевой продукт. Было обнаружено, что реакция сопровождается кислотнo-катализируемым разложением ортоэфира, поэтому он брался в избытке (2.2 экв).

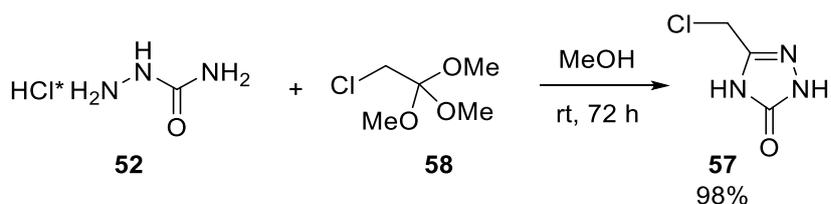


Схема 26

Предполагается, что реакция проходит с образованием промежуточного семикарбазона **59**, который, однако, не удалось обнаружить в реакционной смеси, что скорее всего, обусловлено значительной скоростью циклизации (Схема 27). Интересно, что ацилсемикарбазид **60** в реакцию не вступал, что авторами объяснялось образованием внутримолекулярных водородных связей.

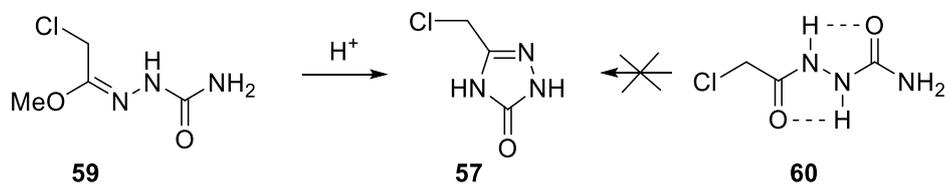


Схема 27

Полученный триазолидин **57** применялся в качестве алкилирующего реагента. Реакцию с солью **61** проводили в смеси DMF/H₂O в присутствии основания, с высоким выходом получая целевой продукт **51** (Схема 28).

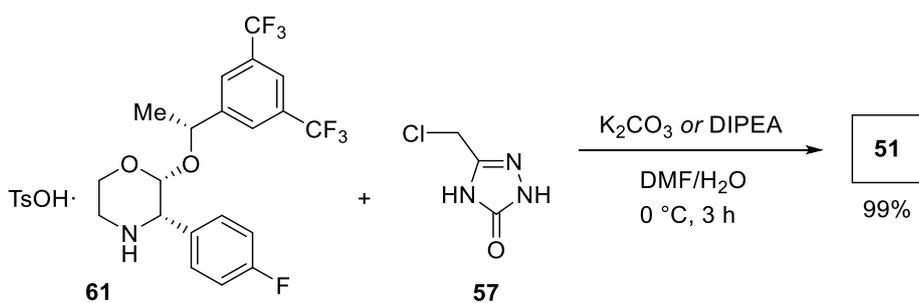


Схема 28

В работе [21] описывается синтез замещённых триазолонов. Авторы сообщают, что синтез соединений, несущих в положении 4 стерически затруднённые алкильные радикалы, представляет серьёзную проблему. Такие методы, как *N*-алкилирование на основе реакции Мицунобу, циклизация с участием 1-ацилсемикарбазидов или карбоксилгидразонов, оказались непригодными для получения целевых соединений.

Исследователи посчитали, что основой удачной стратегии может стать выбор других исходных соединений, 4-алкил-1-формилсемикарбазидов **63a-g**, которые получали

последовательным фосгенированием аминов **62a-g** и реакцией с формилгидразином (Схема 29). Оказалось, что в случае выбранных модельных соединений электрофильный катализ с использованием POCl_3 или PCl_5 приводил к образованию 1,3,4-оксодиазолов **68**, предположительно образующихся из интермедиатов **64** и **65**, с 10% примесью триаколидина **67**.

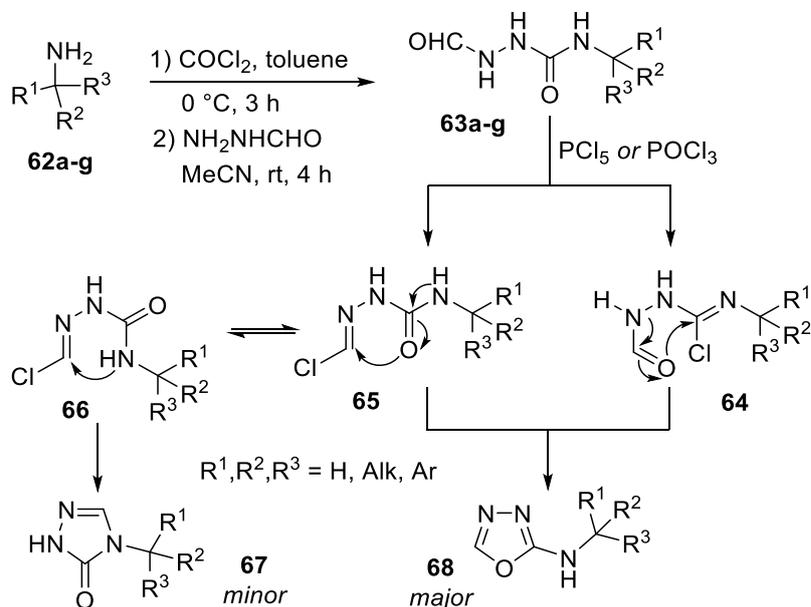
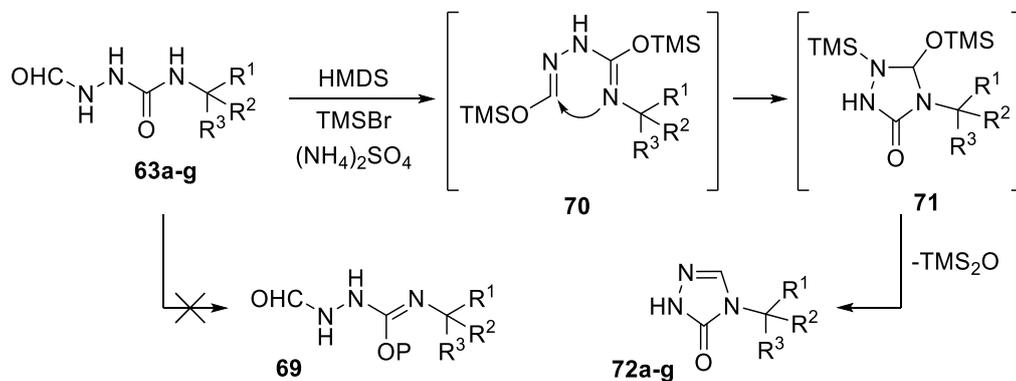


Схема 29

Исследователи предположили, что наблюдаемое превращение обусловлено высокой нуклеофильностью атома кислорода в мочевином фрагменте. Было предложено одновременно заблокировать возможность реакции по кислороду путём введения защитной группы (P) и повысить нуклеофильность атома азота, используя *O*-силилизо мочевины **69** в качестве исходных соединений (Схема 30). Однако реакция с такими силилирующими реагентами, как *N,O*-бис(триметилсилил)ацетамидом (BSA) или триметилхлорсиланом (TMSCl), с последующим добавлением PCl_5 для активации формильной группы не привела к образованию желаемого продукта.

Идея другого, более плодотворного подхода, заключалась в одновременной активации амидной и формильной групп. На примере модельного субстрата **63b** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$) было установлено, что реакцию можно значительно ускорить путём замены TMSCl на более активный TMSBr с добавлением каталитических количеств $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Согласно предложенному механизму (Схема 30), исходное соединение подвергается двойному силилированию по атомам кислорода, давая промежуточное соединение **70**, которое претерпевает быструю внутримолекулярную циклизацию. Образующийся триаколидин **71**, в свою очередь, отщепляет бис(триметилсилил)оксид с образованием конечного продукта **72**.



В рамках той же работы авторы продемонстрировали, что реакция применима для синтеза широкого круга субстратов (Таблица 1). В найденных оптимальных условиях в реакцию вступали в том числе стерически затруднённые семикарбазиды **63d-e** (строки 4 и 5), давая соответствующие триазиноны **72d-e**.

Таблица 1. Исходные соединения и продукты циклизации формилсемикарбазидов **63**.

№ п/п	Амин 62	Семикарбазид 63	Продукт 72	Выход 63 , %	Выход 72 , %
1				59	90
2				91	81
3				50	60
4				87	77
5				76	74
6				89	90
7				57	68

Субстрат **63с**, содержащий цианогруппу, также давал соответствующий триазинон с хорошим выходом (строка 3). Авторы отмечают, что предложенный подход имеет

преимущество перед проведением циклизации в присутствии оснований, таких, как NaOH или KOH, под действием которых вероятен гидролиз цианогруппы.

2.2.3. Реакции амидразонов с производными угольной кислоты (Метод С)

Известные на данный момент подходы с использованием производных угольной кислоты, описанные в литературе, включают реакции амидразонов с хлорформатами [22,23], трифосгеном [24], карбонилдиимидазолом [25] и карбонатами [26].

В статье [25], посвящённой синтезу 2,4,5-замещённых триазолов, исходные амидразоны были синтезированы из нитразонов **73a-q** в присутствии LiBr, служившего в качестве координирующей добавки (Схема 31). Полученные соединения **74a-q** вводили в реакцию с CDI и *N*-метилимидазолом. В этих условиях средние выходы триазолов **75a-q** часто не превышали 50%.

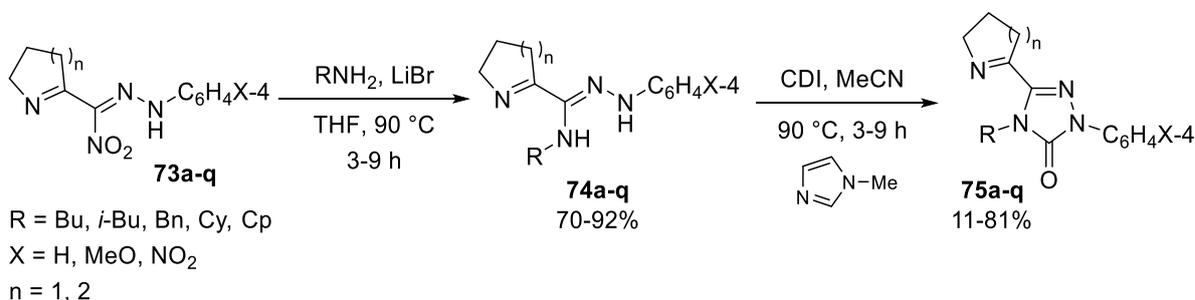


Схема 31

В работе [23], посвящённой синтезу новых производных 4-феноксихинолина, содержащих 1,2,4-триазольный фрагмент, исходные амидразоны **77a-m** были получены из замещённых анилинов **76** (Схема 32). Соединения **77a-m** вводили в реакцию с 4-нитробензоилхлорформиаом **78** при охлаждении, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего кипятили в течение 5 часов.

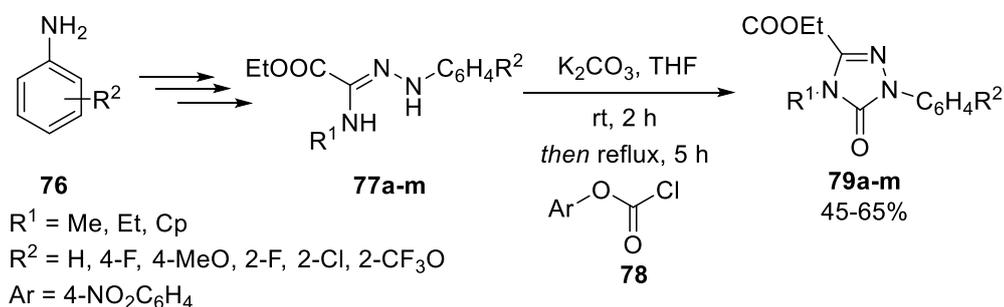


Схема 32

После обработки экстракцией и очистки колоночной хроматографией продукты реакции **79a-m** были использованы в синтезе производных 4-феноксихинолина, для которых была произведена оценка ингибирующей активности в отношении MET-киназы.

2.2.4. Синтез на основе *N*-карбокси-замещённых гидразонов (Методы D, E и F)

В работе канадских исследователей [27] предложен подход, представляющий собой изящную альтернативу реакции с участием гидразонов и изо(тио)цианатов (Схема 33). Принципиально то, что гетероциклический остов конструируется при образовании связей между атомами N-4 и C-3, а также C-5 и N-1 в ходе реакции [3+2]-циклоприсоединения. В качестве 1,3-диполярной компоненты выступают гидразоны **80a-d**, несущие скрытую изо(тио)цианатную группу, а в качестве диполярофильной – замещённые имины **81a-d**. В ходе этого превращения образовывались соответствующие азометинимины **82a-g**.

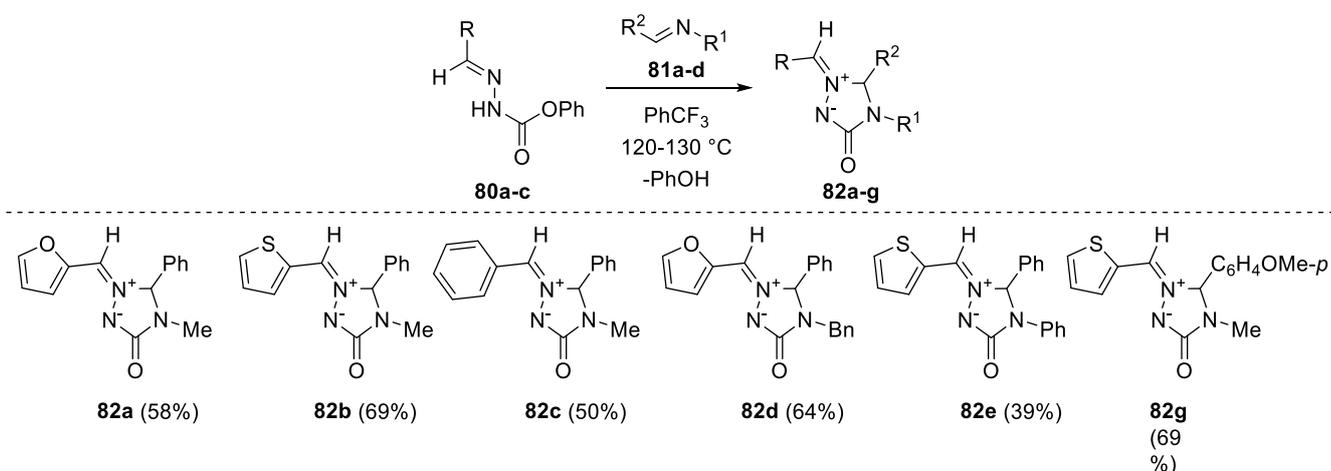


Схема 33

Авторы отмечают, что продукты реакции могут использоваться в синтезе соединений, содержащие пиралозолоновый или триазолоновый фрагменты. Так, при кипячении соединения **82a** в метаноле в присутствии гидроксилamina с высоким выходом образовывался 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он **83** (Схема 34). Восстановление иминового фрагмента в соединении **82e** под действием NaBH_4 приводило к образованию замещённого триазилидина **84**.

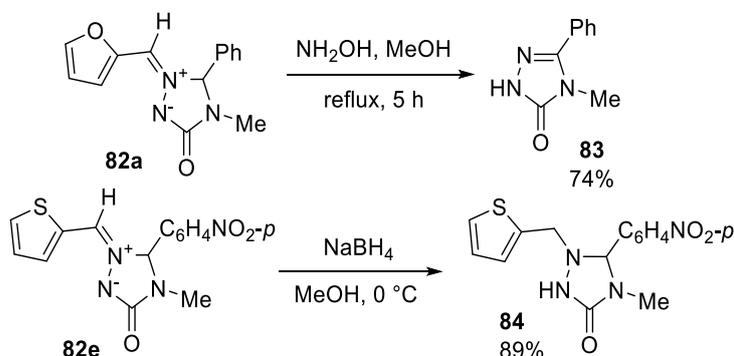


Схема 34

В работе [20] описан синтез непептидного антагониста рецептора NK-1, активного при пероральном введении. Центральное и периферическое действие агониста NK-1

млекопитающих, болевой субстанции Р (*substance P*), связывают с многочисленными воспалительными состояниями, включая мигрень, ревматоидный артрит, астму и воспалительные заболевания кишечника, а также модуляцию расстройств центральной нервной системы (ЦНС), таких как болезнь Паркинсона.

Синтетическая стратегия, выбранная авторами, заключается в модификации морфолинового фрагмента диастереомерных соединений **85a-b** алкилированием *N*-(метоксикарбонил)-2-хлорацетамидразоном **86** с последующей циклизацией (Схема 35).

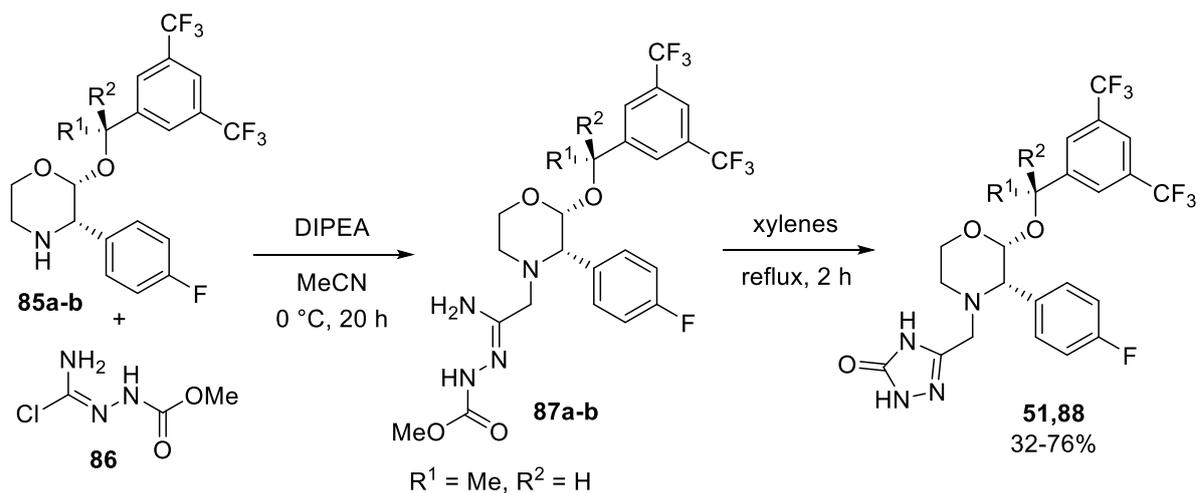


Схема 35

Выбор триазолидинового фрагмента обусловлен в том числе устойчивостью к кислотному гидролизу. В частности, в другой работе сотрудников этой лаборатории [28] показано, что аналогичное соединение при 37 °С не подвергается гидролизу под действием желудочного сока в течение 4 часов.

2.2.5. Циклизация семикарбазонов (Метод G)

Особое место среди методов построения 1,2,4-триазолидиновых каркасов занимает подход, основанный на циклизации семикарбазонов. Исследования в этом направлении позволили не только установить саму возможность протекания подобного превращения, но и проверить гипотезу о существовании кольчато-цепной изомерии у этих соединений.

Первые попытки исследовать изомерию семикарбазонов были предприняты в первой половине XX века [29,30]. С появлением ЯМР-спектроскопии исследователи получили возможность более подробно изучить возможные превращения этих соединений, а также проверить гипотезы, которые выдвигались в более ранних работах. Так, в совместной статье [31] учёных из Бельгии и ОАР на основе анализа ¹H ЯМР спектров растворов семикарбазонов **89a-f** сообщалось, что в некоторых случаях они существуют в равновесии с циклическими изомерами **90a-f** (Схема 36).

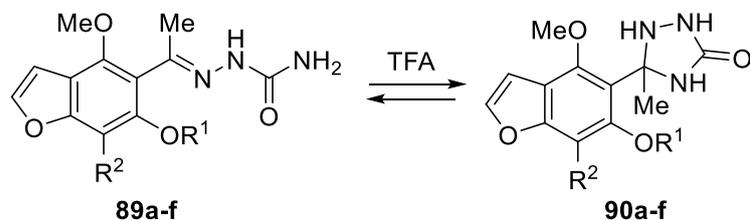


Схема 36

В спектрах некоторых семикарбазонов в присутствии кислоты наблюдалось появление второго набора сигналов, который по мнению авторов, принадлежит циклическим соединениям **90**, а не обусловлен *син*- и *анти*-изомерией семикарбазонов **89**. На примере соединений **89d** и **90d** было изучено влияние кислоты на равновесие компонентов смеси. В присутствии TFA соотношение интегральных интенсивностей в спектре ЯМР медленно изменялось, что было интерпретировано как переход между циклической и ациклической формами, между которыми по прошествии 150 часов установилось равновесие.

В работе японских исследователей [32], также посвящённой теме кольчато-цепной изомерии, приводится интерпретация протонных спектров ЯМР семикарбазонов ароматических альдегидов, снятых в ДМСО- d_6 и CF_3COOD . Анализ спектров незамещённых соединений **91a-l** ($R^1 = R^2 = H$) (Схема 37) показал, что химический сдвиг сигнала метинового протона мало зависит от растворителя. Авторы сделали вывод, что это является свидетельством наличия исключительно семикарбазоновой структуры в обоих растворителях.

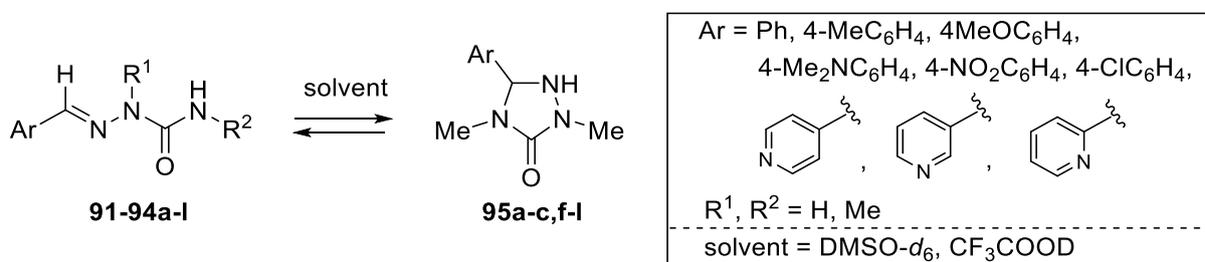


Схема 37

В этой же работе были также изучены 1H ЯМР спектры 2-метил- и 4-метилпроизводных **92a-l** ($R^1 = Me, R^2 = H$) и **93a-l** ($R^1 = H, R^2 = Me$) и сделан вывод о существовании моноалкильных производных только в ациклической форме даже в растворе в CF_3COOD .

Наконец, были изучены спектры 2,4-диметилсемикарбазонов **94a-l** ($R^1 = R^2 = Me$). В ДМСО- d_6 указанные соединения были представлены исключительно в линейной форме. Однако, в CF_3COOD спектры этих соединений, за исключением семикарбазонов 4-нитро- и 4-диметиламинобензальдегидов, содержали два набора сигналов. Например, в области 8 м.д. и 6 м.д. были обнаружены два синглета, которые авторы отнесли к СН-N-протонам семикарбазонов **94a-c,f-l** и их циклических изомеров **95a-c,f-l**, соответственно.

Авторы предположили, что на возможность циклизации оказывают влияние стерические и электронные факторы. Введение заместителя в положение 2 должно увеличивать стерическую напряженность в семикарбазоне, а наличие ещё одной метильной группы способствует повышению нуклеофильности атома N-4. Оба эти фактора, по мнению исследователей, должны положительно влиять на образование циклической формы.

На протекание циклизации также оказывало влияние заместителя в фенильном кольце. Например, наличие в *para*-положении хлора приводило к преобладанию ациклической формы, доля которой составляла 65%. В случае, когда Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, наблюдали преобладание циклического изомера, доля которого составила 78 и 75%, соответственно. В работе указывается, что это может быть связано с конкуренцией различных основных центров в молекуле. Например, присутствие диметиламинового фрагмента препятствует активации связи C=N, что делает невозможным дальнейшую нуклеофильную атаку с замыканием цикла.

Сотрудники центра биологических исследований исследовали возможность протекания кислотно-катализируемой циклизации замещённых семикарбазонов [33]. Методика, представленная в работе, включала реакцию 2-арил и 2-арил-4-алкиламещённых семикарбазидов **96a-k** с кетонами **97a-c** при кипячении в ацетоне или этиловом спирте (Схема 38). Субстраты, содержащие в положении 4 *tert*-бутильную группу, а также 4-алкил-2-фенилсемикарбазоны бензальдегида, в реакцию не вступали.

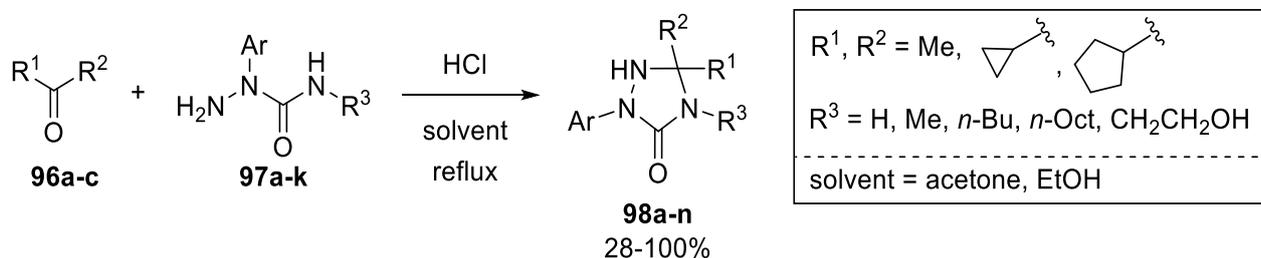


Схема 38

На примере 5,5-диметил-2-фенил-1,2,4-триазаолидин-3-она **98a** была показана возможность протекания обратного процесса (Схема 39). При действии теплого концентрированного раствора соляной кислоты соединение **98a** претерпевало изомеризацию с образованием 2-фениламещённого семикарбазона **99a**. Интересно, что реакция протекала с низкой степенью конверсии (33%) и без образования побочных продуктов. Исходный триазаолидин, в свою очередь, образовывался из **99a** при кипячении в спирте в присутствии каталитических количеств HCl. Наряду с этим, нагревание **98a** с 5% раствором соляной кислоты в присутствии бензальдегида приводило к образованию соответствующего семикарбазона бензальдегида **100**.

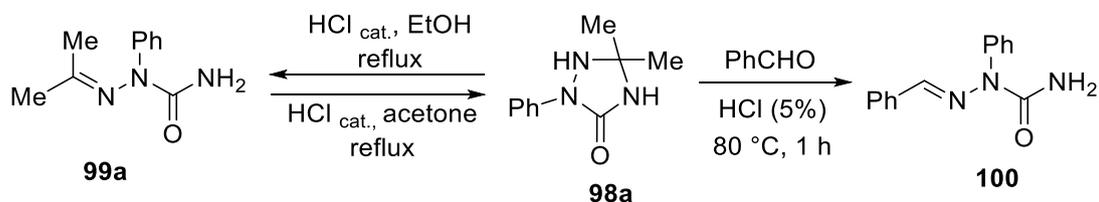


Схема 39

Отмечалось, что характеристики полученного триаколидина, в целом, согласуются с данными, указанными в литературе [34]. В ^1H ЯМР спектре соединения **98a** присутствовал синглетный сигнал двух эквивалентных метильных групп ($\delta = 1.3$ м.д.), а также сигналы двух неэквивалентных протонов NH. Напротив, в спектре семикарбазона **99a** метильные группы были представлены двумя синглетами с химическими сдвигами 2.1 и 1.6 м.д., а также присутствовал сигнал NH_2 -группы ($\delta = 6.2$ м.д.).

Было изучено также влияние кислоты на протекание реакции семикарбазида и ацетона (Схема 40). Так, кипячение 2-(3,4-дихлорфенил)-семикарбазида **97i** в ацетоне приводило к образованию соответствующего семикарбазона **99b**. В присутствии небольшого количества соляной кислоты реакция протекала с образованием циклического продукта **98i**. Семикарбазоны, имеющие в положении 4 объёмные алкильные заместители, такие, как *tert*-бутильный радикал, в аналогичных условиях в реакцию не вступали.

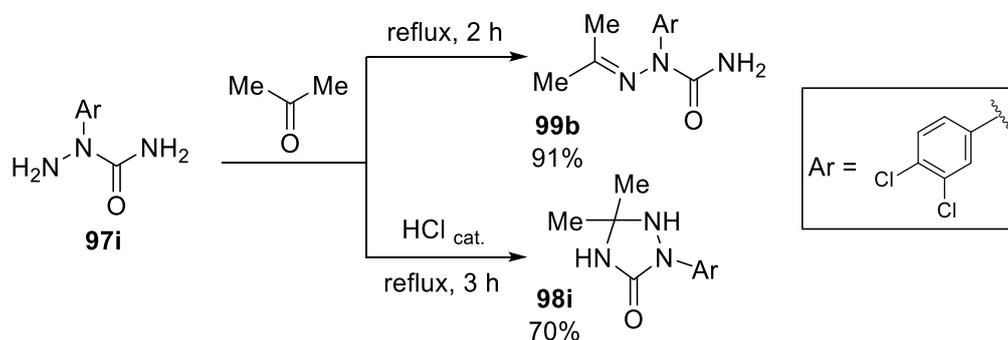


Схема 40

В ряде работ было описана окислительная циклизация семикарбазонов в присутствии солей металлов. Так, в работе сотрудников университета Палермо [35] было исследовано превращение 2,4-диалкилсемикарбазонов **101a-f** в присутствии солей железа, меди и свинца (Схема 41).

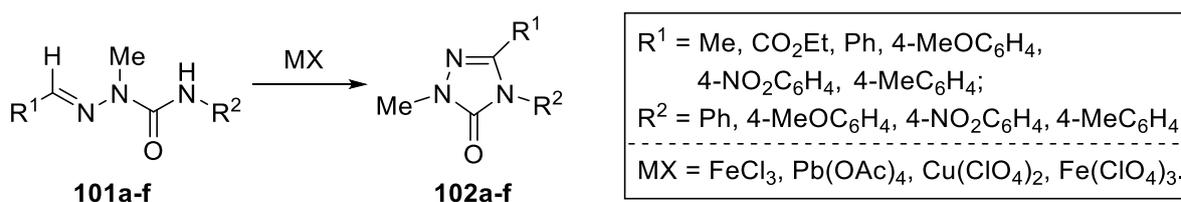


Схема 41

Исходя из данных ^1H ЯМР спектроскопии, был сделан вывод о том, что во всех случаях образуются производные 1,2,4-триазолин-3-она **102a-f**. При этом природа соли металла не влияла на селективность реакции в рамках выбранных авторами субстратов, но оказывала значительное влияние на её скорость, выход продуктов и протекание побочных процессов. Например, один из семикарбазонов ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) в реакции с FeCl_3 подвергался расщеплению с образованием ацетанилида. Реакции с участием перхлоратов меди(II) и железа(III) протекали значительно (до 255 раз) быстрее, чем превращение с участием хлорида железа(III) и тетраацетата свинца. Интересно, что относительная скорость циклизации в ряду семикарбазонов в значительной степени зависела от используемого реагента, хотя общая картина реакционной способности внутри ряда субстратов оставалась неизменной.

2.2.6. Реакции с участием гидразонов и изоцианатов (Метод Н)

Метод синтеза замещённых семикарбазидов, основанный на взаимодействии гидразинов с изоцианатами, активно развивался в начале XX века [36–38]. Одновременно с этим проводились исследования реакции с участием гидразонов. Так, в пионерских работах Арнольда (*Arnold*) [39], Гудвина (*Goodwin*) и Бэйли (*Bailey*) [40] описан метод получения 2-фенилсемикарбазона ацетона **99a** из фенилгидразона ацетона **103** и KNCO в присутствии уксусной кислоты (Схема 42). Предположение о том, что продуктом реакции является именно семикарбазон, основывалось на том, что при гидролизе продукта реакции в присутствии кислоты образовывались ацетон и 2-фенилсемикарбазид.

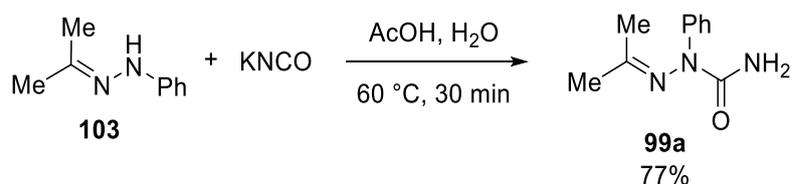


Схема 42

С появлением новых физико-химических методов анализа у исследователей второй половины XX столетия появилась возможность пересмотреть результаты, полученные их предшественниками. В работе немецких исследователей [34], посвященной кольчато-цепной изомерии 2-фенилсемикарбазонов, строение продукта, описанного в работах [39,40], проверено методом встречного синтеза. Сначала 2-фенилсемикарбазон ацетона **99a** был получен при взаимодействии ацетона с 2-фенилсемикарбазидом **105** (Схема 43). В спектре ^1H ЯМР были обнаружены синглеты двух неэквивалентных метильных групп, а также сигнал протонов NH_2 . При этом температура плавления отличалась от той, что приписывалась соединению **99a** в

проверяемых работах. Аналогичная методика использовалась для синтеза 2-фенилсемикарбазона ацетофенона **106**.

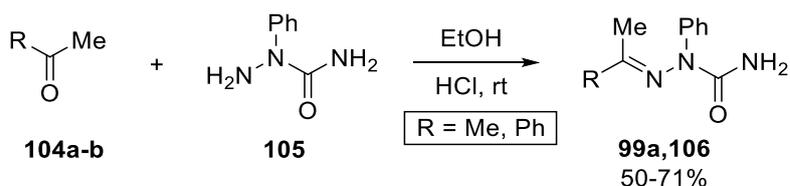


Схема 43

Затем авторы воспроизвели методику, изложенную в сообщении Гудвина. Температура плавления полученного вещества совпадала с литературными данными, а в спектре ЯМР метильные группы были представлены синглетом, что свидетельствовало об образовании соответствующего 1,2,4-триазолидин-3-она.

Метод с использованием изоцианатов получил дальнейшее развитие в работах, опубликованных исследователями из Университета Инсбрука [41–43]. Важным результатом стало обобщение подхода на более широкий круг субстратов. Так, в статье [42] описан метод получения 1,2,4-триазолидин-3-онов **108a-h**, которые образовывались при взаимодействии цианата калия в кислотной среде с арилзамещёнными гидразонами (Схема 44).

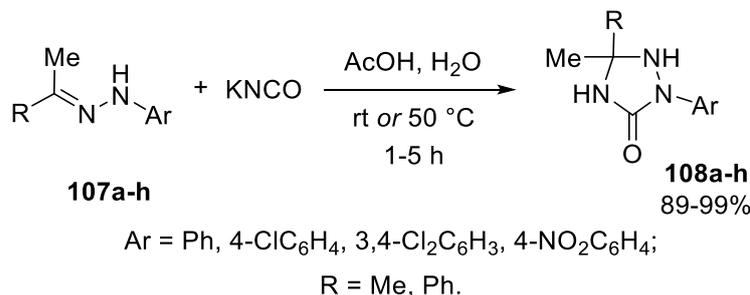
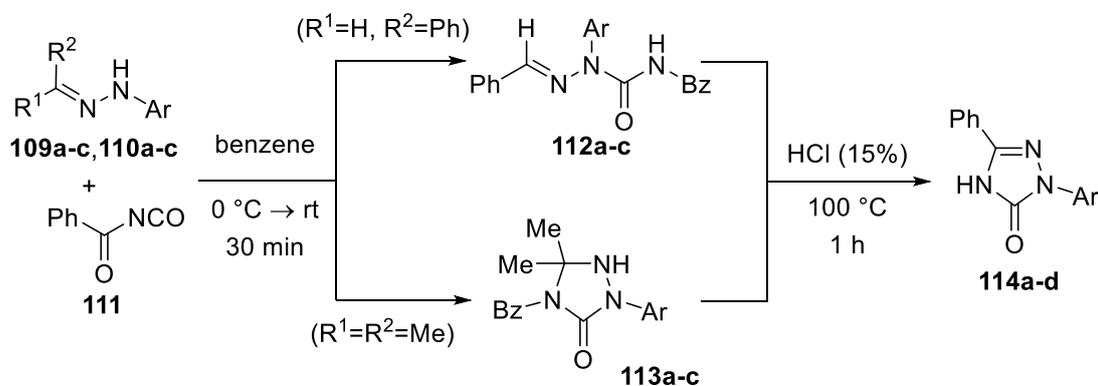


Схема 44

Авторами выдвинуто предположение о том, что эта реакция происходит по согласованному механизму 1,3-диполярного присоединения. Нельзя не упомянуть и то, что в рамках данной работы подход был дополнительно обобщён и с успехом использован в синтезе 1,2,4-триазолин-3-тионов.

Примерно в это же время исследования реакции с участием гидразонов проводились коллективом из Японии [44]. В своей более поздней работе [45] авторы значительно расширили круг субстратов и провели тщательный анализ как строения продуктов реакции, так и её термодинамических и кинетических характеристик. На первом этапе работы были изучены реакции арилгидразонов с бензоилизоцианатом **111** (Схема 45). Анализ данных ИК и ¹Н ЯМР спектров продуктов позволил установить, что превращение с участием гидразонов ацетона **109a-c** протекает с образованием замещённых 1,2,4-триазолидинов **113a-c**. В то же время гидразоны

бензальдегида **110a-c** взаимодействовали с **111**, давая соответствующие 4-бензоил-2-арилсемикарбазоны бензальдегида **112a-c**. Кроме того, авторы обнаружили, что нагревание полученных продуктов, **112** или **113**, с 15% раствором соляной кислоты в течение 1 ч, вне зависимости от исходного соединения, приводило к образованию триазолин-3-онов **114a-d**.

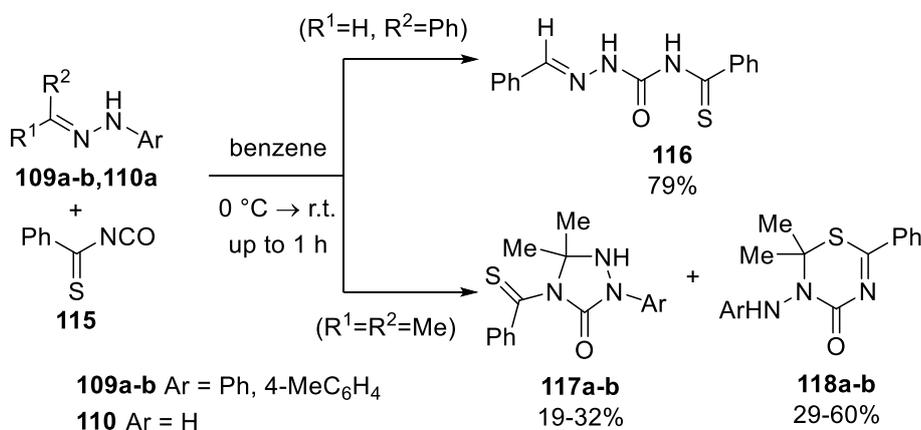


109a-c $R^1 = R^2 = Me$; Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄.

110a-c $R^1 = Ph, R^2 = H$; Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄.

Схема 45

Взаимодействие арилгидразона бензальдегида **110a** с тиобензоилизоцианатом приводило к образованию 2-фенил-4-тиобензоилсемикарбазона **116** (Схема 46).



109a-b Ar = Ph, 4-MeC₆H₄

110 Ar = H

117a-b
19-32%

118a-b
29-60%

Схема 46

Неожиданный результат был получен для реакции арилгидразонов ацетона **109a-b**. После перекристаллизации технических продуктов из ацетона с выходом до 60% были выделены аддукты **118a-b**, спектральные характеристики которых отличались от ожидаемых для 1,2,4-триазолидинов **117a-b**, которые получали после перекристаллизации упаренного фильтрата. После гидролиза неизвестного продукта **118a** был выделен триазол **120** (Схема 47), спектр которого совпадал со спектром аутентичного образца. Авторы выдвинули гипотезу о том, что в ходе гидролиза образуется 1-фенил-4-тиобензоилсемикарбазид **119**, который претерпевает циклизацию в присутствии HCl с образованием соединения **120**. На основании этого

предположения и спектральных характеристик полученному аддукту была приписана структура замещённого 1,3,5-тиадиазин-4-она **118a**, являющего продуктом [4+2]-циклоприсоединения.

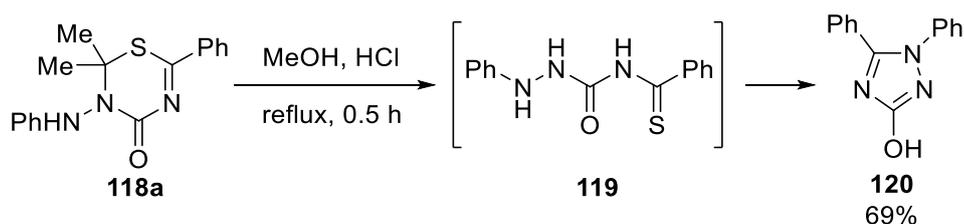


Схема 47

Кроме этого, была исследована реакция с участием метилгидраза ацетона **121** с бензоилизо(тио)цианатами **111** и **115** (Схема 48). При недостаточно большом времени превращения технический продукт содержал смесь семикарбазонов **122a-b** и соответствующих триаколидинов **123a-b**. При увеличении времени реакции доля циклических продуктов **123a-b** возрастала.

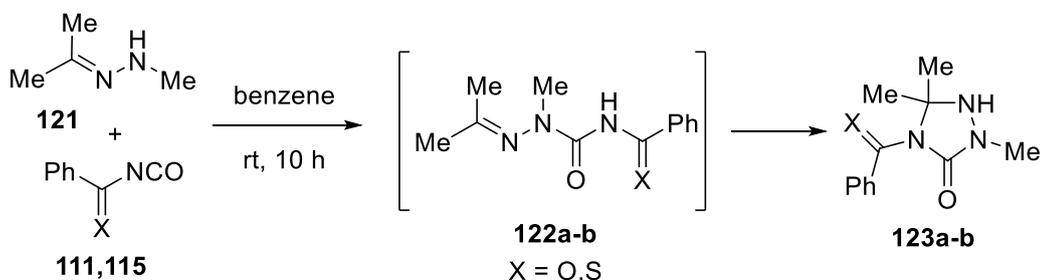


Схема 48

На примере реакции с участием соединений **121** и **115** авторы провели интерактивное исследование реакционной смеси при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ методом ЯМР спектроскопии. В начальный момент в спектре присутствовали сигналы исходного гидраза **121** и семикарбазона **122b**. Со временем наблюдалось снижение интенсивности сигналов обоих соединений с одновременным появлением двух синглетов метильных групп триаколидина **123b**. Исследование протекания реакции при различных температурах показало, что скорость превращения увеличивается при нагревании. Важно отметить, что 4-тиобензоил семикарбазон бензальдегида **116** не вступал в аналогичную реакцию даже при нагревании.

2.2.7. Прочие методы синтеза

В статье [46] описан метод синтеза 2-моно- и 2,4-дизамещённых триазолонов на основе реакции *N*-этоксикарбонилтиоамидов **124a-h** с замещёнными гидразинами (Схема 49). Важным аспектом исследуемого превращения является его региоселективность, поскольку реакция соединений **124a-h** с монозамещёнными гидразинами, в принципе, может приводить как к образованию 2,5-, так и 1,5-дизамещённых продуктов **126** и **127**, соответственно. Этот факт имеет

непосредственное отношение к противоречию, с которым можно столкнуться в ходе анализа работ, посвящённых синтезу 1,2,4-триазолонов, не имеющих заместителя при атоме N-4, как, например, в соединениях **126**. Так, ряд авторов при описании структуры подобных гетероциклов указывали, что связь C=N занимает положение между атомами N-4 и C-5 [45], тогда как в других работах связь находилась между атомами N-1 и C-5.

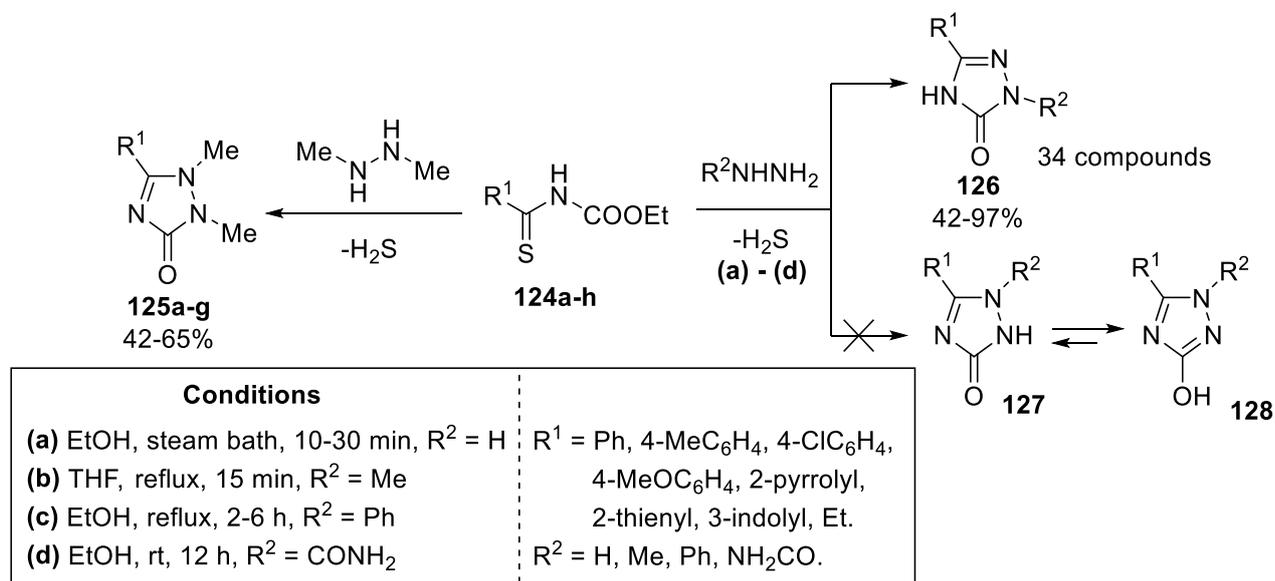


Схема 49

Для установления положения связи C=N в продуктах реакции с моноалкилгидразинами был проведён сравнительный анализ спектров. Соединения **125a-g**, полученные в реакциях с диметилгидразином выполняли роль референсных, поскольку положение связи C=N в них не вызывало сомнений. При сопоставлении положения карбонильной группы в ИК-спектрах продуктов реакции **124a-h** с моноалкилгидразинами с положением карбонильной группы в соединениях **125a-g** не удалось получить надёжных свидетельств о положении двойной связи. В пользу того, что в ходе реакции с монозамещёнными гидразинами образуются именно соединения **126**, свидетельствовало сравнение УФ-спектров, где наблюдалась значительная разница в положении полос поглощения по сравнению с соединениями **125a-g**. Дополнительным подтверждением служило то, что соединения со структурой **127** должны существовать в виде гидрокситриазолов **128**. При сравнении температуры плавления с литературными данными был сделан вывод о том, что в ходе реакции вне зависимости от заместителя в гидразине образуются именно соединения **126**.

В литературных работах сообщалось о возможности превращения триазолидинов в триазолоны [47,48]. Например, в статье [48] описана методика синтеза 2,5-дизамещённого 1,2,4-триазолин-3-она **131** из триазолидина **130** под действием гипохлорита натрия (Схема 50).

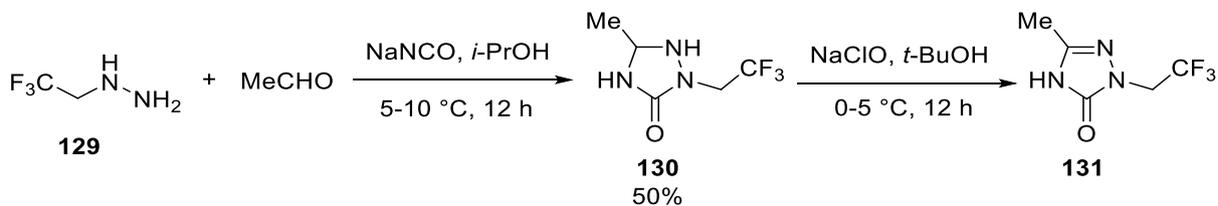


Схема 50

Исходный триаколидин, в свою очередь, был получен при взаимодействии гидразона, образующегося при конденсации монозамещённого гидразина **129** с этаналем *in situ*, с цианатом натрия.

2.3. Методы синтеза 1,2,4-триаколидин-3-тионов и 2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионов

Основные подходы к синтезу 2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионов, представленные на Схеме 51, включают циклизацию ацилсемикарбазидов (метод **A**), подход с использованием *N*-гетероциклических карбенов (метод **B**), реакцию сероуглерода с соединениями, содержащих амидразоновый фрагмент (метод **C**). Также в литературе описан подход, основанный на реакции *аза*-Виттига (метод **G**).

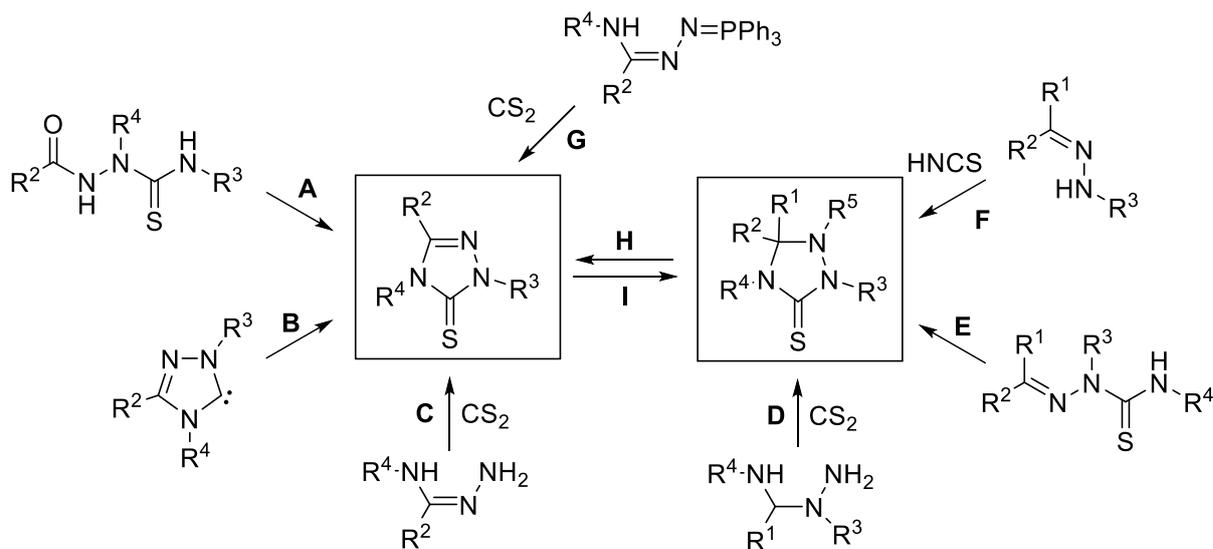


Схема 51

В свою очередь, 1,2,4-триаколидин-3-тионы могут быть также получены на основе реакций с участием дисульфида углерода (метод **D**), циклизацией тиосемикарбазонов (метод **E**), реакцией гидразонов с тиоциановой кислотой (метод **F**). Наряду с менее распространёнными подходами стоит отметить немногочисленные примеры взаимных превращений, основанные на реакциях окисления и восстановления (методы **H** и **I**).

2.3.1. Циклизация ацилтиосемикарбазидов (Метод А)

В работе исследователей из Германии [49] описан синтез ингибиторов индуцибельной NO-синтетазы (iNOS). Внимание исследователей было сосредоточено на бициклических структурах – 3-замещённых [1,2,4]триазоло[1,2-*a*]пиридазин-1-тионах. В качестве исходного соединения был выбран гексагидропиридазин **132**, что позволило исследовать различные способы построения 5-членного каркаса.

Подход к синтезу целевых соединений, содержащих в положении 3 алкильные группы, был основан на реакции тиосемикарбазона **133**, полученного из соединения **132**, с альдегидами в присутствии кислоты (Схема 52).

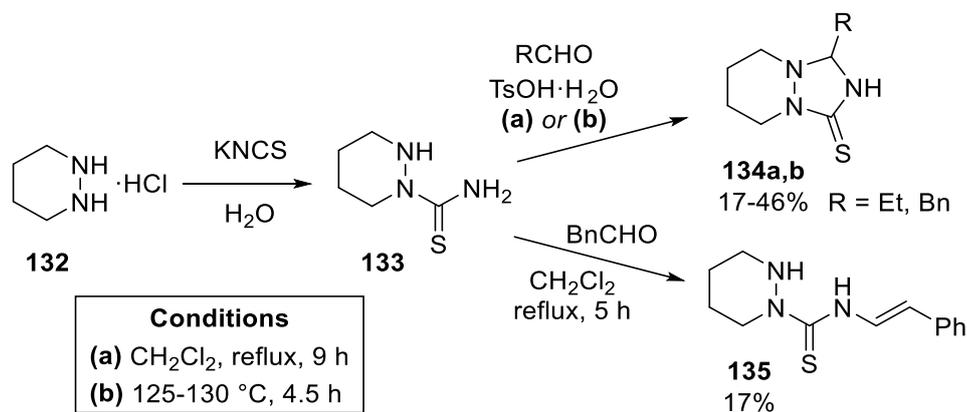


Схема 52

Для синтеза соединения **134a** (R = Et) способ оказался недостаточно эффективным: после хроматографической очистки продукт был выделен с низким выходом (17%). На примере реакции с фенилацетальдегидом было показано, что в отсутствие кислоты превращение протекает с образованием ациклического продукта **135**.

Аналогичным способом удалось получить 3-арилзамещённые производные **134c-k** (Схема 53). Реакцию **133** с ароматическими альдегидами в присутствии TsOH проводили в расплаве при нагревании (150–155 °C). Для некоторых субстратов была изучена возможность превращения при микроволновом облучении, что позволило значительно сократить время, а в ряде случаев увеличить выход. Было обнаружено, что в растворах в присутствии кислорода воздуха полученные соединения претерпевают окисление с образованием соединений **136a,b**, которые были выделены перекристаллизацией из ацетона. Отмечалось, что в твёрдом состоянии гетероциклы **134c-k** стабильны.

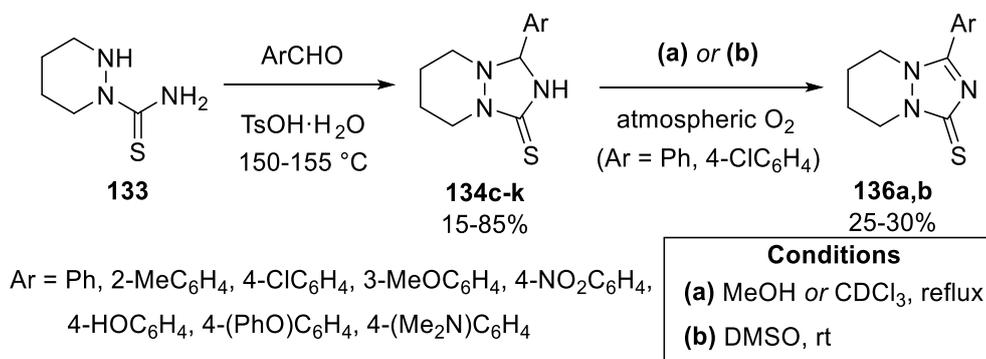


Схема 53

Подход с использованием альдегидов, изложенный выше, оказался не пригодным для синтеза 3-метилпроизводного **134l**. В поисках новой синтетической стратегии исследователи разработали метод, основанный на внутримолекулярной циклизации ацилтиосемикарбазида **138** с последующим восстановлением NaBH₄ (Схема 54).

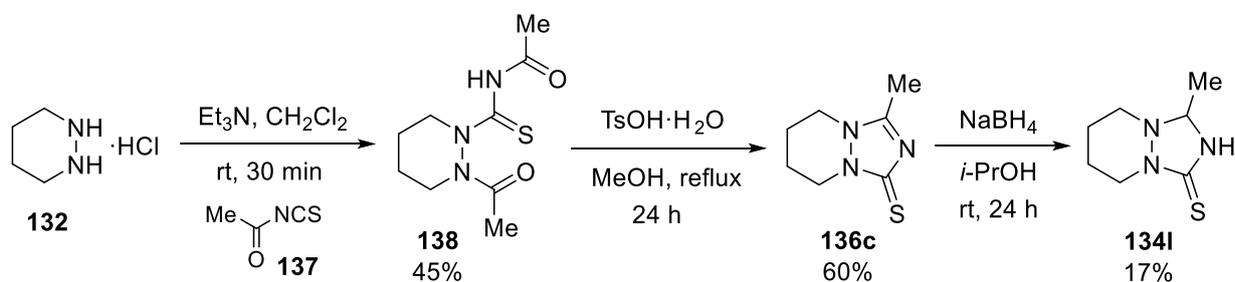
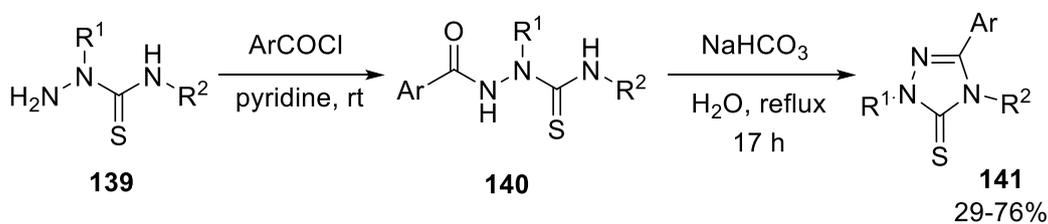


Схема 54

В работе ученых из США [50] предложен метод синтеза 4,5-дизамещённых 1,2,4-триазолин-3-тионов **141**, основанный на циклизации 1-ароил-4-алкилтиосемикарбазидов **140** (Схема 55). Исходные соединения были получены реакцией 2,4-дизамещённых тиосемикарбазидов **139** с ароилхлоридами в пиридине и далее были использованы без дополнительной очистки. В ходе *in vitro* исследований была проведена оценка антидепрессивных и цитотоксических свойств, а также сопоставление показателей биологической активности с известными препаратами, ингибиторами моноаминооксидазы (MAO) и обратного захвата норпенефрина (NE).



R¹ = H, Me, Et; R² = H, Me, Et, *n*-Pr.
 Ar = Ph, 2-FC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2,4-F₂C₆H₃, 2,6-F₂C₆H₃, 2,4-Cl₂C₆H₃,
 2,4-Cl₂C₆H₃, 3,6-Cl₂C₆H₃, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-CF₃C₆H₄.

Схема 55

В своей более поздней работе [51] те же авторы представили схожую синтетическую концепцию, предложив также дополнительный метод синтеза 1-(2-фторбензоил)-тиосемикарбазидов **144a,b** (Схема 56). Полученные 5,6-дизамещённые триазолинтхионы **145a,b** были выделены методом флеш-хроматографии с дальнейшей перекристаллизацией из смеси этилацетат-гексан.

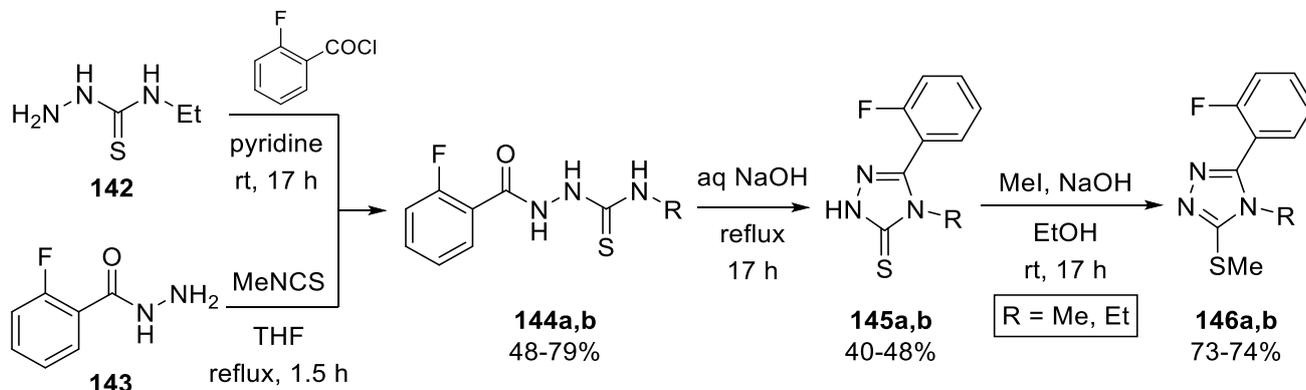
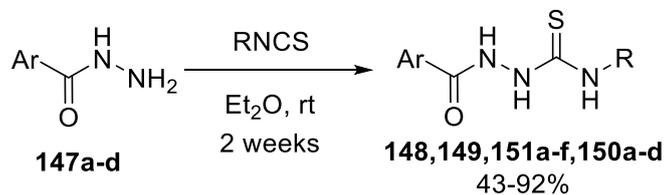


Схема 56

В работе [52] изучено влияние различных азольных заместителей на направление замыкания триазольного кольца широкого ряда 4-арил и 4-алкилтиосемикарбазидов в кислотной и основной средах. Исходные тиосемикарбазиды **148-151** были получены взаимодействием арил- и алкилизотиоцианатов с гидразидами кислот **147a-d** (Схема 57).



R = Bu, Cy, Et, Ph, 2-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-FC₆H₄.

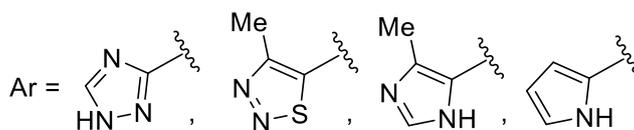


Схема 57

Кипячение семикарбазидов **148a-e**, содержащих 1,2,4-триазольный фрагмент, в 2% водном растворе гидроксида натрия, приводило к образованию соответствующих 1,2,4-триазолин-3-тионов **153a-e** (Схема 58). При проведении реакции в водных растворах HCl, H₂SO₄ и ледяной уксусной кислоте, был выделен продукт гидролиза, 1,2,4-триазолкарбоновая кислота **152**.

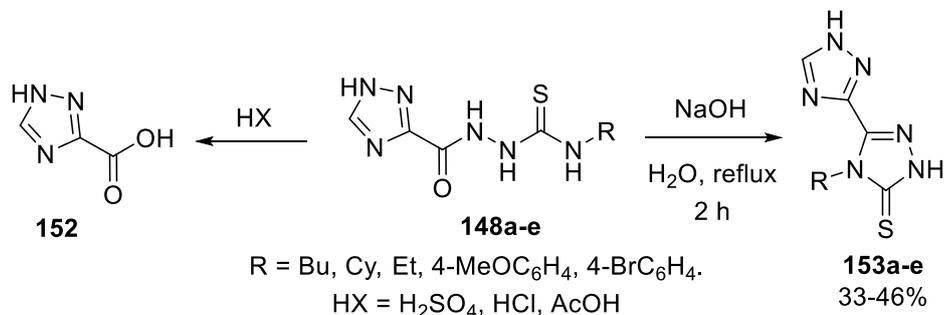


Схема 58

В то же время, тиосемикарбазиды **149a-f**, содержащие имидазольный фрагмент, оказались более восприимчивы к основной среде. Так, практически все алкилзамещённые субстраты ($\text{R} = \text{Bu, Et}$) под действием гидроксида натрия подвергались гидролизу с образованием соответствующих карбоновых кислот (Схема 59). В то же время, арилпроизводные в тех же условиях претерпевали превращение с образованием триазилин-3-тионов **155a-d**. В присутствии кислот все исходные соединения подвергались разложению.

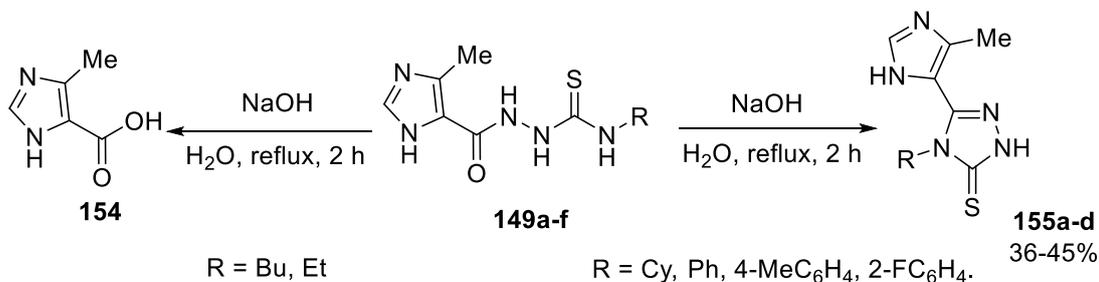


Схема 59

Была также исследована возможность циклизации 1-(пиррол-2-илкарбонил)-тиосемикарбазидов **150a-d** (Схема 60). Обнаружено, что 2-арил- и 2-алкил-1,2,4-триазилин-3-тионы **156a-d** могут быть получены как в основной среде, так и при кипячении в 3М водном растворе HCl или в уксусной кислоте. При кипячении в водном растворе соляной кислоты в качестве побочного продукта образовывалась пиррол-2-карбоновая кислота **157**. В присутствии концентрированной серной кислоты наблюдали разложение всех исходных тиосемикарбазидов.

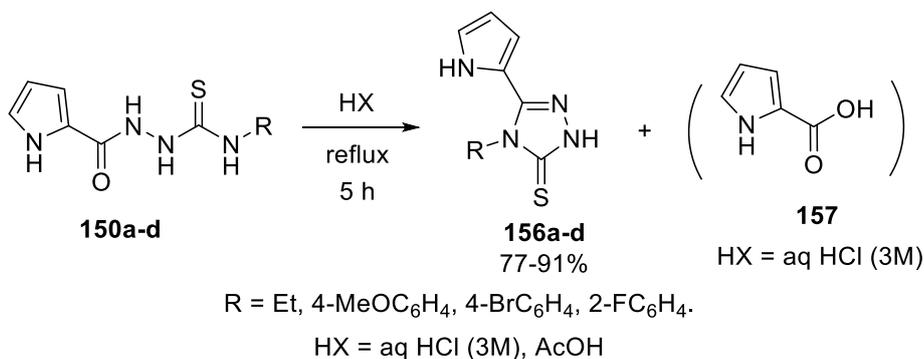


Схема 60

Реакция с участием семикарбазидов **151a-f**, включающих 1,2,3-тиадиазольный фрагмент, в присутствии концентрированной H_2SO_4 проходила с участием тиоксогруппы, приводя к образованию 1,3,4-тиадиазолов **158a-f** (Схема 61). Кипячение в 2% растворе гидроксида натрия или обработка водной HCl приводили к соответствующим триазолин-3-тионам **159** и **160** с той лишь разницей, что в присутствии кислоты при реакции с участием соединений, содержащих алкильные радикалы ($\text{R} = \text{Bu}, \text{Et}$), образовывался также продукт гидролиза **161**.

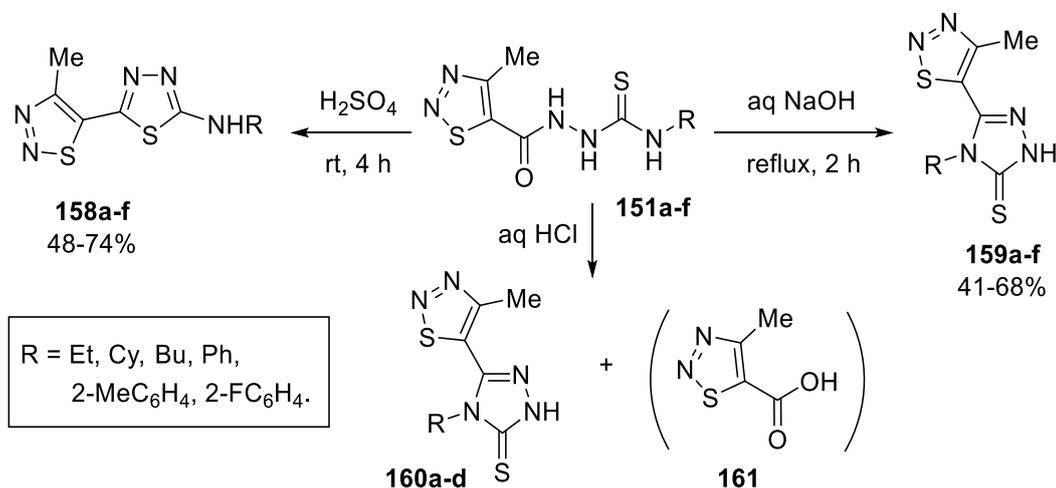


Схема 61

Строение полученных соединений было подтверждено методами ЯМР- и ИК-спектроскопии. Для двух соединений были получены данные рентгеноструктурного анализа. Авторы предположили, что направление реакции тиосемикарбазидов в значительной степени зависит от кислотно-основных свойств азольного фрагмента.

2.3.2. Реакции с участием *N*-гетероциклических карбенов (Метод В)

В работе, опубликованной Дитером Эндерсом (Dieter Enders) с сотрудниками, описаны способ получения и практическое применение *N*-гетероциклического карбена **164** [53]. Соединение **164** выделяли с количественным выходом путём α -элиминирования метанола из 1,2,4-триазолина **163** при пониженном давлении и нагревании на масляной бане в течение 24 часов. Триазолин **163** получали действием метилата натрия на перхлорат триазолия **162** в метаноле (Схема 62).

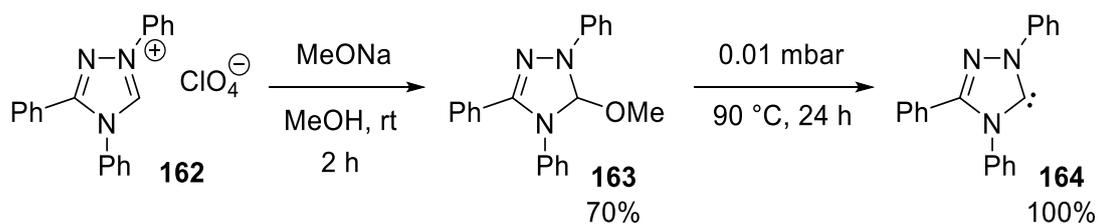


Схема 62

Затем была исследована реакционная способность полученного соединения. В частности, карбен **164** вступал в реакцию с серой, давая соответствующие 1,2,4-триазаолин-3-тион с количественным выходом (Схема 63).

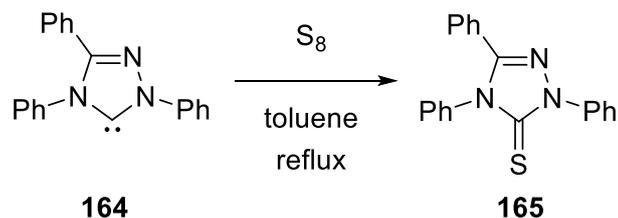


Схема 63

Схожий способ с участием *N*-гетероциклических карбенов предложен группой исследователей из СПбГУ [54] (Схема 64).

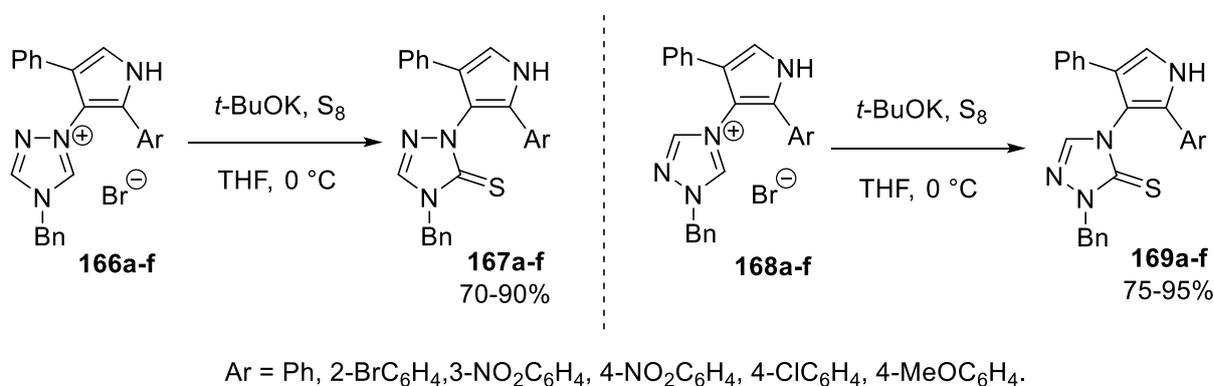


Схема 64

Основное отличие предложенной методики заключается том, что карбены генерировались из солей триазиолия **166,168a-f** *in situ* под действием основания, после чего сразу вступали в реакцию с образованием 1,2,4-триазаолинтионов **167a-f** и **169a-f**.

2.3.3. Реакции соединений, содержащих амидразоновый или α-аминогидразиновый фрагмент, с производными тиоугольной кислоты (Методы С и D)

Реакции, в которых принимают участие соединения, несущие амидразоновый фрагмент, часто применяются для синтеза конденсированных гетероциклических систем. Так, в работе [55] описана реакция замещённого пиримидина **170** с различными электрофилами, в частности, с сероуглеродом (Схема 65). Проведённый скрининг показал, что активность соединения **171** по отношению к выбранным грибкам в 15-18 раз ниже, чем у Нистатина (*Nystatin*).

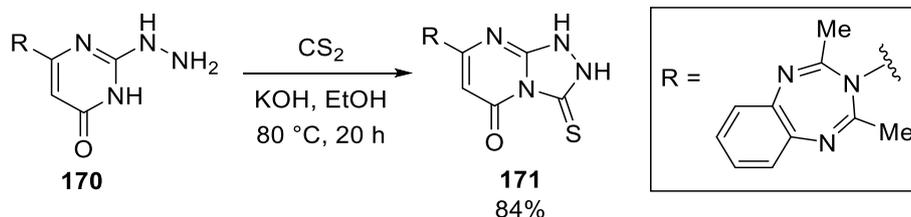


Схема 65

В работе [56] описан подход к синтезу конденсированных гетероциклов, основанный на реакции 1,2-диаминобензимидазолов с сероуглеродом (Схема 66).

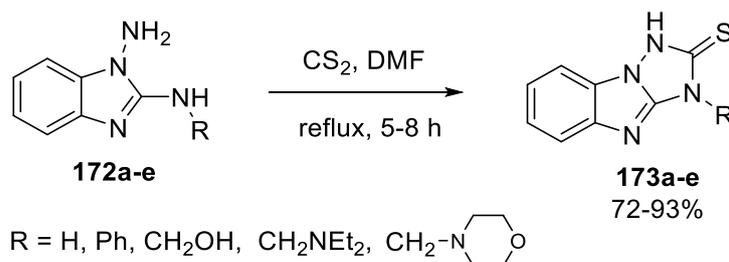


Схема 66

В статье исследователей из Германии описан подход к конструированию 1,2,4-триазаолин-3-тионового фрагмента, основанный на взаимодействиях нуклеофильного субстрата, содержащего две группы NH, с сероуглеродом [57]. Реакцию с участием гидрохлорида **174** проводили при комнатной температуре в метаноле в присутствии триэтиламина, в результате чего получили [1,2,4]триазоло[1,2-а]пиридазин-1-тион **175** с выходом 19% (Схема 67).

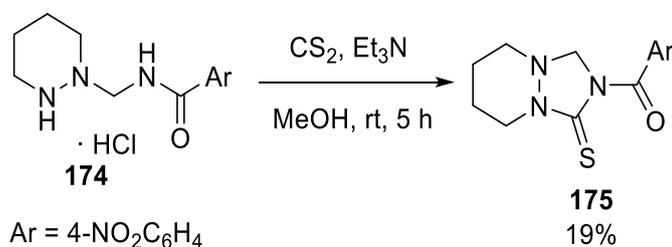


Схема 67

Наряду с методами, приведёнными выше, в литературе встречается упоминание родственного подхода, основанного на реакции амидразонов с производным тиюгольной кислоты, а именно, TCDI [58–60]. В статье исследователей из Китая описан синтез новых ингибиторов киназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), содержащих 1,2,4-триазольные фрагменты [58]. В частности, реакцией амидразона **176** с TCDI был получен триазаолинтион **177** (Схема 68).

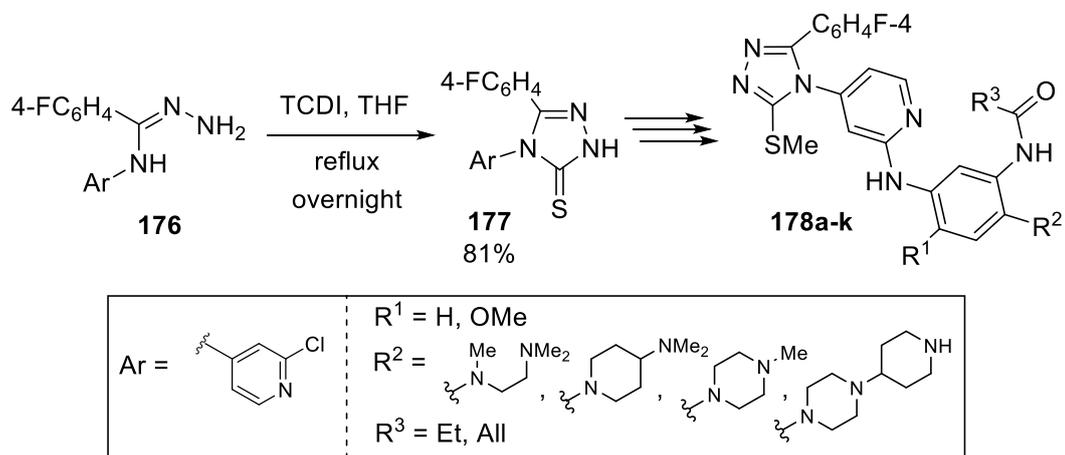


Схема 68

В ходе *S*-алкилирования и дальнейшей модификации авторы синтезировали соединения **178a-k**, для которых были проведены *in vitro* испытания по оценке ингибирующей активности киназы EGFR и антипролиферативных эффектов.

2.3.4. Циклизация тиосемикарбазонов (Метод Е)

В работе Зеленина и сотрудников [61] исследована кольчато-цепная изомерия замещённых тиосемикарбазонов. Показано, что реакции тиосемикарбазидов **179a-f** с ароматическим и алифатическими альдегидами образуются соответствующие тиосемикарбазоны **180a-k** (Схема 69). В ^{13}C ЯМР спектрах полученных соединений, снятых в ДМСО и хлороформе, наблюдали характерный сигнал иминового углерода, лежащий в области 130–140 м.д. Было найдено, что в растворе TFA синтезированные тиосемикарбазоны претерпевают мгновенную циклизацию с образованием иминовых катионов **181a-k**.

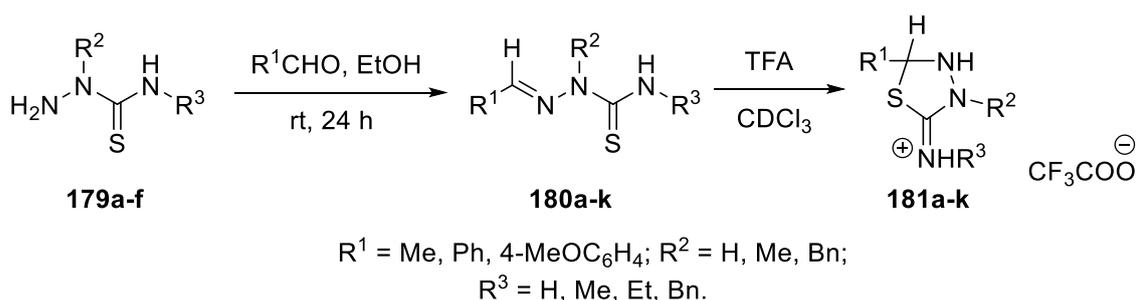


Схема 69

Взаимодействие тех же тиосемикарбазидов с избытком кетонов при кипячении в присутствии каталитических количеств TFA, приводило к образованию соответствующих замещённых 1,2,4-триаколидин-3-тионов **182a-h** (Схема 70). Исключением была реакция 2,4-диметилсемикарбазида с ацетоном, в ходе которой образовывалась смесь семикарбазона ацетона и его циклического изомера, триаколидинтиона.

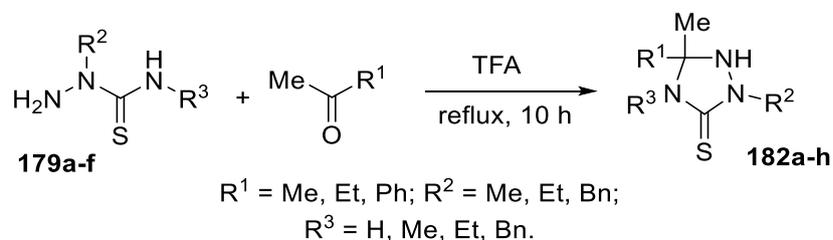


Схема 70

Далее было исследовано поведение соединений **182a-h** в присутствии TFA в CDCl_3 (Схема 71). Исходя из сдвига сигналов алкильных групп в область более сильного поля исследователи заключили, что вначале образуются соответствующие трифторацетаты **183a-h**, которые претерпевают быструю и количественную рециклизацию в 1,3,4-тиадиазолидин-2-иминиевые катионы **186a-h**. Предполагается, что это превращение протекает через открытые протонированные формы тиосемикарбазонов **184a-h** и **185a-h**. Образование трифторацетатов удалось зафиксировать только для некоторых субстратов. Схожее поведение наблюдали и для тиосемикарбазонов **180a-k** в растворе TFA.

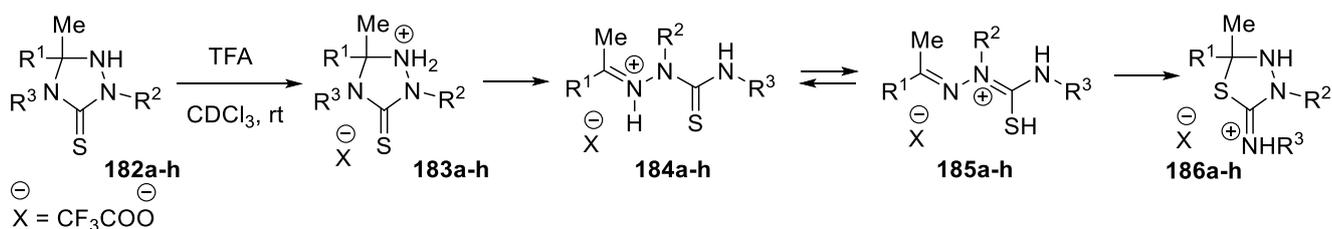


Схема 71

Интересно, что добавление к иминиевым солям **181a-k** и **186a-h** основания, пиридина-*d*₅, приводило к образованию тиосемикарбазонов **180a-k** и **189a-h**, а не триазолидинтионов (Схема 72). Однако, при хранении растворов соединений **189a-h**, а также при попытке перекристаллизации, данные соединения снова превращались в триазолидинтионы **182a-h**.

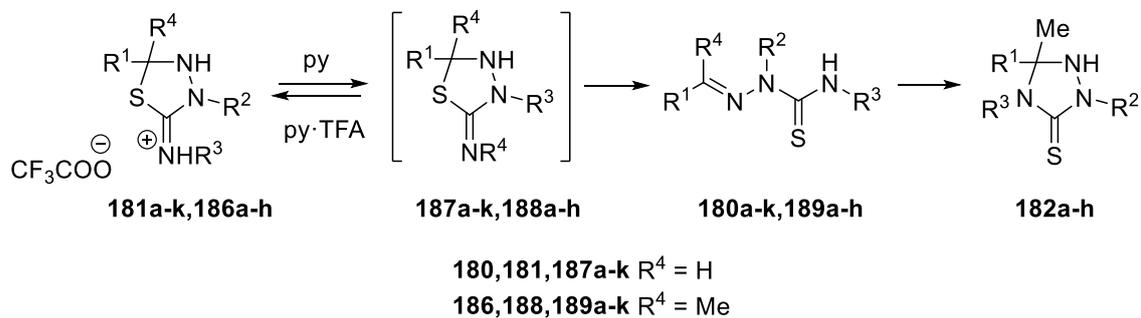
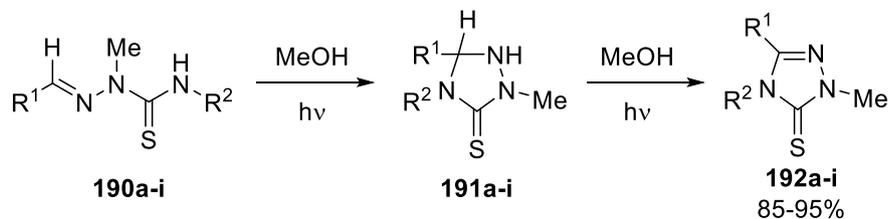


Схема 72

В работе [62] продемонстрирована способность тиосемикарбазонов **190a-i** претерпевать фотоциклизацию, с высокими выходами давая 2,4,5-тризамещённые триазол-3-тионы **192a-i** (Схема 73).



$R^1 = \text{Ph, 4-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4.$

$R^2 = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4.$

Схема 73

Исходя из того, что в УФ-спектрах исходных соединений максимум поглощения находится в области 300 нм, для препаративной методики была выбрана длина волны $\lambda = 313$ нм. В ходе мониторинга реакционной смеси методами ВЭЖХ и ТСХ было зафиксировано присутствие промежуточных веществ, триаколидинтионов **191a-i**. При увеличении длины волны до значения 366 нм некоторые из них были выделены с высокими выходами. Путём проведения реакции с участием соединений **191a-i** было доказано, что при облучении с $\lambda = 313$ нм они претерпевают окисление с образованием **192a-i**. Более того, триаколидины **191a-i** оказались способны окисляться в растворах при нагревании до 40 °С в течение 50 часов. Стоит отметить, что в литературе описан также пример окислительной циклизации, которая протекает с участием солей металлов [63,64].

2.3.5. Реакции с участием гидразонов (Метод F)

В статье бельгийских исследователей [65] описан синтез новой серии селективных ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NNRTI) на основе 1,2,4-триаколидин-3-тионов (*Схема 74*). Приведённая в работе процедура подразумевает первоначальное образование гидразонов из пропаналь и арилгидразинов, к которым через 30 минут после начала реакции добавляют KNCS.

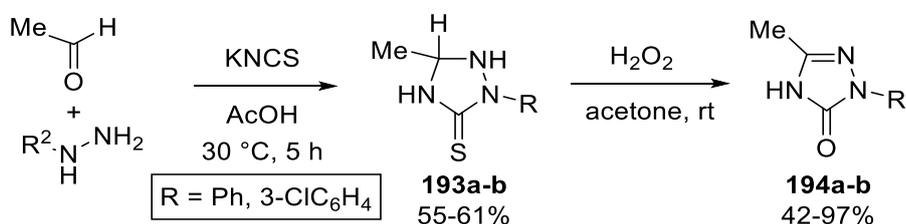


Схема 74

Продемонстрировано, что продукты реакции, триаколидинтионы **193a-b**, могут быть с высокими выходами окислены до соответствующих триаколидинов **194a-b** под действием перекиси водорода.

Интересно, что в случае реакции с участием пропаналя была получена неделимая смесь двух соединений в соотношении 1:1, для которых были предложены структуры **193с** и **195** (Схема 75).

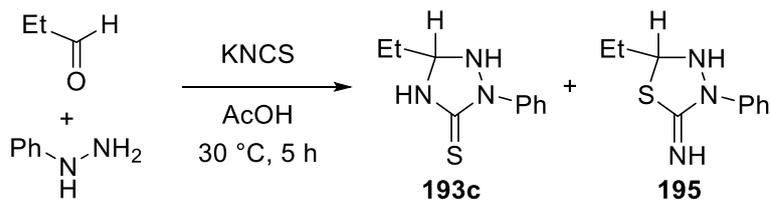


Схема 75

В работе [66] описан синтез замещённых 1,2,4-триазолидин-3-тионов, а также исследована реакция их окислительного расщепления. Предлагаемый метод основан на реакции гидразонов **196a-d** с тиоцианатом калия при нагревании в муравьиной кислоте (Схема 76). Авторы отмечают, что с участием цианата калия аналогичное превращение не происходит. Полученные соединения **197a-d** под действием KMnO_4 в двухфазной системе этилацетат-вода претерпевают окисление с последующей миграцией карбоксиэтильной группы, в результате чего образуются 1,5-дизамещённые 2,3-дигидро-1*H*-1,2,4-триазолин-3-тионы **198a-d**. Было зафиксировано также образование сульфонов **199a-d**, которые получают при дальнейшем окислении и обработке реакционной массы.

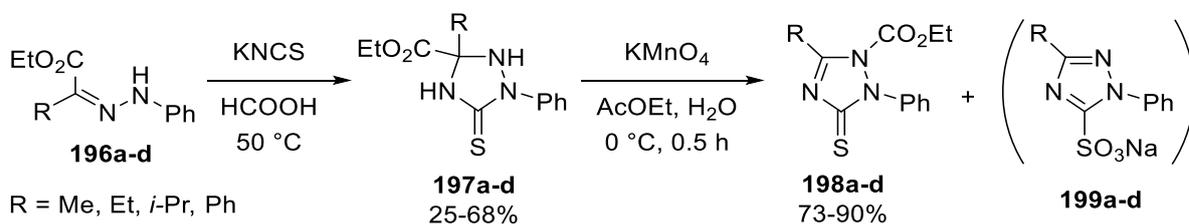


Схема 76

Предполагалось, что при окислении **197a-d** должны получаться соответствующие замещённые фенилазоалкилизотиоцианаты **200** (Схема 77), поскольку подобное превращение было известно для кислородсодержащих аналогов. Согласно предложенной схеме реакции, первоначально образующееся соединение **200** находится в равновесии со своими циклическими изомерами **201**. На последней стадии превращения происходит миграция сложноэфирной группы к атому N-1, что было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

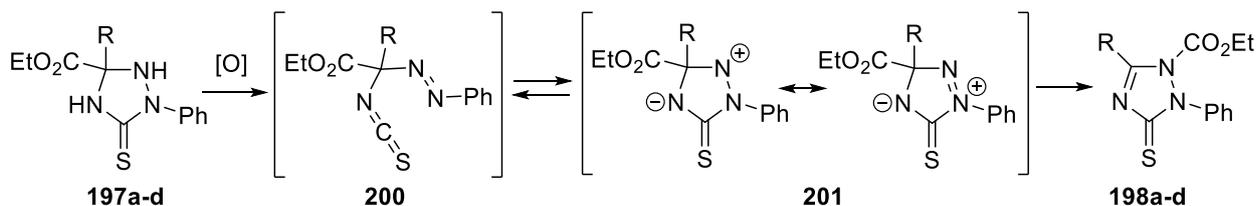


Схема 77

В работе [67] описывается синтез триазаолинттионовых антибиотиков узкого спектра действия. Подобно методике, изложенной в предыдущей работе, для реакции используется не сам гидразон, а его непосредственные предшественники, а именно замещённые гидразины и карбонильные соединения (Схема 78).

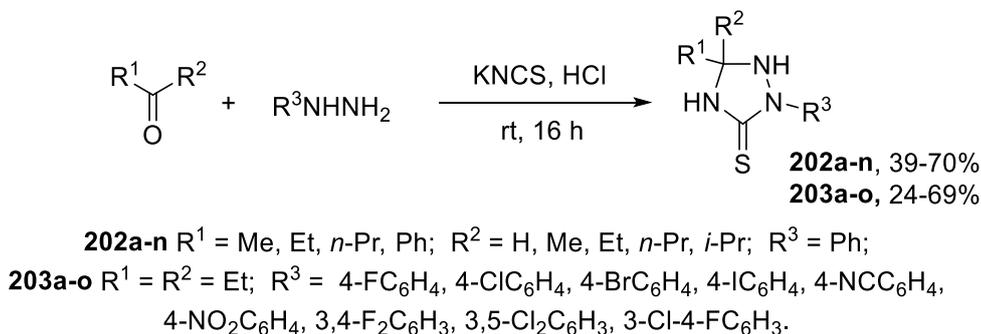


Схема 78

Биологические исследования показали, что полученные соединения проявляют активность в отношении мультирезистентного штамма *A. Baumannii*. Сначала для соединений **202a-n** было исследование влияние алкильных радикалов при атоме C₍₅₎. Наилучшие значение минимальной ингибирующей концентрации (МИС), равные 8 мкг/мл демонстрировали соединения, имеющие небольшие радикалы: Me, Et. После этого был проведён скрининг соединений **203a-o**. При варьировании арильного радикала при атоме N-2 значительная часть соединений показала относительно низкую активность с МИС > 128 мкг/мл. Наиболее перспективным оказалось соединение, содержащее 4-хлорфенильный радикал, которое проявляло сравнительно активное ингибирующее действие с показателем МИС равным 4 мкг/мл.

2.3.6. Циклизация иминофосфоранов (Метод G)

Впервые идея использования реакции Штаудингера для построения триазаолидинового фрагмента была предложена коллективом исследователей из Университета города Мурсия, Испания, в 1990 году [68]. Описанный в работе подход основан на превращении арилазида **204** в индазол **205**, содержащий иминофосфорановый фрагмент (Схема 79). После этого **205** вступал в реакцию аза-Виттига с последующим замыканием в пятичленный цикл при участии аминогруппы, давая соединения **206a-b**.

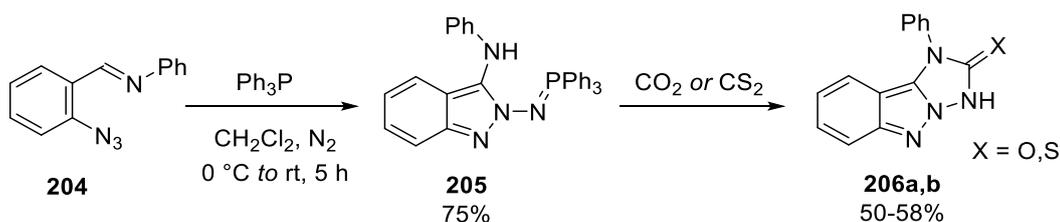


Схема 79

В более поздних работах других авторов область применимости реакции была расширена, хоть и не выведена за рамки конденсированных гетероциклических каркасов. Так, в работе исследователей из Испании [69] продемонстрирована возможность построения 1,2,4-триазолопиримидиновых систем (Схема 80).

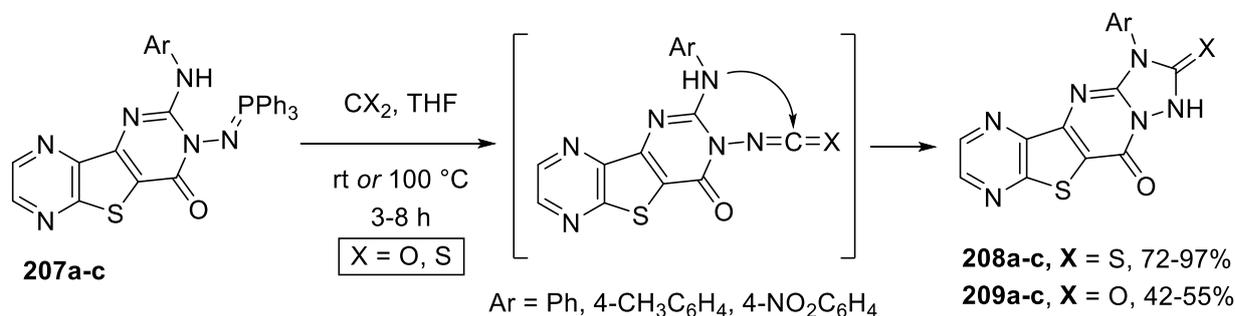


Схема 80

Реакцию с сероуглеродом проводили в запаянной ампуле в течение трёх часов в ТГФ, с хорошими выходами получая соединения **208a-c**. Также продемонстрирована применимость реакции с CO₂ для синтеза кислородных аналогов, **209a-c**. При это наблюдалось значительное снижение выхода, что, вероятно, связано с низкой растворимостью CO₂.

В работах китайских исследователей в реакции применялись схожие субстраты, содержащие бензофурановый фрагмент [70,71]. Так, в статье, посвященной синтезу и исследованию биологической активности аналогов соединений стробилуринового ряда [70], реакцию иминофосфоранов **210a-d** проводили при кипячении в присутствии избытка дисульфида углерода, с высокими выходами получая продукты **211a-d** (Схема 81).

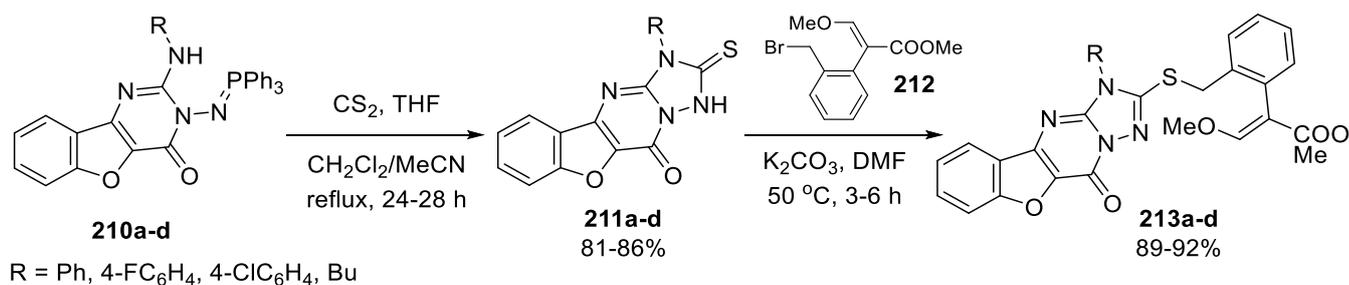


Схема 81

В ходе биологических испытаний была исследована фунгицидная активность продуктов алкилирования **213a-d**, которые синтезировали реакцией соединений **211a-d** с замещённым бензилбромидом **212**. Наибольшее ингибирующее действие (67% и 70%) проявляли соединения, содержавшие в арильном фрагменте атом галогена (R = 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄).

2.3.7. Прочие методы синтеза

В работе, посвящённой синтезу и микробиологической активности соединений, содержащих 4-хлорпиридин-2-иловый фрагмент, описаны реакции амидразонов с рядом электрофилов [72]. В частности, предложен способ построения триаколинттионового каркаса, основанный на реакции амидразона **215** с метилизотиоцианатом (Схема 82). Исходное соединение **215** получали реакцией 4-хлорпиколинонитрила **214** с метилгидразином при кипячении в метаноле.

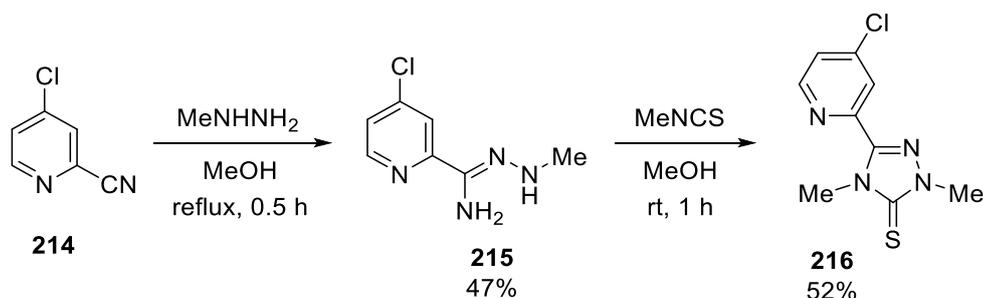


Схема 82

В литературе описаны немногочисленные примеры получения триаколидинтионового цикла путём восстановления связи C=N в триаколинттионах. Например, в рамках ранее рассмотренной статьи [57] продемонстрирована возможность мягкого восстановления бициклического субстрата **218** под действием NaBH_4 в изопропиловом спирте (Схема 83). Биологические испытания выявили, что соединение **219** не проявляет ингибирующей активности в отношении индуцибельной NO-синтетазы (iNOS).

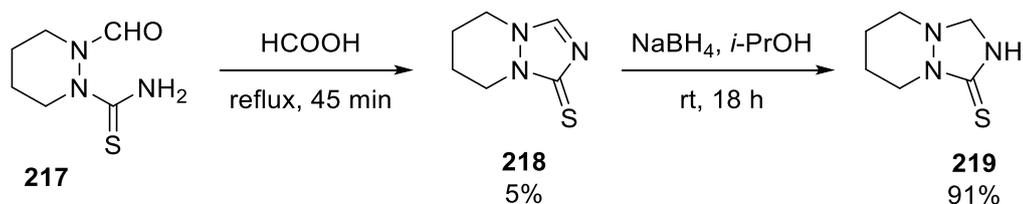


Схема 83

В патенте [73] описана методика восстановления 4,5-дизамещённого 1,2,4-триаколин-3-тиона **220** в триаколидин **221** под действием LiAlH_4 в безводном ТГФ (Схема 84).

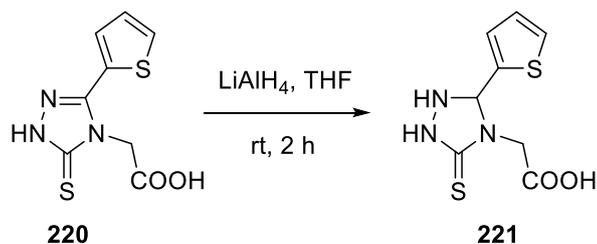


Схема 84

2.4. Методы синтеза 1,2,4-триазиан-3-онов и -тионов

Основными методами синтеза 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2*H*)-онов и -тионов, которые представлены на *Схеме 85*, являются синтез на основе (β-оксоалкил)карбаматов (метод **B**), а также циклизация 4-(β-оксоалкил)семикарбазонов и -семикарбазидов, 4-(β-оксоалкил)тиосемикарбазонов и -тиосемикарбазидов (метод **C**). В свою очередь, 1,2,4-триазиан-3-оны и -тионы могут быть получены внутримолекулярной циклизацией с участием (β-гидразиноалкил)карбаматов и родственных соединений (метод **F**) или реакцией β-аминогидразинов с производными угольной кислоты (метод **G**).

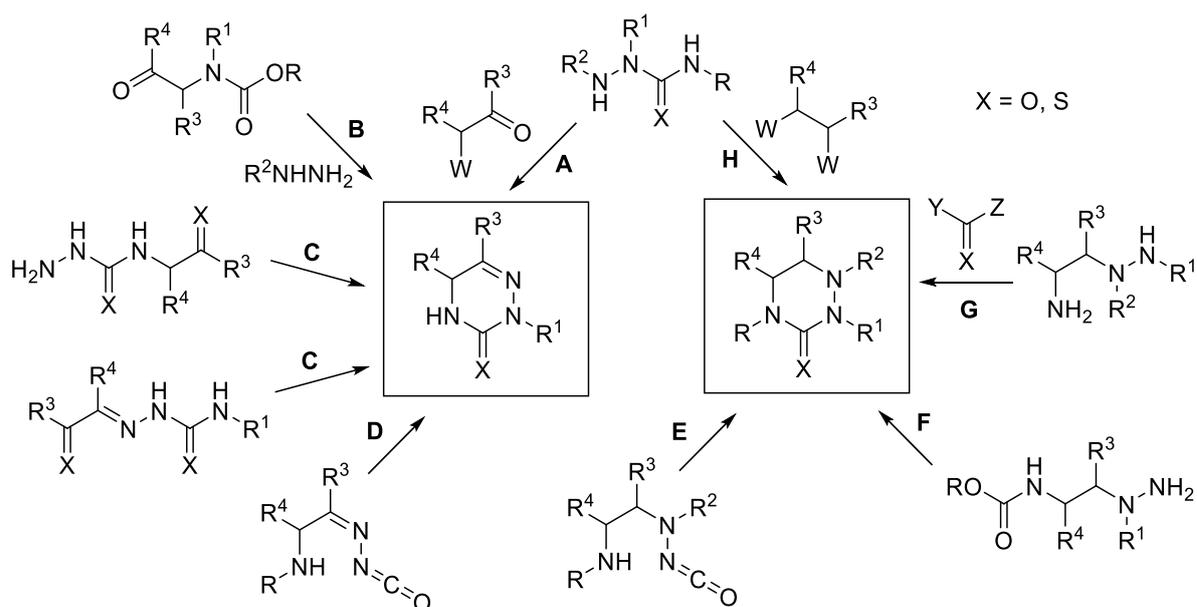


Схема 85

Вместе с тем, существует две пары методов, которые позволяют построить оба типа гетероциклических систем, при этом используя структурно близкие исходные соединения. Так, триазины, триазины и их тиоаналоги могут быть получены при взаимодействии (тио)семикарбазидов с 1,2-бис-электрофильными реагентами (методы **A** и **H**). Ещё одним примером гибкого подхода к синтезу шестичленных семикарбазонов и семикарбазидов является внутримолекулярная циклизация азаизоцианатов, образующихся *in situ* (методы **D** и **E**).

2.4.1. Реакции (тио)семикарбазидов с 1,2-бис-электрофилами (Методы А и Н)

Наиболее распространёнными электрофильными соединениями, которые используют для построения дигидротриазинов-3-онов/тионов и триазинов-3-онов/тионов, являются 1,2-дикарбонильные соединения [74–76], α-галогенкетоны [77,78], 1,2-диолы и их производные [79–81].

В работе, посвящённой синтезу трифторметилзамещённых триазинов, исследованы превращения с участием перфтордиацетила **222** с различными нуклеофилами [76]. При взаимодействии **222** с тиосемикарбазидом с выходом 69% образовывалась смесь 5,6-дигидрокси- и 6-гидроксипродуктов **223** и **224a** в соотношении 87:13 (Схема 86). При изучении дегидратации соединения **223** было установлено, что превращение в моногидроксипроизводное **224a** может происходить как при нагревании смеси соединений **223** и **224a** при 150-160 °С, так и при кипячении в присутствии кислоты. В реакции с гидрохлоридом семикарбазида был выделен индивидуальный 6-гидрокситриазинон **225b**.

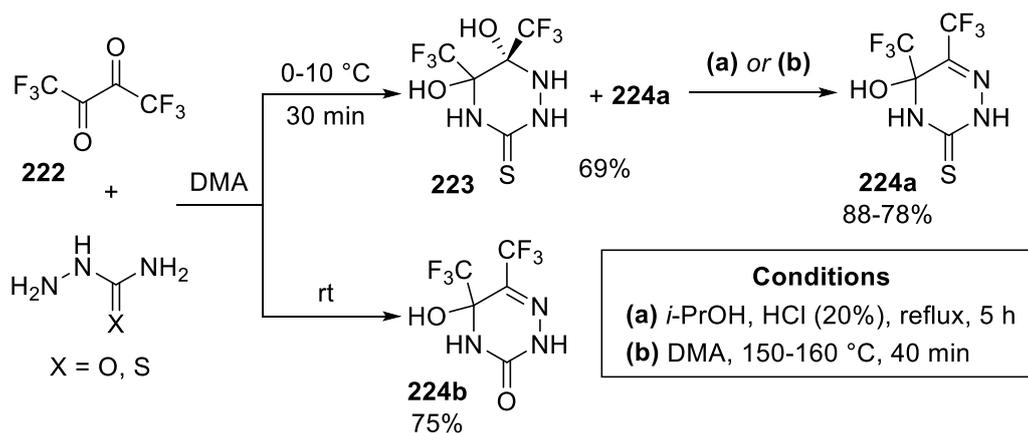


Схема 86

На следующем этапе была изучена реакция соединений **224a,b** с тиосемикарбазидом (Схема 87). В случае соединения **224a** (X = O) образовывалась смесь трёх соединений: триазинона **226a**, триазинтиона **226b** и ароматического аминотриазина **227** в качестве минорного продукта. Превращение с участием соединения **224b** протекало с образованием триазинтиона **226b** и аминотриазина **227**.

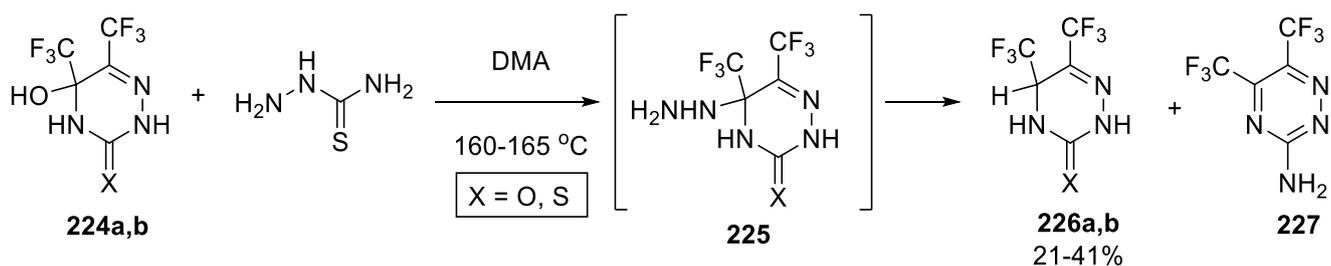


Схема 87

Авторы предполагают, что удаление гидроксильной группы происходит через промежуточное образование продукта замещения группы OH в соединениях **224a,b** на гидразин, а именно триазина **225**. Гидразин, в свою очередь, образуется при термическом разложении тиосемикарбазида, в ходе которого образуется также димерная тиомочевина (Схема 88).

Последняя в результате последовательных превращений с участием тиомочевины превращается в амингуанидин, который реагирует с исходным соединением, приводя к продукту **227**.

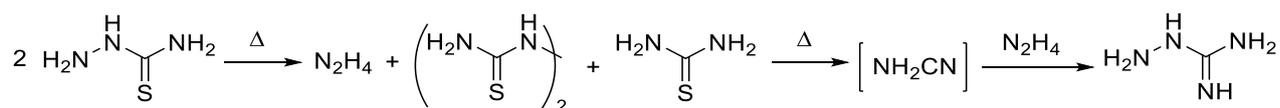


Схема 88

В статье, посвящённой синтезу стерически затруднённых индолов, реакция тиосемикарбазида с α -галогенкетонным фрагментом в соединениях **228a-f** успешно использовалась для построения триазинтионового цикла [77]. Превращение проводили при кипячении в этиловом спирте в присутствии NaOH (Схема 89). Продукты **229a-f** были подвергнуты дальнейшим модификациям триазинтионового и индольного колец. В ходе биологических испытаний была проведена оценка противосудорожных свойств полученных соединений.

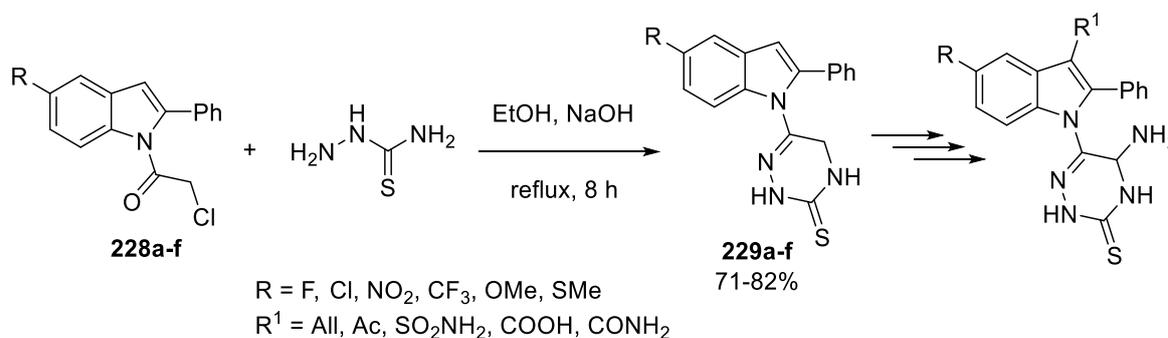


Схема 89

В работе коллектива из Германии описан синтез триазиан-3-онов **234a-e** реакцией замещённого гидразина **230** с изоцианатами **231a-e** в безводном ТГФ с последующей обработкой полученных семикарбазидов **232a-e** бис-трифлатом **233** в присутствии гидрида натрия (Схема 90) [79].

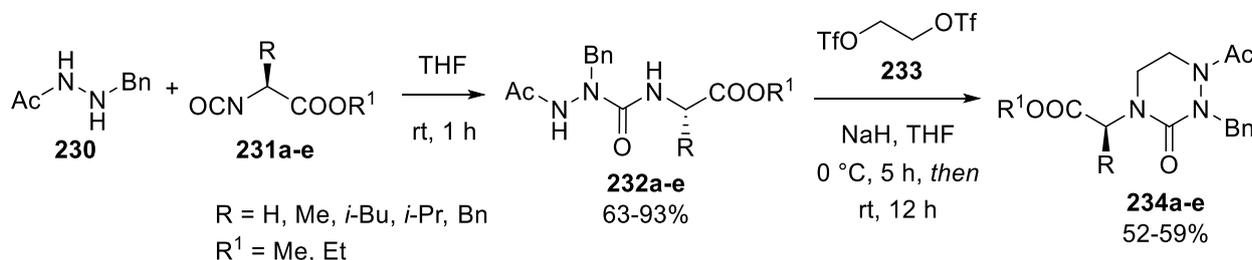


Схема 90

В работах сотрудников ИОХ РАН конденсированные гетероциклы, содержащие триазиановый фрагмент, использовались для синтеза гликольурилов и родственных им структур [80–82]. Так, в работе [81] соединения **236a-i** были получены реакцией 4,5-

дигидроксиимидазолидин-2-онов/тионов **235a-i** с тиосемикарбазидом и его 4-метил-производным (Схема 91). Превращение с участием тионовых производных происходило с образованием продуктов бис-присоединения **237a-b**, которые при взаимодействии с бензальдегидом давали целевые соединения. В случае несимметричных дигидроксиимидазолидинов ($X = O, S, R = \text{Alk}, R^1 = \text{Ph}$) реакция сопровождалась образованием минорных региоизомеров **238c,d,h,i**.

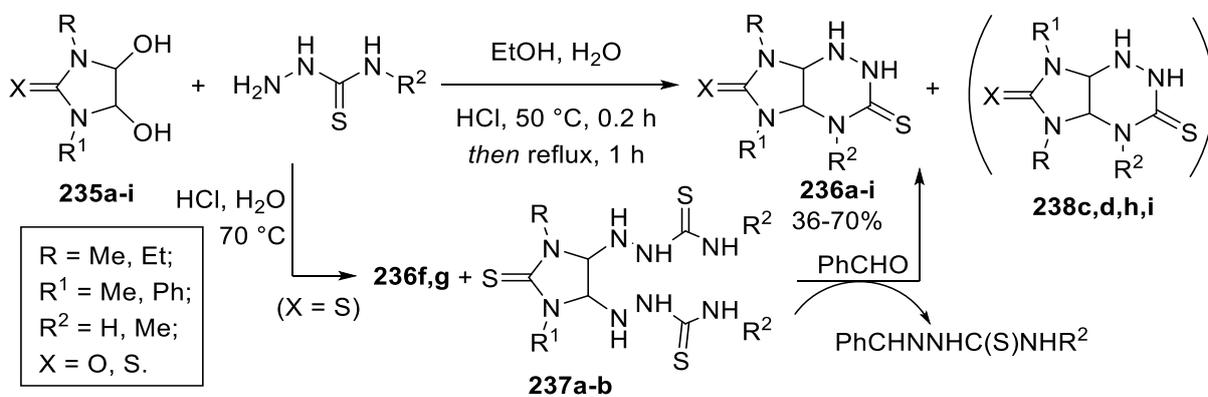


Схема 91

В другой своей работе авторы продемонстрировали, что аналогичное превращение может протекать с участием семикарбазидов [80].

2.4.2. Синтез на основе (β -оксоалкил)карбаматов и подобных соединений (Метод В)

Статья [83] посвящена синтезу замещённого 4-(ациламино)триазин-3-она и соединений на его основе. Исходный 1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-он **240**, содержащий 2-оксопропильную группу во втором положении, получали алкилированием оксадиазола **239** хлорацетоном в присутствии NaH (Схема 92). Затем соединение **240** вводили в реакцию с избытком гидразина, с высоким выходом выделяя триазинон **241**.

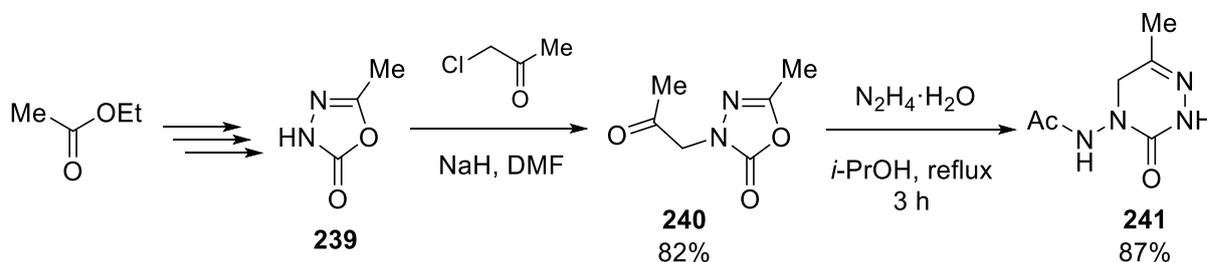


Схема 92

Согласно предложенной схеме реакции, на первом этапе из исходного оксадиазола **240** образуется гидразон **242** (Схема 93). Последующее образование шестичленного цикла происходит в результате атаки NH₂ группой атома С-2 оксадиазольного фрагмента. Авторы

отмечают, что для селективного протекания реакции необходим избыток гидразина. Так, при добавлении менее чем двух его эквивалентов наряду с триазином **241** образуется также продукт конденсации гидразона **242** со второй молекулой оксадиазола **240**.

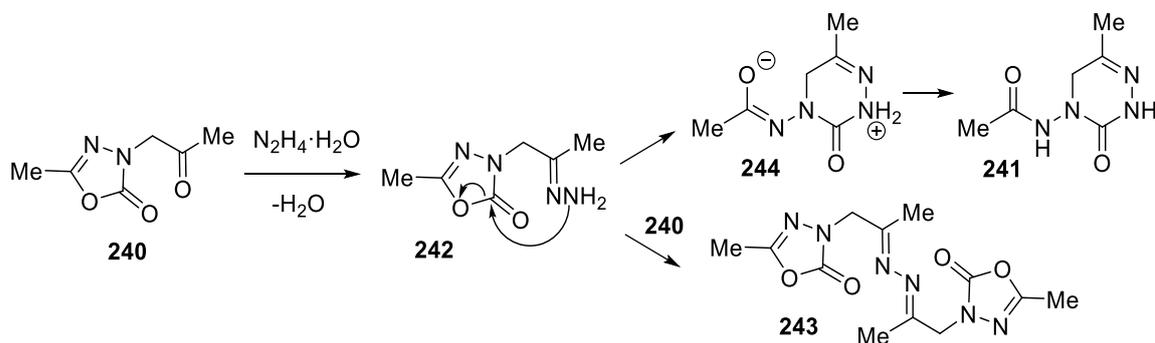


Схема 93

В работе [84] описан синтез перспективных гетероциклических соединений, повышающих чувствительность миофиламентов к ионам Ca^{2+} . Синтез целевых соединений начинался с модификации боковой цепи индольного производного **245** (Схема 94). Конструирование триазинового цикла производилось при участии предварительно введенного в соединение **246** карбаматного фрагмента, который реагировал с гидразином при кипячении в этаноле. В ходе исследований биологической активности для полученных соединений была проведена оценка инотропного эффекта, ингибирующей активности в отношении SR-фосфодиэстеразы и сенсibiliзирующих свойств. Аналогичный подход показал эффективность и в реакциях с участием монозамещённых гидразинов [85].

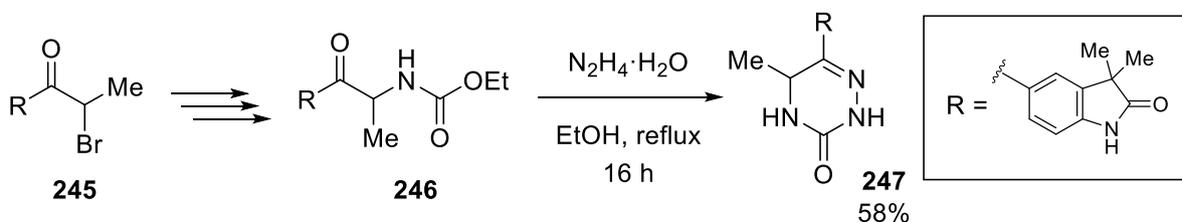


Схема 94

В работе [86] продемонстрировано, что схожее превращение может протекать в случае, когда атом азота включён в гетероциклический фрагмент. Исходные пиразолы **248a,b** вступали в реакцию с фенилгидразином при комнатной температуре в метаноле с образованием соответствующих пиразолотриазинов **249a,b** (Схема 95).

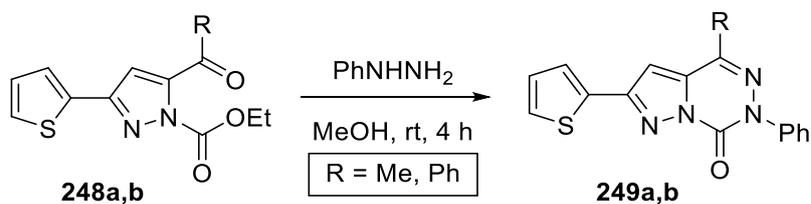


Схема 95

2.4.3. Циклизация (тио)семикарбазонов и (тио)семикарбазидов (Метод С)

В работе исследователей из Канады сообщается о новой каскадной реакции с образованием триазинов [87]. Предлагаемый подход основан на реакции *N*-(феноксикарбонил)замещённых гидразонов 1,2-дикетонов **250a-c** с первичными аминами в присутствии MgSO₄ при микроволновом облучении (Схема 96). В ходе оптимизации реакции модельного субстрата **250a** (R = H, R¹ = Me) с бензиламином было установлено, что наилучший выход (94%) достигается в присутствии AcOH и температуре 175 °C. Превращение с добавлением Et₃N и MgSO₄ протекало с несколько меньшими выходами (64 и 87%, соответственно). Другие исходные соединения в присутствии AcOH претерпевали частичное разложение, поэтому в конечном варианте методики использовался MgSO₄.

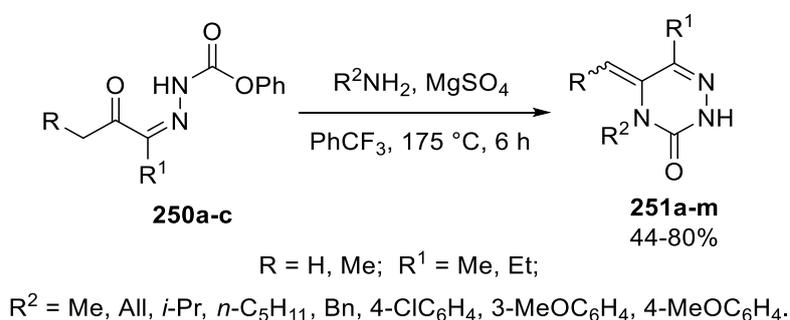


Схема 96

Согласно предложенному механизму, в реакции соединений **250a-c** с аминами образуются семикарбазоны **252**, которые впоследствии претерпевают циклизацию с образованием соответствующих триазинов (Схема 97). С целью подтверждения этой гипотезы был получен семикарбазон **252a**, который в найденных ранее условиях превращался в соответствующий гетероцикл **251a**. Исходя из конфигурации связи C=N триазинового цикла был сделан вывод о том, циклизации предшествует стадия интерконверсии соединения **252a**.

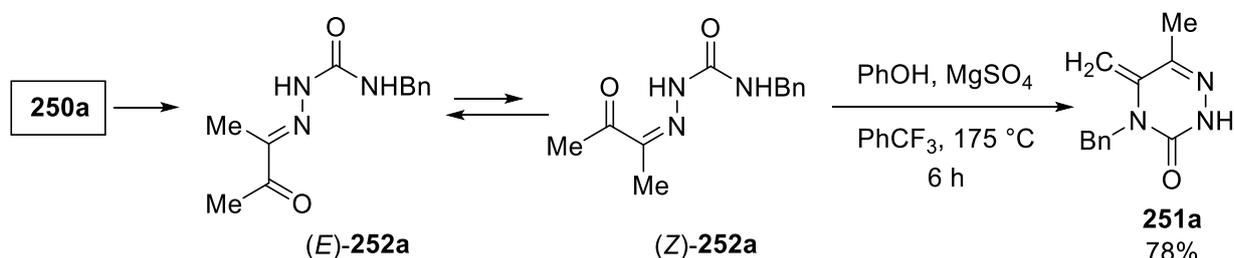


Схема 97

О похожем превращении сообщалось в работе [88], посвященной синтезу и исследованию ингибиторов тирозинкиназы. Промежуточный тиосемикарбазон **254** образовывался в ходе реакции замещённого гидразона **253** с фенилизотиоцианатом, после чего претерпевал циклизацию с образованием конденсированного триазинтиона **255** (Схема 98).

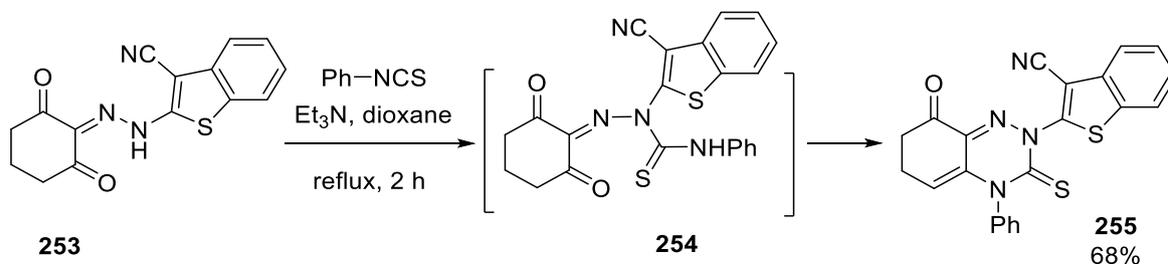


Схема 98

Реакции с участием (тио)семикарбазидов изучены на примере относительно узкого круга субстратов [89–91]. В совместной работе исследователей из Германии и Таджикистана исследована реакция 5-метилентиазолидин-2-тиона **256** с гидразином [90]. Предполагаемый механизм включает нуклеофильную атаку гидразином атома углерода дитиокарбаматного фрагмента с образованием тиосемикарбазида **258** (Схема 99). Образующийся после внутримолекулярной циклизации меркаптотриазинан **259** отщепляет сероводород с образованием конечного продукта **260**.

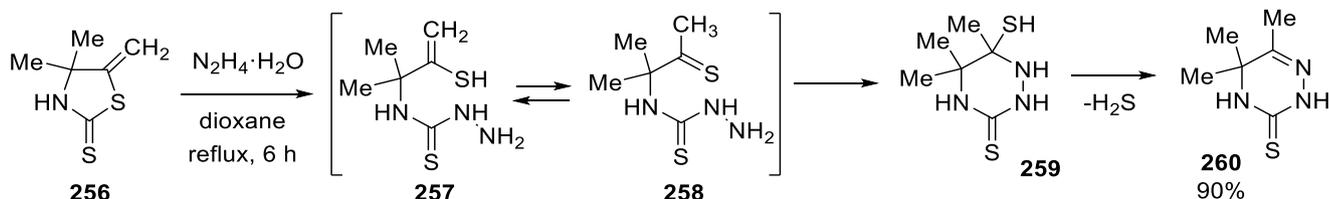


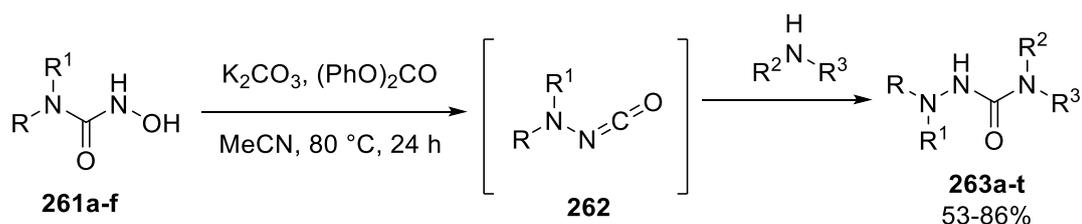
Схема 99

2.4.4. Внутримолекулярная циклизация азиоцианатов (Методы D и E)

Реакции с участием изоцианатной и изотиоцианатной группы широко используются в синтезе различных азотсодержащих гетероциклических структур. Известные на данный момент подходы к построению триазинанового цикла в значительной мере опираются на аза-перегруппировки Лоссена и Курциуса, в ходе которых образуются азамещённые изоцианаты. Подобные соединения и методы их синтеза менее изучены по сравнению со своими углеродными аналогами [92,93]. Основной проблемой, препятствующей их применению, является высокая реакционная способность и склонность к димеризации [94–96].

В работе исследователей из Оттавского университета (*University of Ottawa*) [93] азиоцианаты генерировались в ходе аза-перегруппировки Лоссена (Схема 100). Первоначально в качестве исходных соединений использовались тозил- и бензоил-*N*-гидроксизамещённые мочевины. Однако, в выбранных условиях реакция протекала с разложением исходных соединений. В ходе дальнейших исследований был разработан подход, основанный на реакции гидроксамовых кислот **261a-f** с дифенилкарбонатом в присутствии K_2CO_3 . Имея ввиду невозможность выделения образующихся азиоцианатов **262** из-за их крайней лабильности,

реакцию проводили в присутствии первичных аминов, получая соответствующие семикарбазиды **263a-t**.



R, R¹ = Et, All, Bn, *i*-Bu, *N*-morpholyl;
R² = H, Me, Et, Pr, All, Cy;
R³ = Me, Bn, All, *n*-C₆H₁₁, *s*-Bu.

Схема 100

Описанный подход был успешно использован для внутримолекулярной реакции с участием аминогруппы. Гидроксимочевины **264a-e** в найденных оптимальных условиях претерпевали перегруппировку в азаизоцианаты **265a-e** (*Схема 101*). На примере соединения **266c** (R = Me, R¹ = Ts) продемонстрирована возможность удаления тозилъного фрагмента в мягких условиях с образованием монозамещённого триазиан-3-она **267**.

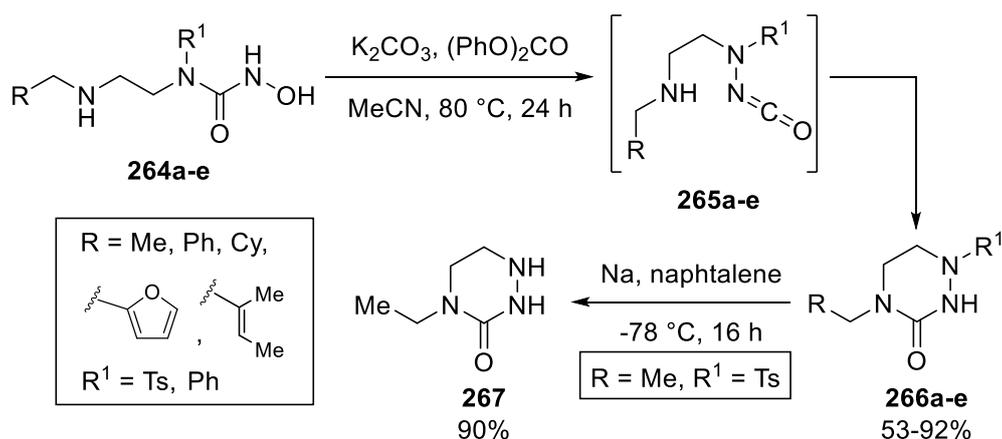


Схема 101

В работе [97] описана каскадная реакция, в которой роль нуклеофила играет NH-фрагмент тетразолонового цикла, а группа NCO образуется в ходе перегруппировки Курциуса. Первоначальной целью исследования был one-pot синтез трициклического продукта **270** из тетрагидрофталевого ангидрида **268** (*Схема 102*). В ходе анализа спектральных данных полученного продукта было обнаружено, что он содержит 5 атомов азота. Кроме того, в протонном спектре ЯМР присутствовал синглет с $\delta = 7.62$ м.д., который был отнесён к слабополюному NH-протону. В спектре ¹³C были обнаружены два сигнала карбонильных групп, исходя из анализа корреляций которых в спектре НМВС был сделан вывод о том, что продуктом реакции является соединение **269**.

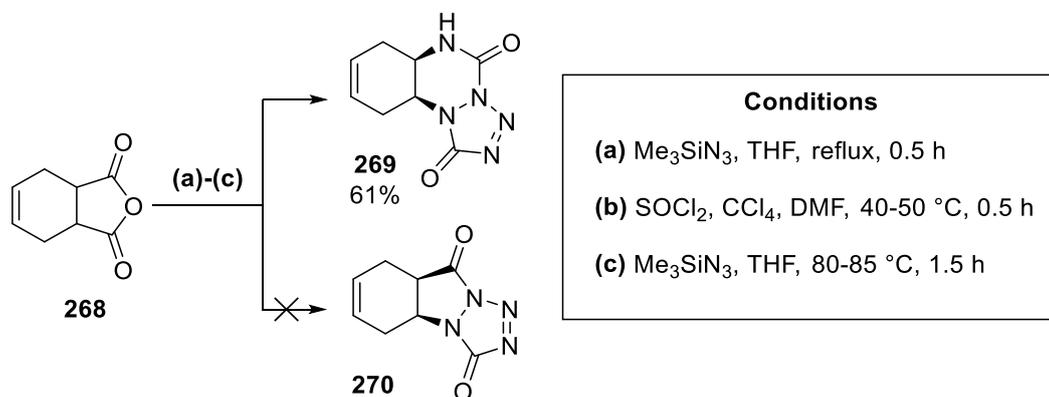


Схема 102

Согласно предложенной схеме превращения, в ходе реакции исходного ангидрида **268** с Me_3SiN_3 при кипячении в ТГФ образуется силиловый эфир **271** (Схема 103). После последовательного упаривания растворителя, реакции с SOCl_2 в CCl_4 , повторного упаривания и, наконец, реакции с Me_3SiN_3 , образуется соединение **272**. При нагревании **272** карбонилазидный фрагмент подвергался перегруппировке Курциуса, после чего одна из групп NCO в бис-изоотиоцианате **273** реагирует с Me_3SiN_3 , азидная компонента которого выполняет роль 1,3-диполя. Образующийся при этом тетразолоновый фрагмент в интермедиате **274**, в свою очередь, атакует оставшуюся изоцианатную группу с образованием конечного продукта **269**.

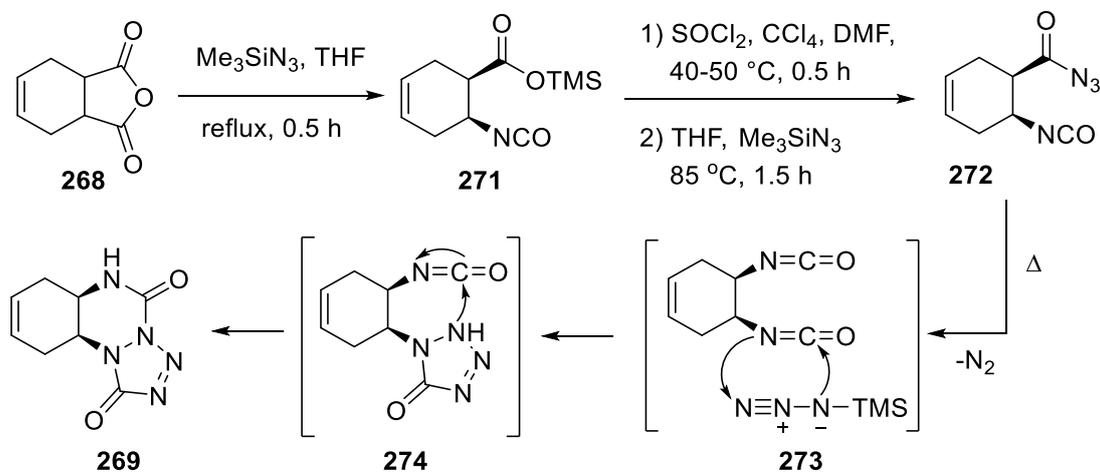


Схема 103

В совместной работе химиков из Канады и Египта [98] предложен ещё один подход к конструированию триазиновых циклов, основанный на реакции фенилкарбазата **276** с α -аминокетонами **275a-I** (Схема 104). В ходе оптимизации обнаружено, что в присутствии Et_3N и DBU , как и в их отсутствии, происходило разложение исходного аминокетона **275a** ($\text{R} = \text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$) и димеризация **276**. Проведение реакции в тех же условиях, но в присутствии лимонной кислоты, приводило к образованию желаемого триазинона.

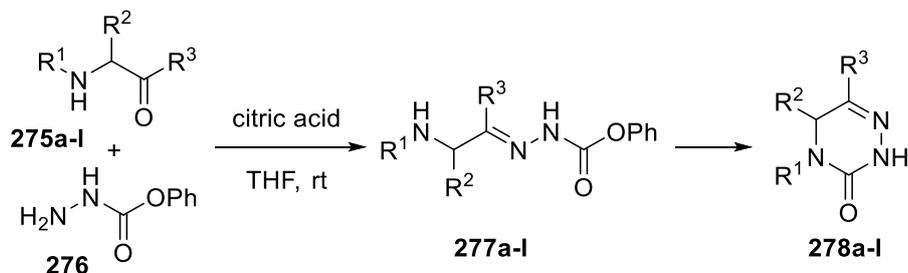
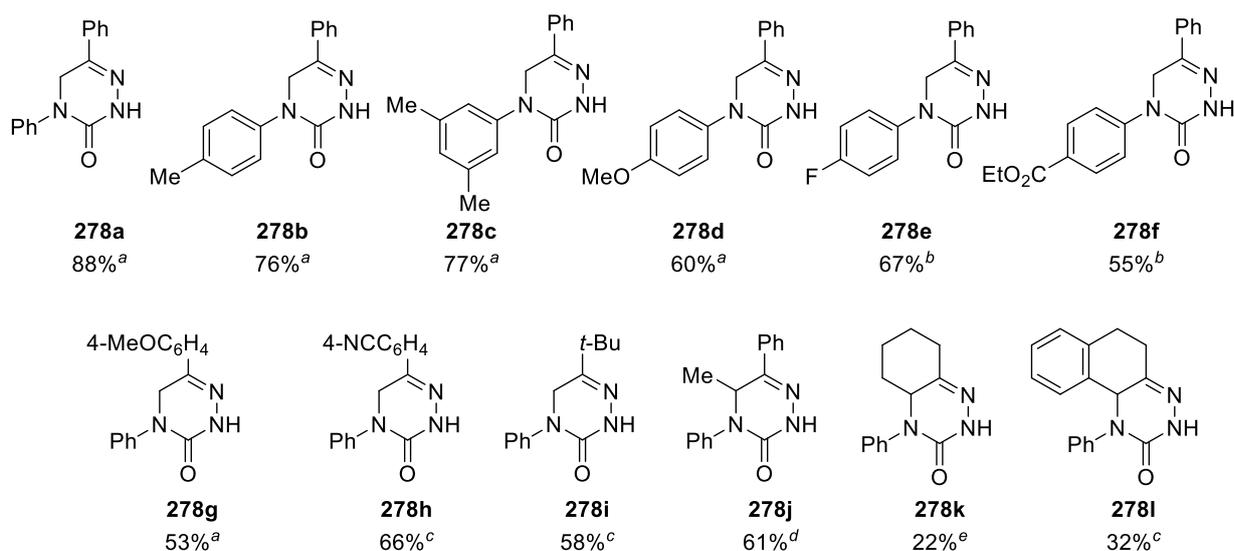


Схема 104

В ходе дальнейшей работы было исследовано влияние строения α -аминокетонов на ход превращения. Исходя из полученных данных следовало, что варьирование заместителей при азоте в аминокетонах **275** не оказывало значительного влияния на выход (соединения **279a-f**, Схема 105). Так, вне зависимости от природы радикала или наличия дополнительных стерических затруднений, реакция протекала с хорошими выходами в мягких условиях. Замена радикала R^3 при карбонильной группе в исходных аминокетонах (соединения **279g-i**) также не оказала заметного влияния на скорость реакции. Наконец, введение дополнительных заместителей в α -положение привело к снижению реакционной способности аминокетонов и падению выхода (соединения **279j-l**).



^a 12 h, ^b 7 h, ^c 16 h, ^d 12 h at rt, then reflux, 24 h;
^e 12 h at rt, then reflux, 24 h.

Схема 105

Согласно предложенному механизму, на первом этапе происходит кислотно-катализируемая конденсация с образованием промежуточного гидразона **277**, из которого, как полагают авторы, на следующей стадии образуется азаизоцианат. С целью подтверждения гипотезы о существовании промежуточного соединения в виде отдельных диастереомеров были выделены *E*- и *Z*-гидразоны **277a** (Схема 106). Вне зависимости от конфигурации гидразоны **277a**

претерпевают циклизацию в присутствии лимонной кислоты с образованием триазинона **278a**. Наконец, было изучено влияние кислоты на образование гидразона и его циклизацию. Исследование реакционной смеси каждой из стадий по отдельности показало, что присутствие кислоты является необходимым условием как для образования гидразона, так и для дальнейшего образования триазинона.

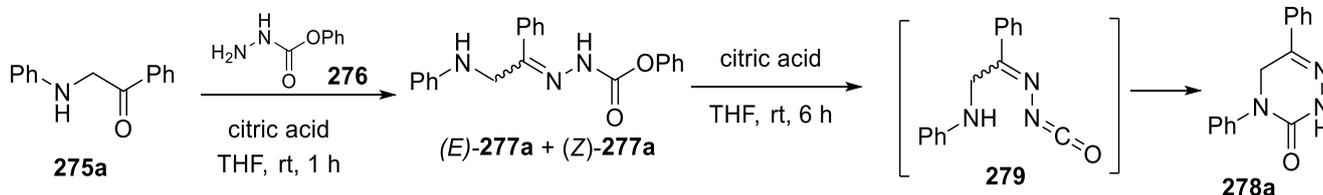


Схема 106

Аналогичный механизм реакции с участием родственных субстратов предложен и авторами статьи, посвященной синтезу 1,2,4-триазиан-3,6-дионов [92].

2.4.5. Циклизация с участием карбаматов и дитиокарбаматов (Метод F)

В ходе исследования [99], посвященного восстановлению *N*-защищенных гидразидов α -аминокислот под действием NaBH_4 , Г. Верардо (*G. Verardo*) с сотрудниками обнаружили, что вместо ожидаемых гидразин-замещённых карбаматов **281** образуются 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2*H*)-оны **282a-g** (Схема 107).

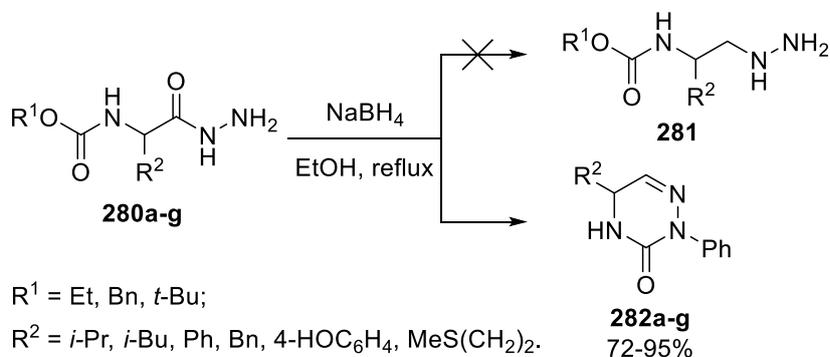


Схема 107

При более детальном изучении реакции с модельным соединением **280a** ($\text{R} = \text{Et, R}^1 = \text{Bn}$) на основе анализа DI-MS-спектров было установлено, что при взаимодействии с 1.3 эквивалентами NaBH_4 образуется смесь 4,5-дигидротриазинона **282a** и продукта его дальнейшего восстановления, 1,4,5,6-дигидропроизводного. При уменьшении избытка восстановителя до 0.6 эквивалентов образование 1,4,5,6-дигидропроизводного удалось полностью подавить.

Согласно механизму, предложенному в работе, реакция начинается с депротонирования исходного соединения **280** под действием NaBH_4 с последующей нуклеофильной атакой NH_2 -группы по карбаматному фрагменту (Схема 108). Образующийся в ходе дальнейших

превращений 6-гидрокси-1,2,4-триазиан-3-он **287** легко отщепляет молекулу воды, давая конечный 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2*H*)-он **282**. В ходе дополнительных экспериментов было установлено, что присутствие NaBH₄ необходимо для протекания превращения.

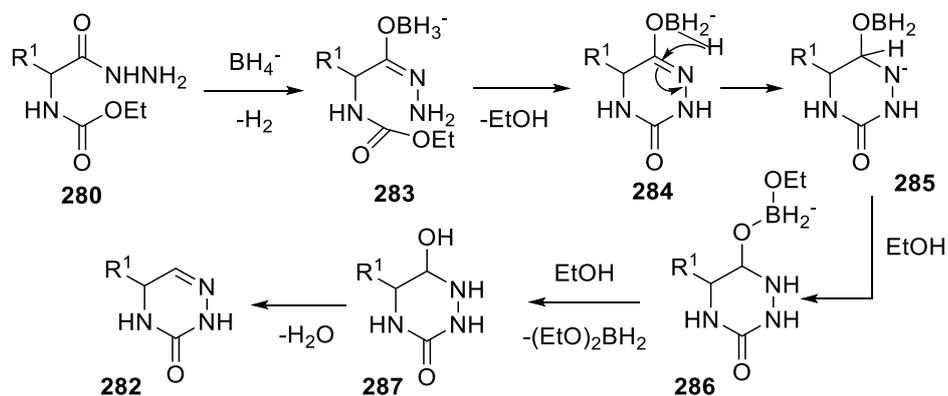


Схема 108

Исследование хроматограмм, полученных при очистке технического продукта методом ВЭЖХ с использованием хирального носителя показало, что соединения **282a-g** представляют собой смесь энантиомеров, что свидетельствует о частичной рацемизации. С целью повышения оптической чистоты продукта исследователями была поставлена задача определить стадию, на которой происходит изменение конфигурации асимметрического центра аминокислотного фрагмента. Для этого была проведена реакция **280b** ($R^1 = \text{Bn}$) с тетраметоксиборатом натрия, в ходе которой образуется оксо-аналог **288** полученного ранее триазина **282b** (Схема 109). Было обнаружено, соединение **288** образуется в виде двух энантиомеров с приблизительно тем же значением *ee*, которые наблюдались ранее для продукта реакции с NaBH₄. Дальнейшее восстановление **288** приводило к образованию **289**, а соотношение энантиомеров при это практически не менялось. На основе полученных данных исследователи заключили, что частичная рацемизация должна происходить после стадии образования цикла. Дальнейшие усилия по увеличению оптической чистоты успехом не увенчались.

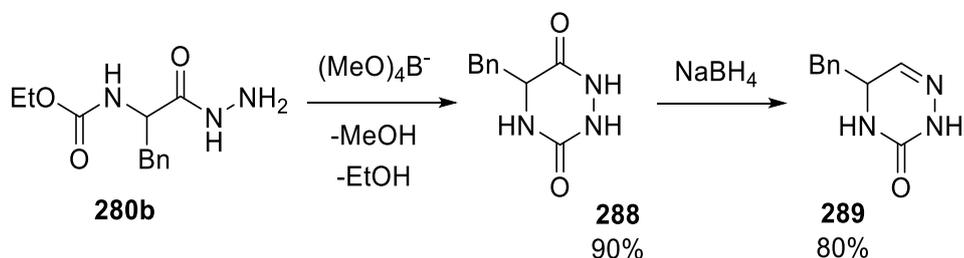
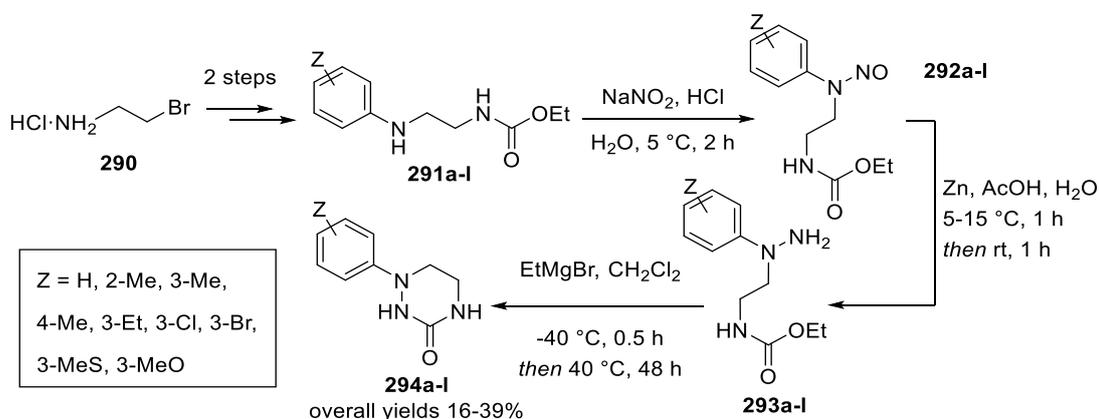


Схема 109

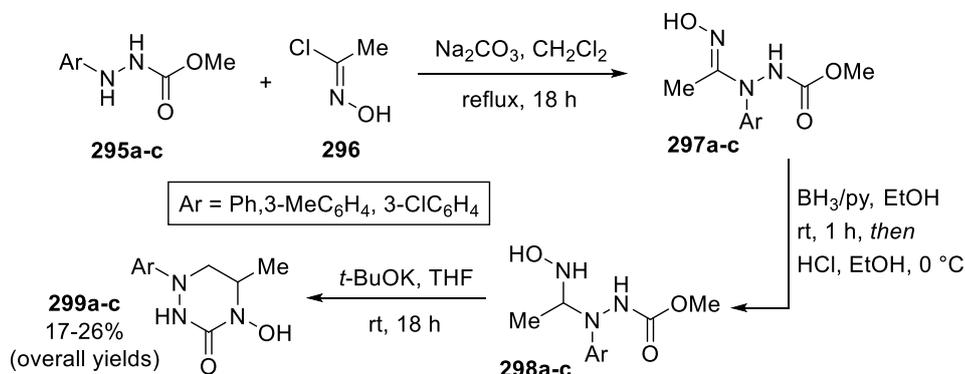
Стоит упомянуть, что в ряде работ продемонстрирована возможность применения подхода, основанного на реакции с участием карбаматного фрагмента, для синтеза конденсированных

гетероциклических систем, содержащих 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-оновый фрагмент [100,101].

В статье сотрудников компании *Abbott Laboratories* описывается несколько подходов к синтезу новых аналогов ингибиторов 5-липоксигеназы [102]. Одна из предлагаемых стратегий основывается на модификации галогенамина **290**, которая включает пять стадий (Схема 110). После *N*-этоксикарбонилирования атома брома в молекуле полученного карбамата замещали на ариламиновый радикал, на основе которого в ходе последующих двух стадий был построен гидразиновый фрагмент. Конечные триазинан-3-оны **294a-l** с общим выходом 16-39% были получены из гидразинов **293a-l**, которые претерпевали внутримолекулярную циклизацию с участием карбаматного фрагмента в присутствии реактива Гриньяра.



В рамках исследования авторы предложили также несколько альтернативных методов синтеза триазинанов, в которых замыкание цикла также происходило с участием карбаматного фрагмента. Так, *N*-гидроксипроизводные **299a-c** были получены основно-катализируемой реакцией гидросиламинов **298a-c** (Схема 111). Те, в свою очередь, были синтезировали восстановлением оксимов **297a-c** под действием комплекса BH_3 -пиридин.



Триазин- и триазинантионы могут быть получены в результате родственной реакции с участием дитиокарбаматов. Так, в работе [103] в качестве исходного соединения использовался

N-замещённый дитиокарбамат калия **300** (Схема 112). Его кипячение с гидразоном **301** в пиридине в присутствии уксусного ангидрида приводило к образованию триазинтиона **302**, в то время как в реакции с производным гидразина **303** при кипячении в пиридине с выходом 73% образовывался триазинантион **304**. Полученные соединения показали высокую ингибирующую активность по отношению к грибам рода *Alternaria alternata*, вызывающих пятнистость растений.

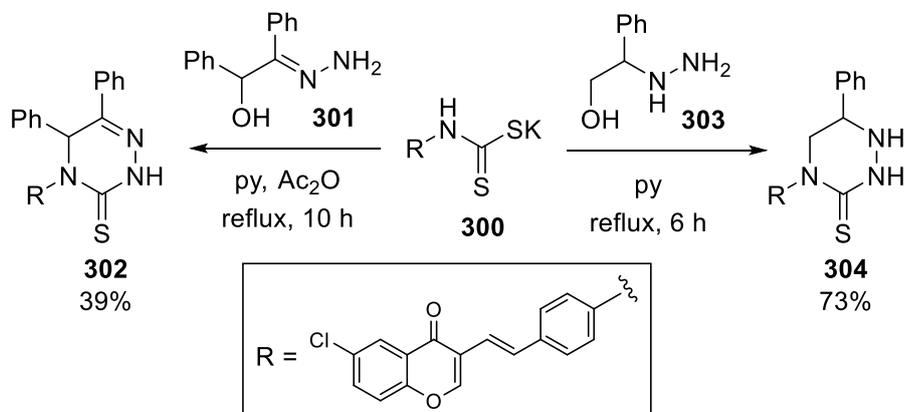


Схема 112

В заключение стоит отметить, что на данный момент известны также реакции с участием метилдитиокарбаматов [104].

2.4.6. Реакции с участием производных (тио)угольной кислоты (Метод G)

Известные на данный момент подходы синтеза триазинан-3-онов с использованием производных угольной кислоты, описанные в литературе, включают реакции с хлорформатами [105], (три)фосгеном [106,107] и карбонилдиимидазолом [108,109]. Для получения соединений, содержащих в соответствующем положении тиокарбонильный фрагмент, применяются сероуглерод [110–112] и TCDI [113].

В совместной работе, выполненной коллективами из Китая и США, описан метод синтеза 1,6-дизамещённых 1,2,4-триазин-3-онов с использованием полимерной подложки, в качестве которой использовали амидную смолу Ринка (Схема 113) [109]. После снятия тритильной защиты в соединениях **305a-e** действием TFA полученные продукты обрабатывались с CDI в дихлорметане. После удаления полимерной смолы под действием безводной HF полученные триазины **307a-o** были выделены экстракцией уксусной кислотой (95%) и очищены методом препаративной ТСХ. В случае, когда соединения **306** содержали 4-бензилоксифенильный радикал ($R^2 = 4\text{-PhCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$), после удаления полимерной смолы получались монозамещённые триазины **308a-e**.

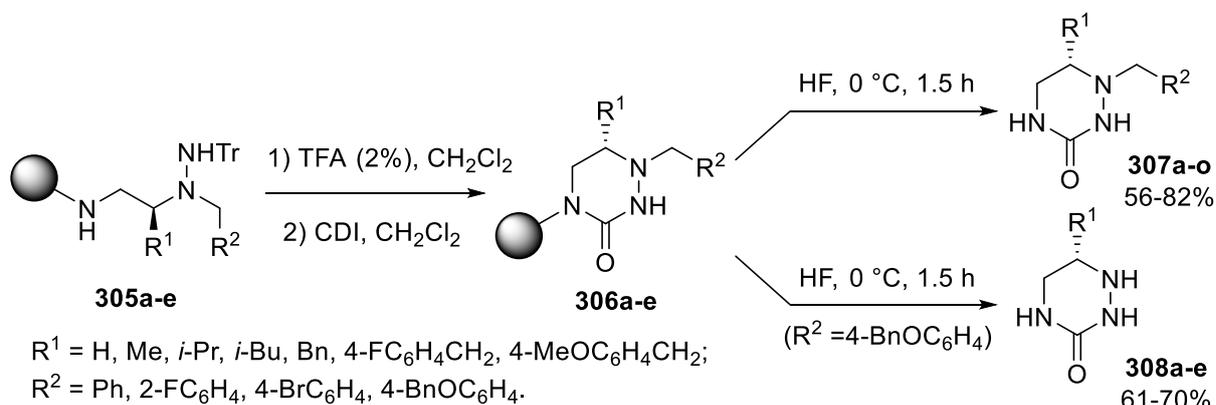


Схема 113

Аналогичный подход, но без использования полимерного носителя, был использован другим коллективом исследователей для синтеза монозамещённых триазинонов и триазинтионов [113]. Для синтеза исходного дигидрохлорида **311** была успешно использована стратегия, ключевой стадией которой было создание гидразинового фрагмента путём селективного *N*-нитрозирования диамина **309**, в который предварительно была введена защитная группа, с последующим восстановлением (Схема 114). В ходе оптимизации стадии замыкания цикла было найдено, что наибольшие выходы могут быть достигнуты при использовании 10% избытка CDI и TCDI в присутствии 2 эквивалентов триэтиламина.

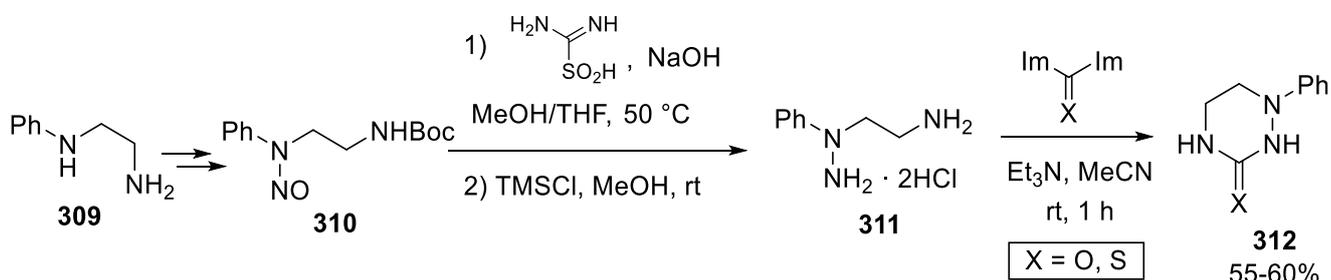


Схема 114

Производные угольной кислоты успешно применяются для синтеза конденсированных структур, содержащих триазиновое ядро (Схема 115) [105]. В работе показано, что вместо аминогруппы в реакцию может вступать NH-фрагмент 1*H*-бензо[*b*]имидазольного цикла. Соединения **314a-g** вводили в реакцию с избытком хлорформиатов в присутствии триэтиламина при охлаждении, получая конденсированные трициклические соединения **315a-w**.

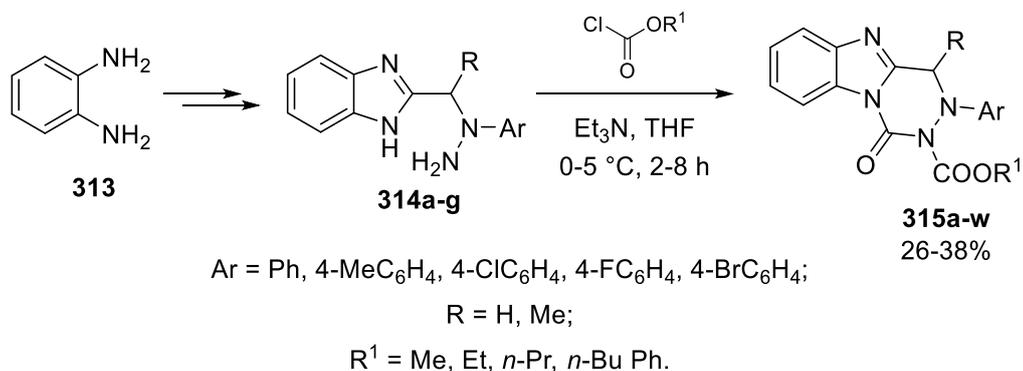


Схема 115

2.4.7. Прочие методы синтеза

В работе сотрудников из Университета Ланьчжоу (*Lanzhou University*) описан пример реакции [3+3] циклоприсоединения с участием азометиниминов [114] (Схема 116). При оптимизации было исследовано влияние природы растворителя и основания на превращение с участием модельных субстратов, изоцианатоиндолинона **316a** (R = H, R¹ = Bn) и азометинимина **317a** (R² = Ph, R³ = H). Было установлено, что наибольшие выход и диастереоселективность достигаются, когда реакцию проводят в хлороформе, а в качестве катализатора используется триэтиламин. Впоследствии методика была обобщена на другие субстраты. Показатель *dr* в этой реакции, как правило, составлял более 20:1.

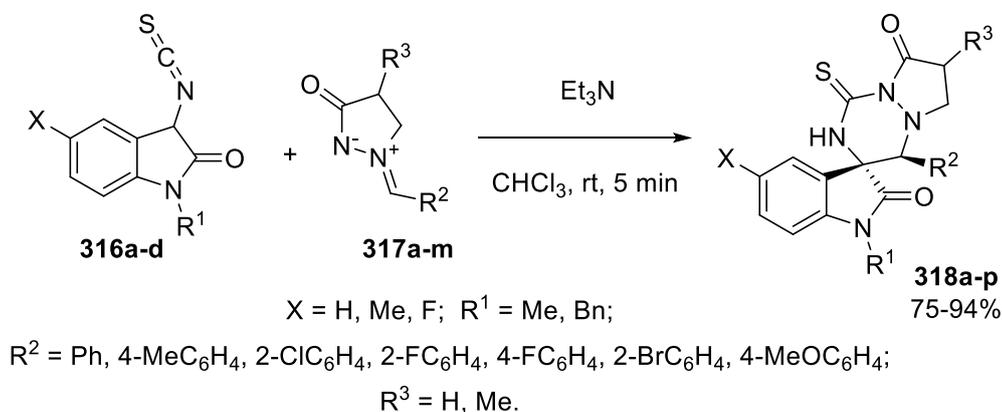


Схема 116

Также обнаружено, что при использовании смеси CHCl₃-MeOH в качестве растворителя наблюдалось раскрытие пиразолидинонового цикла. При увеличении времени реакции до 72 часов в аналогичных условиях с высокими выходами были получены другие продукты **319a-c**, которые образуются при раскрытии пиразолидинонового цикла в промежуточном соединении **318a** под действием спиртов (Схема 117).

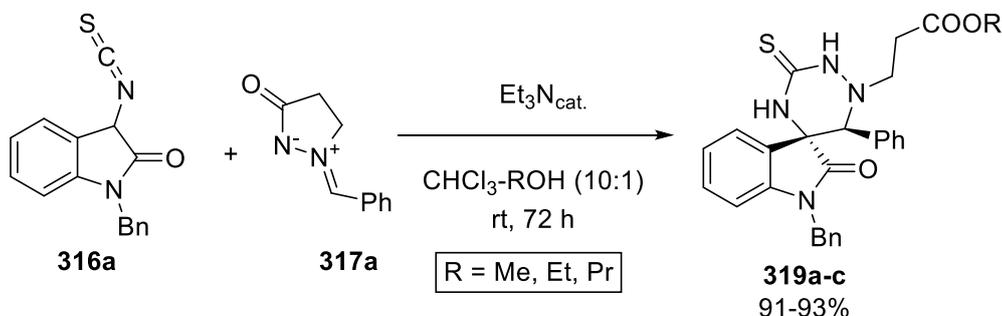


Схема 117

В работе [102] описан метод синтеза триазинантиона **321**, основанный на реакции тионирования (*Схема 118*). Триазинан **320** нагревали в толуоле в течение 15 часов в присутствии реагента Лавессона (LR), добавляли смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (1:1), промывали водой, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии.

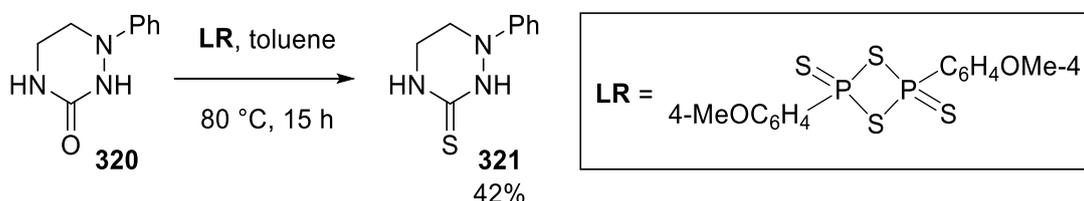


Схема 118

В статье [115] описана необычная окислительная циклизация под действием периодинана Десс-Мартина (DMP) (*Схема 119*). Основной целью работы было исследование реакций, в которых замещённые фенилендиамиды подвергались окислению, давая соответствующие бициклические соединения. Было обнаружено, что реакция с участием субстрата **322**, содержащего фрагмент фенилмочевины, вместо ожидаемого тетрациклического продукта **323** приводила к образованию бензотриазин-3-она **324**.

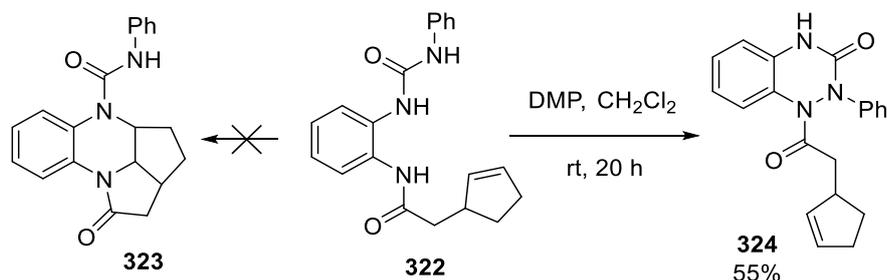


Схема 119

Согласно предложенному механизму, на первом этапе происходит типичная для реакций с участием DMP стадия лигандного обмена (*Схема 120*). Во время последующего окислительного процесса в аддукте **325** происходит нуклеофильная атака с участием фенилмочевинного фрагмента с образованием **326** и депротонирование под действием ацетат-аниона.

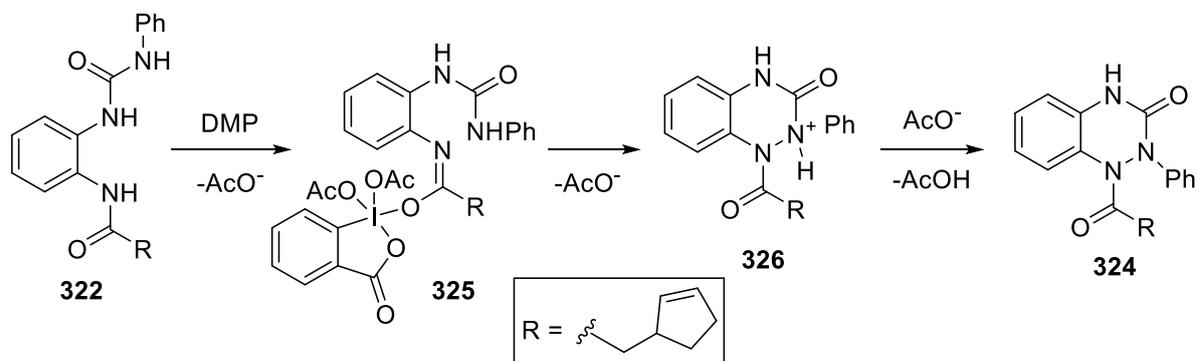


Схема 120

В литературе также описан метод конструирования триазиан-3-онового каркаса, который заключается в образовании связи С-6-N-1 путём реакции нуклеофильного замещения. Так, в работе [102] описан двухстадийный синтез 1,5-дизамещённых триазианов **329a-y**. В ходе реакции хлорэтилизоцианатов **327a-d** с монозамещёнными гидразинами образовывались 1,4-дизамещённые семикарбазиды **328a-y**, которые претерпевали циклизацию при нагревании в ДМФА в присутствии NaI (Схема 121). Общий выход продуктов составил 2-42%.

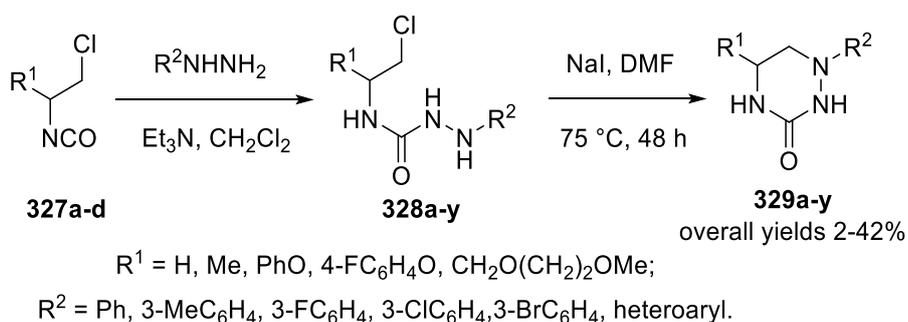


Схема 121

В патенте [116] изложено несколько синтетических последовательностей, аналогичных описанной выше. Одна из них включает синтез изоцианатов **331a-p** путём реакции сопряженного присоединения с участием соединений **330a-p** в безводном эфире (Схема 122).

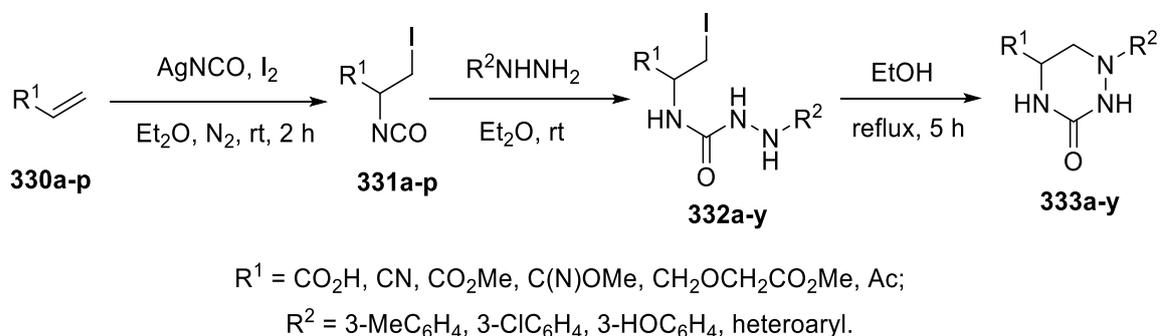


Схема 122

После фильтрации через слой силикагеля полученные соединения вводили в реакцию с монозамещёнными гидразинами. Полученные семикарбазиды **332a-y** очищали методом

колоночной хроматографии. Они претерпевали циклизацию при кипячении в этиловом спирте в течение 5 часов, давая триазинан-3-оны **333а-у**.

2.5. Методы синтеза 7-членных (тио)семикарбазидов и (тио)семикарбазонов

Основные стратегии синтеза 7-членных (тио)семикарбазонов и тиосемикарбазидов, более труднодоступных по сравнению с 6-членными аналогами, представлены на *Схеме 123*. Известные на данный момент подходы к конструированию 1,2,4-триазепин-2-онов/тионов, включают внутримолекулярную циклизацию 4-(γ-оксоалкил)(тио)семикарбазидов (метод **A**), реакцию 1,3-бис-электрофильных реагентов с (тио)семикарбазидами (метод **B**), реакцию β-изо(тио)цианатокетонов с гидразинами (метод **C**), реакцию (тио)семикарбазидов с α,β-ненасыщенными карбонильными соединениями (метод **D**), а также взаимодействие аминокризинов с синтетическими эквивалентами (тио)фосгена (метод **E**).

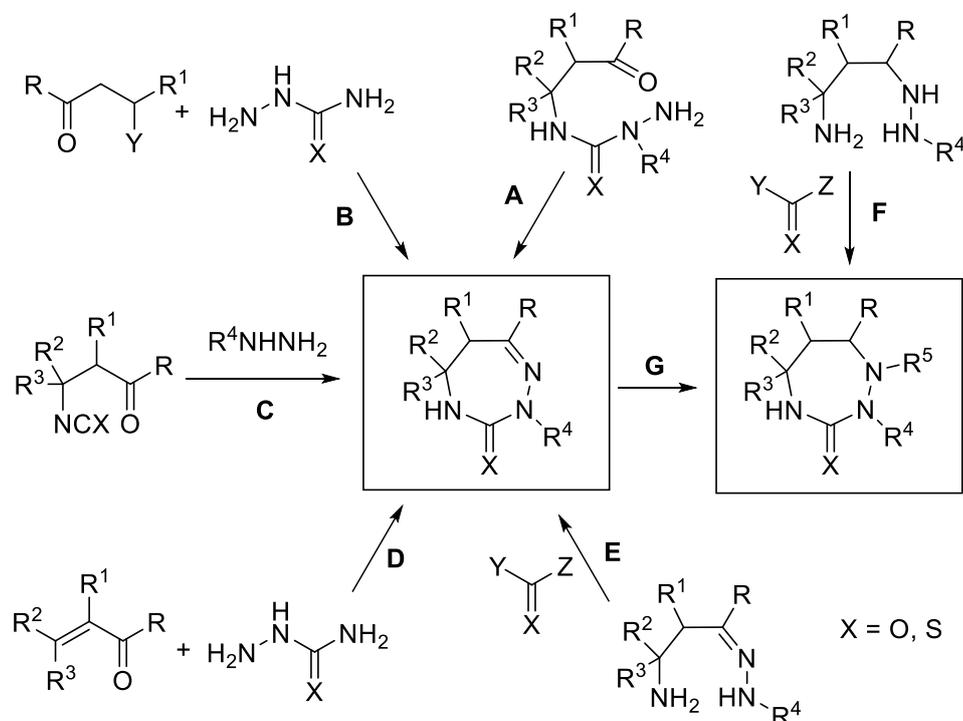


Схема 123

В свою очередь 1,2,4-триазепан-2-оны и –тионы, представляющие собой редкие и труднодоступные соединения, могут быть получены реакцией с использованием производных (тио)угольной кислоты (метод **F**), а также восстановлением тетрагидро-1,2,4-триазепинов (метод **G**).

2.5.1. Внутримолекулярная циклизация 4-(γ-оксоалкил) (тио)семикарбазидов и их производных

Подход, основанный на внутримолекулярной циклизации соединений, включающих в себя 4-(γ-оксоалкил) (тио)семикарбазидный фрагмент, широко применяется для синтеза конденсированных триазепин(тион)овых каркасов. Так, значительный вклад в разработку этого метода был сделан П. Рихтером (*P. Richter*) и сотрудниками в цикле работ, посвящённых синтезу бензотриазепинтионов [117–120].

В работе [121], посвящённой синтезу конденсированных триазепин-3-онов, ациклический предшественник, семикарбазид **336**, был получен с хорошим выходом при взаимодействии изоцианата **335** - продукта перегруппировки Шмидта - с гидратом гидразина (Схема 124). При кипячении семикарбазида **336** в этаноле в присутствии HCl был получен продукт, которому авторы приписали структуру соответствующего триазепина **337**. Однако, ввиду низкой растворимости в ДМСО и других растворителях, зарегистрировать ЯМР спектры этого продукта не удалось и заключение о его структуре было сделано только на основании данных элементного анализа, и ИК- и УФ-спектров.

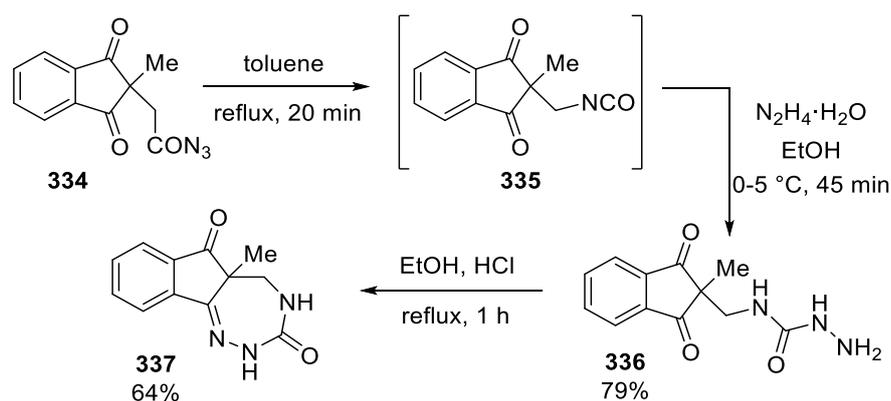


Схема 124

В статье исследователей из Испании предложен подход к синтезу другого конденсированного триазепинтиона [122]. В ходе реакции трифенилпириллиевой соли **338** с тиокарбогидразидом **339** в присутствии уксусной кислоты при кипячении в этиловом спирте образовывался замещённый пирозол **340** (Схема 125). В присутствии основания полученное соединение циклизовалось с образованием пирозолотриазепина **341**.

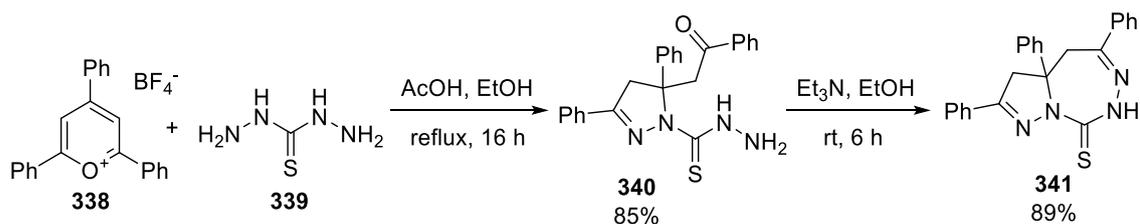


Схема 125

Исследования в данном направлении производились также нашей научной группой [123]. Исходные 4-(γ -оксоалкил)тиосемикарбазиды **342a-j** получали из изотиоцианатов **342a-j**, которые в мягких условиях реагировали с гидратом гидразина, с высокими выходами давая смесь **343a-j** и их циклических изомеров, пиримидинтионов **344a-j**, с преобладанием последних (Схема 126).

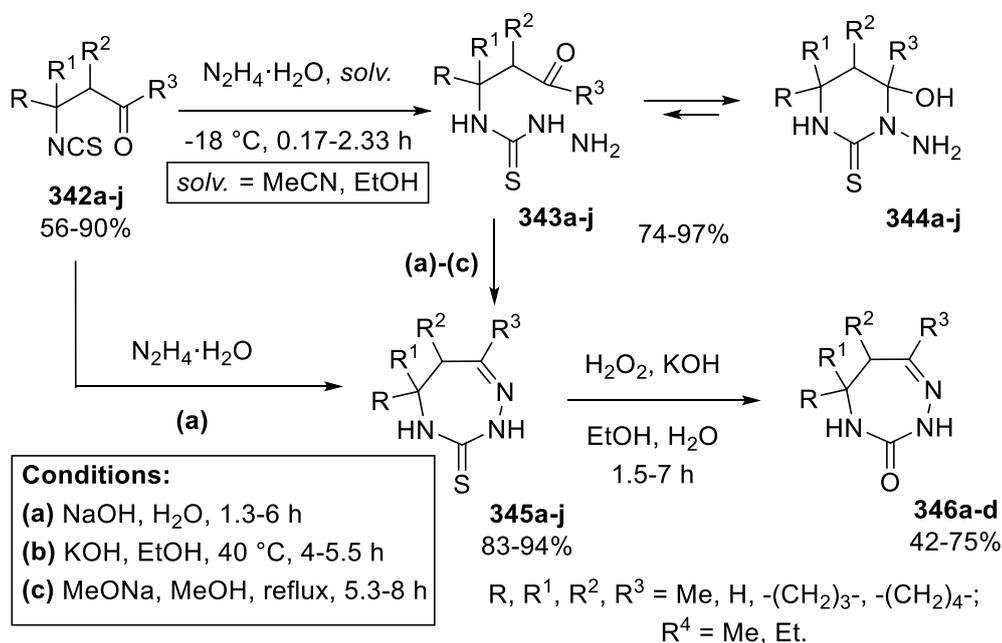


Схема 126

В ходе дальнейших исследований показано, что моноциклические пиримидины **344a-c** ($R^1, R^2, R^3 = \text{H, Me}$) в присутствии NaOH в мягких условиях способны претерпевать циклизацию с образованием триазепинтионов **345a-c**. Для протекания реакций с участием бициклических субстратов **344d-g** и **344h-i** ($R^1, R^2, R^3 = \text{H, Me, }-(\text{CH}_2)_3-, -(\text{CH}_2)_4-$) потребовались более жесткие условия: нагревание в спиртовом растворе щёлочи или кипячение в метаноле в присутствии метилата натрия. Наряду с этим, для моноциклических триазепинтионов была разработана оперот методика без выделения промежуточных тиосемикарбазидов. Так, соединения **345a-c** получали действием на изотиоцианаты **342a-c** водного раствора NaOH и $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. После обработки уксусной кислотой и фильтрации выход составил 42-75%. В рамках исследования было также показано, что при действии на триазепинтионы **345a-d** перекисью водорода в щелочной среде могут быть получены их оксо-аналоги **346a-d**.

2.5.2. Конденсация 1,3-бис-электрофильных реагентов с (тио)семикарбазидами

Впервые подход с использованием 1,3-бис-электрофильных реагентов был предложен в конце 50-х годов для синтеза триазепиндионов [124–128]. На данный момент известны реакции с участием 1,3-дикарбонильных соединений, 1,3-дикарбоновых кислот, эфиров β -

оксокарбоновых и ацетилендикарбоновых кислот, дихлорангидридов малоновой кислоты и других соединений [129–132].

В статье, опубликованной исследователями из Египта, описана реакция 3-ацетил-4-метилтиохинолин-2(1*H*)-она **347** с семикарбазидом и тиосемикарбазидом [133]. Было установлено, что в реакции в зависимости от условий могут принимать участие различные электрофильные центры исходного хинолина. Так, при кипячении исходных соединений в этаноле с выходами 65-68% образовывались линейные семикарбазоны **348a,b** (Схема 127).

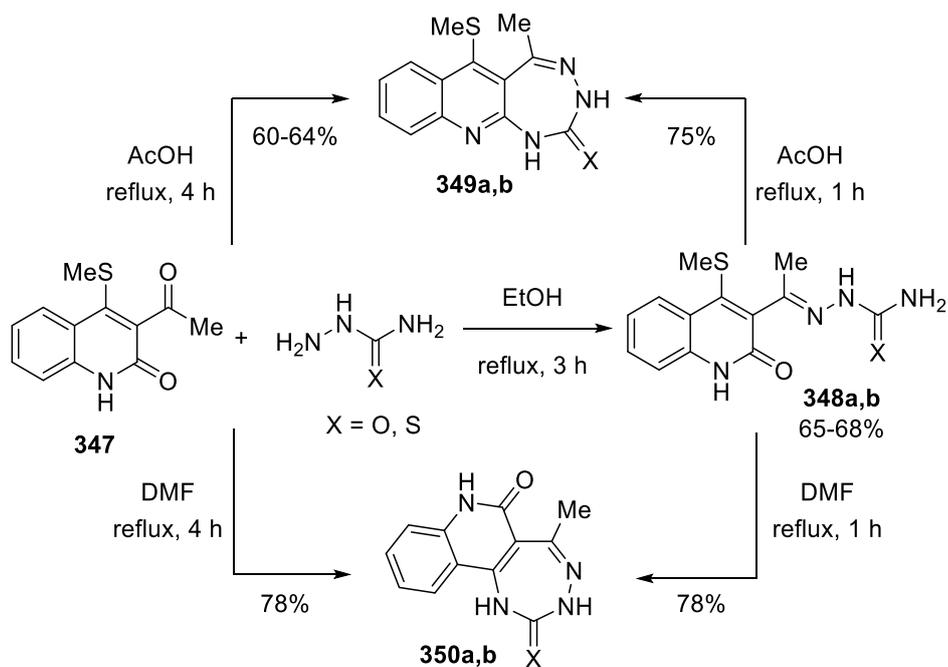


Схема 127

Проведение реакции в присутствии кислоты или при кипячении в ДМФА, приводило к образованию конденсированных триазепинов **349** и **350**. Можно предположить, что в обоих случаях (тио)семикарбазоны **348a,b** образуются в качестве промежуточных соединений, но ввиду более жестких условий протекала дальнейшая конденсация с участием NH₂-группы. В качестве дополнительного подтверждения служит тот факт, что в аналогичных условиях реакция с участием соединений **348a,b** приводила к тем же самым продуктам.

В статье индийских исследователей изучены реакции с участием схожего хинолинового субстрата **351**, несущего в четвертом положении гидроксигруппу, с различными нуклеофилами [134]. Авторы утверждают, что в присутствии концентрированной серной кислоты (тио)семикарбазоны **352a,b**, полученные из **351** при кипячении в этиловом спирте в присутствии AcONa, претерпевают циклизацию по атому C₍₄₎ с образованием триазепинохинолинов **353a,b** (Схема 128).

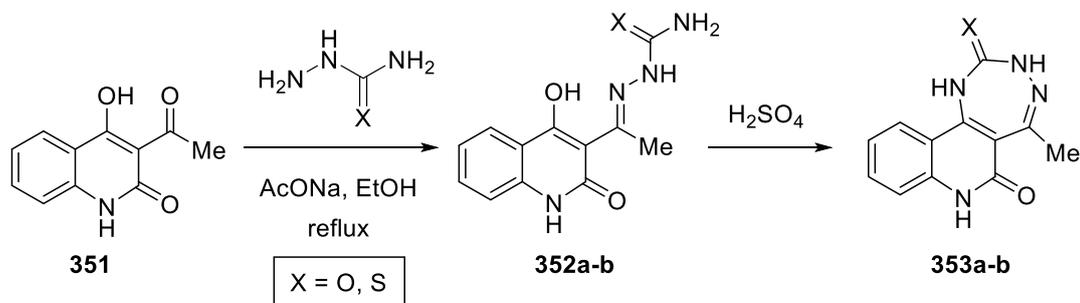


Схема 128

В рамках работы была также исследована антиоксидантная активность полученных соединений. Они проявляли умеренную активность в тестах с DPPH-радикалом. В то же время, триазепинтион **353b** продемонстрировал активность в отношении супероксидного радикала.

В другой работе, посвященной синтезу спирогетероциклических соединений, было проведено исследование взаимодействия индольного производного **354** с различными бис-нуклеофилами, в частности с тиосемикарбазидом (*Схема 129*) [135].

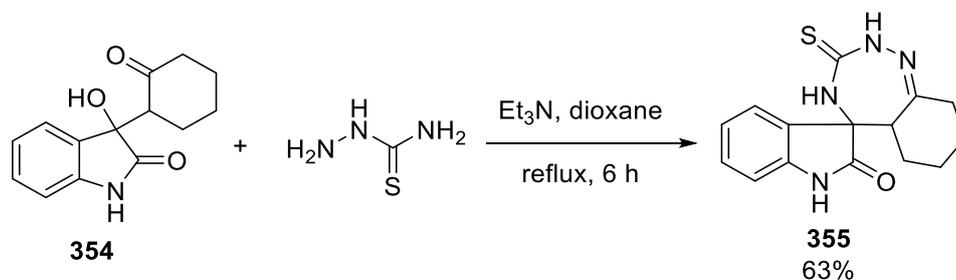


Схема 129

Авторы предположили, что реакция должна начинаться с конденсации по карбонильной группе кетонного фрагмента с последующей нуклеофильной атакой по четвертичному атому углерода. При кипячении **354** с тиосемикарбазидом в диоксане в присутствии триэтиламина образовывалось спироциклическое соединение **355**, содержащее триазепинтионовый фрагмент.

2.5.3 Реакции β-изо(тио)цианатокетонс с гидразинами

Подход к синтезу триазепин-3-онов/тионов, основанный на взаимодействии гидразина с кетонами, содержащими в β-положении изо(тио)цианатную группу, впервые был описан Матесом (*Mathes*) и Стюартом (*Stewart*) в 1949 году [136]. В работе описана реакция 2-метил-2-тиоциано-4-пентанона, полученного реакцией окиси мезитила с NH_4NCS в присутствии H_2SO_4 , с гидразином. Авторы предположили, что продуктом являлся меркаптопиримидин. Позже, в 1975 году Цигейнер (*Zigeuner*) с коллегами на основе данных спектров ЯМР пришли к выводу о том, что продукт должен иметь структуру 1,2,4-триазепин-3-тиона [137].

Предлагаемый в работе [138] метод синтеза исходного изотиоцианатокетона **357** основан на реакции первичного амина **356** с фосгеном в двухфазной системе $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Авторы отмечают, что ввиду высокой реакционной способности изотиоцианатной группы продукт способен претерпевать дальнейшую внутримолекулярную циклизацию с образованием 1,3-оксазина. Во избежание протекания побочных процессов с участием изоцианата необходимо поддерживать нейтральный pH. Реакция изоцианата **357** с метилгидразином проводилась при комнатной температуре в метаноле, после чего реакционную смесь кипятили в течение 1 часа и упаривали, с хорошим выходом получая триазепин **358** (Схема 130).

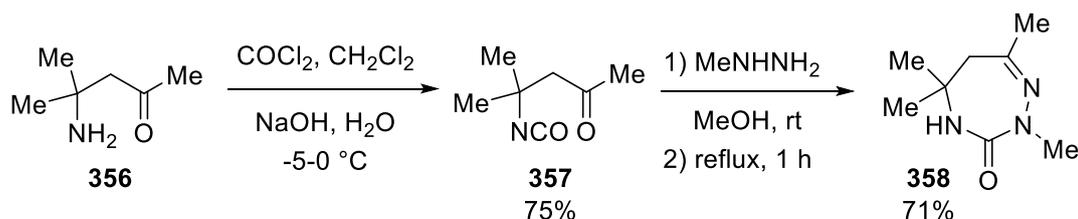


Схема 130

В рамках другого исследования [139] показано, что аналогичное превращение с участием изотиоцианата **357**, гидразина или его алкилпроизводных в присутствии основания может успешно применяться и для синтеза замещённых 1,2,4-триазепин-3-тионов **359a-f** (Схема 131).

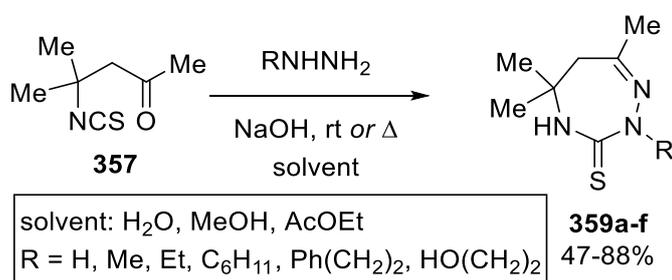


Схема 131

Область применения подхода с использованием изо(тио)цианатов со временем была распространена на новые субстраты. Так, в работе [140], посвященной синтезу новых иммуномодулирующих препаратов, в качестве исходного соединения для синтеза триазепин-3-тионов использовалось соединение **360**, которое получали из халкона (Схема 132). Дальнейшая реакция с гидразином в присутствии HCl в мягких условиях приводила к образованию триазепин-3-тиона **361** с выходом 32%. В рамках исследования был также разработан метод синтеза тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазепинов **363a,b**, основанный на реакции триазепин-3-тиона **361** с β -галокетонами **362a,b**.

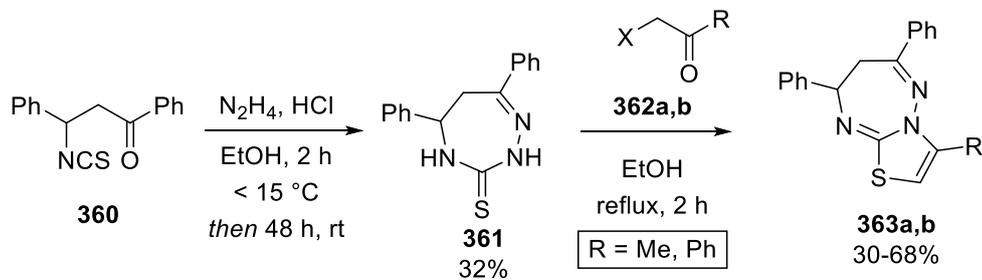


Схема 132

Отдельно стоит упомянуть, что в литературе описана также one-pot процедура, позволяющая получить триазепинтион напрямую из непредельного карбонильного соединения. Так, в статье [141] показано, что арилиденкетоны **364a-e** под действием дитиоцианата гидразиндиния способны давать соответствующие триазепинтионы **365a-e** (Схема 133).

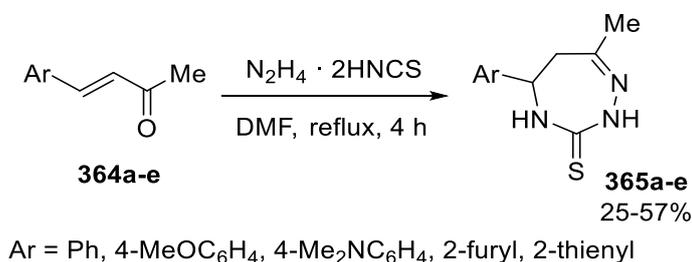


Схема 133

Интересно, что аналогичное превращение с участием окиси мезитила не приводило к образованию соответствующего продукта.

2.5.4. Реакция (тио)семикарбазидов с α, β -ненасыщенными карбонильными соединениями

В работе [142] описана реакция 4-замещённых (тио)семикарбазидов с дибензоилацетиленом (DMAD). При кипячении в ДМФА реакция полностью протекала в течение 1-2 дней с выходами продуктов 72-82% (Схема 134). Микроволновое облучение реакционной смеси позволило значительно сократить время превращения, а также несколько повысить выход. В рамках данного исследования также продемонстрировано, что реакция может также протекать с DMAD.

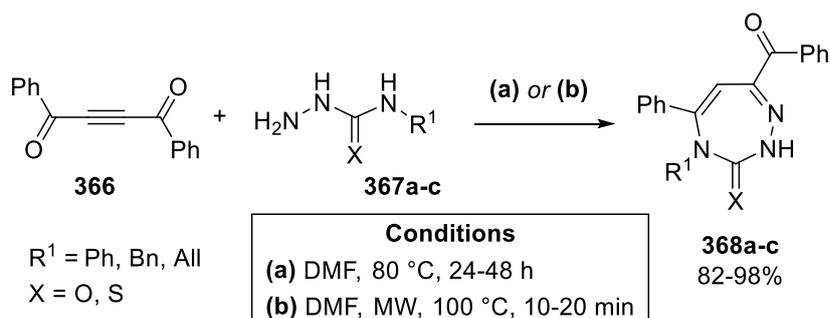


Схема 134

В другой работе [143] описана реакция этил (*E*)-2-циано-3-фенилакрилата **369** с тиосемикарбазидом **370** в присутствии основания при кипячении в спирте (Схема 135). Образующийся продукт **371** без выделения подвергали декарбоксилированию в мягких условиях, с высоким выходом получая 7-аминотриазепинтион **372**.

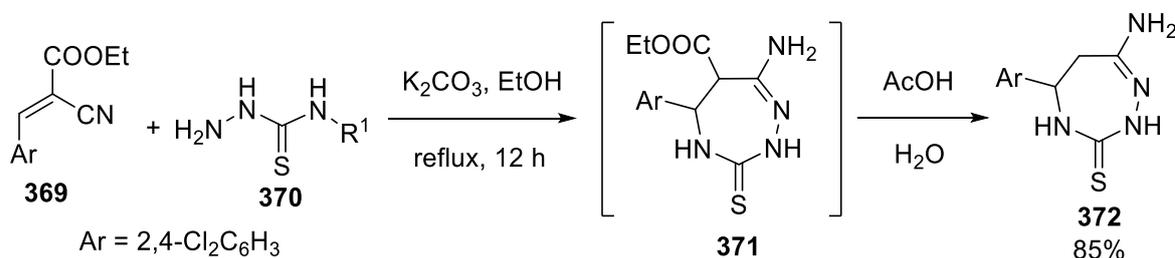


Схема 135

В работе [144] описано взаимодействие (тио)семикарбазида с непредельным кетоном **373** (Схема 136). Авторы полагают, что в ходе кислотного катализируемого превращения образуются конденсированные 7-членные гетероциклы **374a,b**.

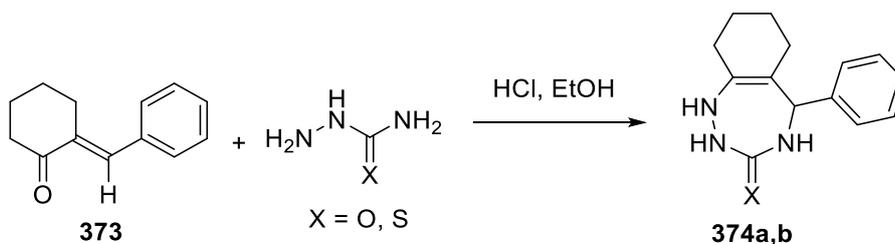


Схема 136

Следует отметить, что число работ, описывающих реакции с участием (тио)семикарбазидов и непредельных карбонильных соединений, в ходе которых образуются триазепины, довольно невелико. Обычно, циклическими продуктами реакций в случае использования 2-незамещённых (тио)семикарбазидов являются производные дигидропиразолов [145–147].

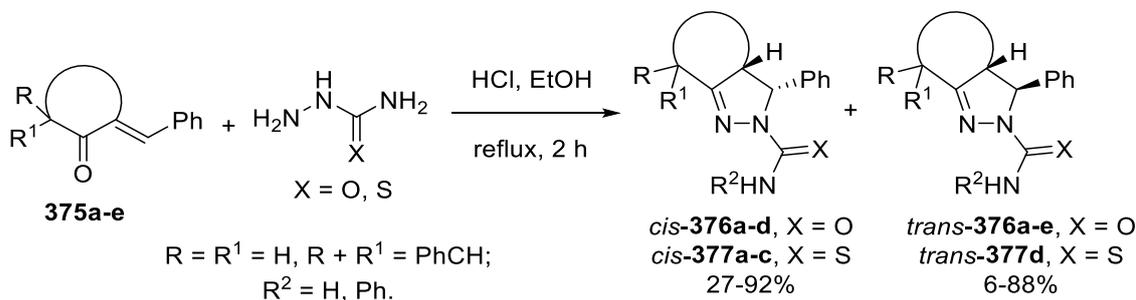


Схема 137

Так, например, в работе венгерских учёных [145], опубликованной в 1985 году, была детально изучена реакция с участием (тио)семикарбазидов и 1-бензилиденциклоалканонов (Схема 137). В реакции с гидрохлоридом семикарбазида образовывалась смесь *цис*- и *транс*-диастереомеров дигидропиразолов **376a-c**, а соединение **376e** было выделено только в виде

транс-изомера. В то же время реакция с тиосемикарбазидом приводила, как правило, только к продуктам с *цис*-конфигурацией. Структура полученных соединений была в том числе подтверждена методом рентгеноструктурного анализа.

2.5.5. Реакция γ -гидразинозамещённых аминов с синтетическими эквивалентами фосгена

Реакция CDI с γ -гидразинозамещённым амином нашла применение в синтезе триазепанов, являющихся потенциальными ингибиторами ВИЧ-протеазы [148]. Стадия циклизации проводилась с SEM-защищенным диамином **378**, который в мягких условиях реагировал с CDI с образованием триазепама **379**, который подвергался дальнейшим модификациям с целью получения ряда соединений **380** (Схема 138).

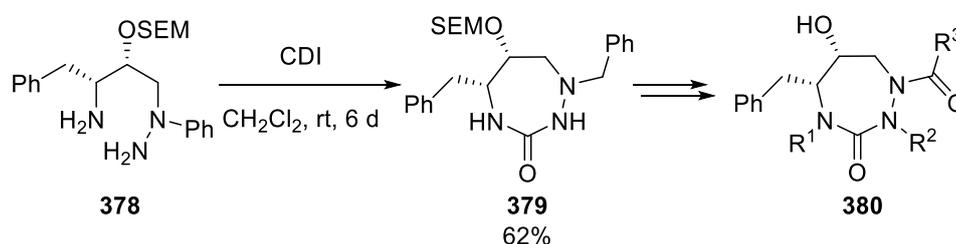
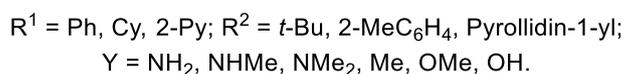
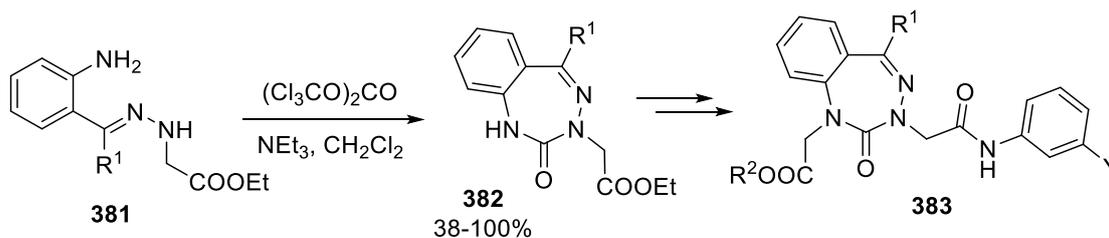


Схема 138

Для конечных соединений **380** были проведены биологические испытания, включавшие оценку ингибирующей активности в отношении протеазы ВИЧ-1. Также была проведена оценка активности в отношении штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Некоторые из выбранных соединений демонстрировали 15-кратный прирост активности по сравнению с лопинавиром (*Lopinavir*), применяемым в медицинской практике.

Успех в синтезе биологически активных аналогов бензодиазепинов, антагонистов ССК-рецепторов, был достигнут научной группой Иэна М. Мак Дональда (*Iain M. McDonald*) [149]. Цель работы заключалась в синтезе новых аналогов известных 1,4-бензодиазепинов, которые обладали бы селективным действием в отношении ССК₂-рецепторов. Промежуточные триазепины **382**, полученные действием трифосгена на соединение **381**, подвергались алкилированию по атому азота и дальнейшим модификациям сложноэфирной группы с образованием соединений **383** (Схема 139).



В ходе биологических исследований *ex vivo* было показано, что соединения **383**, подобно 1,4-бензодиазепинам, являются антагонистами ССК₂-рецепторов, при этом обладая с более высокой селективностью по отношению к рецепторам ССК₁.

2.5.6. Восстановление триазепинов и триазепинтионов (Метод G)

Исходя из литературных данных, приведённых выше, можно отметить, что 1,2,4-триазепан-3-оны/тионы являются значительно менее доступными по сравнению с их ненасыщенными аналогами. В продолжении направления по исследованию семичленных гетероциклов нашей научной группой был разработан метод синтеза этих насыщенных структур на основе хорошо известных реакций восстановления. Так, в работе [150] тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-оны и их тиоксоаналоги **384a-k** под действием NaBH₃CN в слабощелочной среде с высокими выходами давали соответствующие продукты восстановления **385a-k** (Схема 140). Реакция протекала с высокой стереоселективностью, которая, впрочем, зависела от строения субстрата: для некоторых соединений показатель *de* достигал 98%.

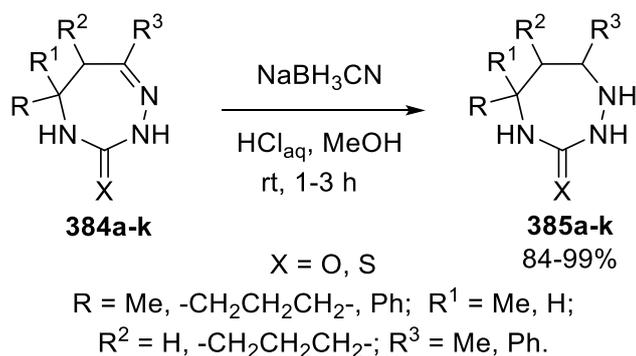


Схема 140

В рамках исследований также был разработан подход к синтезу 1-алкилзамещённых триазепан-3-онов/тионов **387a-n**, основанный на восстановительном аминировании. Реакцию триазепинов **384** с карбоновыми кислотами проводили в ТГФ в присутствии избытка NaBH₄ (Схема 141).

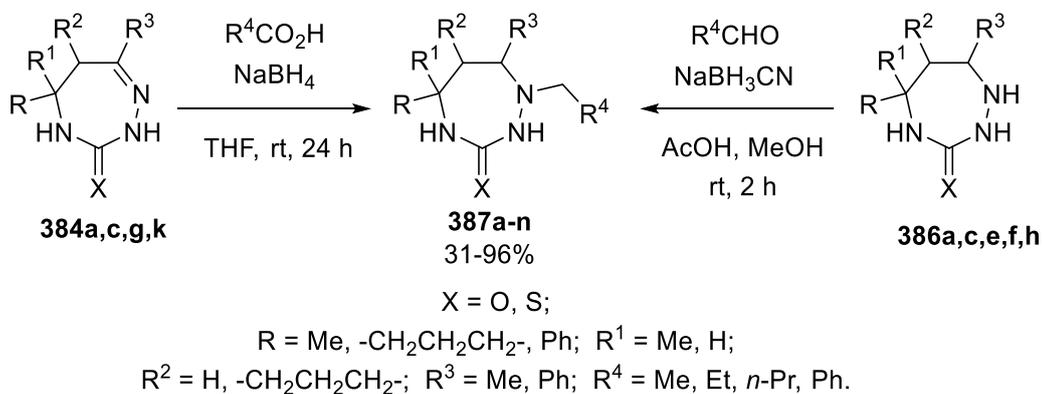


Схема 141

Предложен и альтернативный подход, основанный на взаимодействии триазепанов и триазепантионов **386** с альдегидами. Реакцию проводили в присутствии уксусной кислоты. Восстановление протекало с высокими *de* (до 99%) вне зависимости от выбранной методики.

2.6. Соединения с размером цикла восемь и более атомов

Полиазациклические каркасы, состоящие из восьми и более атомов, в том числе, включающие (тио)семикарбазидный фрагмент, на данный момент остаются малоизученными. В ходе исследований в области синтеза этих структур наибольших успехов удалось достичь в синтезе симметричных макроциклов. Так, на данный момент описаны представители, размер цикла которых составляет восемь и более атомов, причем подавляющая часть представлена бис-(тио)семикарбазонами и родственными соединениями. Наряду с этим известны структуры, в которых помимо семикарбазидного и тиосемикарбазидного фрагмента входят и другие гетероатомные фрагменты [151–154].

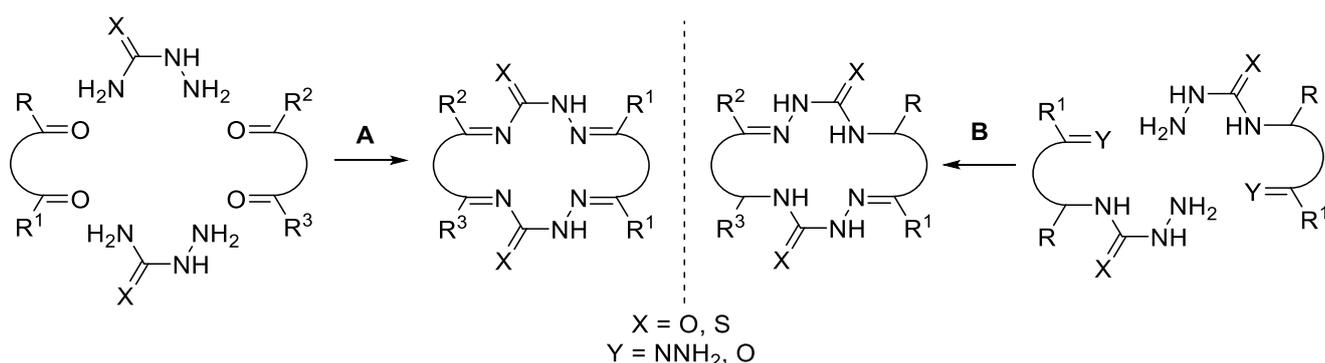


Схема 142

Методы синтеза макроциклических (тио)семикарбазидов, описанные в литературе, позволяют получить структуры с ориентацией типа «голова» к «хвосту» и «голова» к «голове». В силу уникальности и малой распространённости макроциклических каркасов подходы к их синтезу довольно сильно зависят от особенности конкретного соединения, и поэтому не всегда

поддаются обобщению. На *Схеме 142* представлены два наиболее распространённых подхода к построению этих гетероциклических структур.

Метод **A** включает реакцию дикарбонильных соединений с семикарбазидами и тиосемикарбазидами. В этом случае построение макроциклической структуры типа «голова» к «голове» происходит за одну стадию. Подход **B** основан на поэтапной сборке двух частей макроциклического каркаса с последующей циклизацией и применяется для синтеза структур типа «голова» к «хвосту».

2.6.1. Синтез с участием дикарбонильных соединений

Известные методы синтеза макроциклических соединений, основанные на сборке с участием четырёх молекул, включают реакции семикарбазидов с 1,2- и 1,3-дикарбонильными соединениями (*Схема 143*, метод **A**). Более редкими представляются реакции с использованием субстратов, в которых карбонильные группы разделены двумя и более атомами углерода (метод **B**).

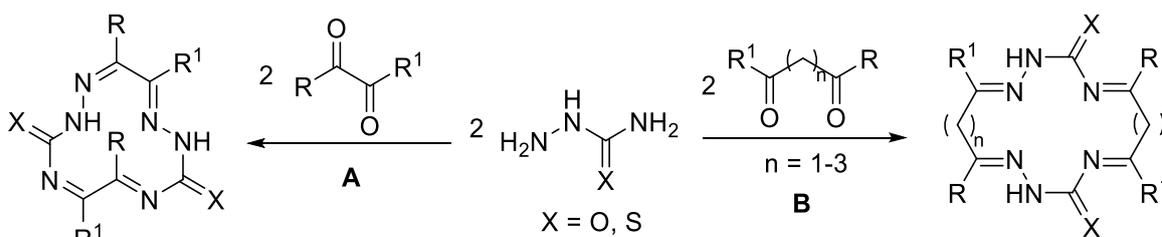


Схема 143

Исследователями из Индии описан метод синтеза 12-членных бис-семикарбазонов и их тиоксоаналогов [155]. В статье сообщается о реакции 2,3-пентандиона **388a** с семикарбазидом и тиосемикарбазидом (*Схема 144*).

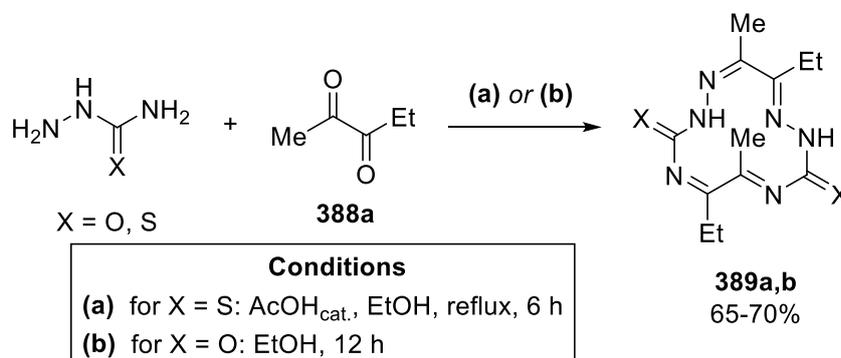


Схема 144

В ходе биологических испытаний полученные соединения **389a,b** и их комплексы с Co(II) продемонстрировали ингибирующее действие в отношении ряда болезнетворных бактерий и грибов. В другой работе авторы продемонстрировали, что полученные бис-семикарбазоны

способны образовывать комплексные соединения с другими ионами металлов, такими как Cr(III), Mn(II) и Ni(II) [156].

В работе [157] сообщается о реакции с участием схожих субстратов. Так, кипячение тиосемикарбазида с diketонами **389a-d** в этиловом спирте приводило к образованию триазинтионов **390a-d** (Схема 145). При обработке последних солями Cr(III) или Cu(II) были получены продукты, которым авторы приписали структуру 12-членных гексаазамакроциклов **391a-d**.

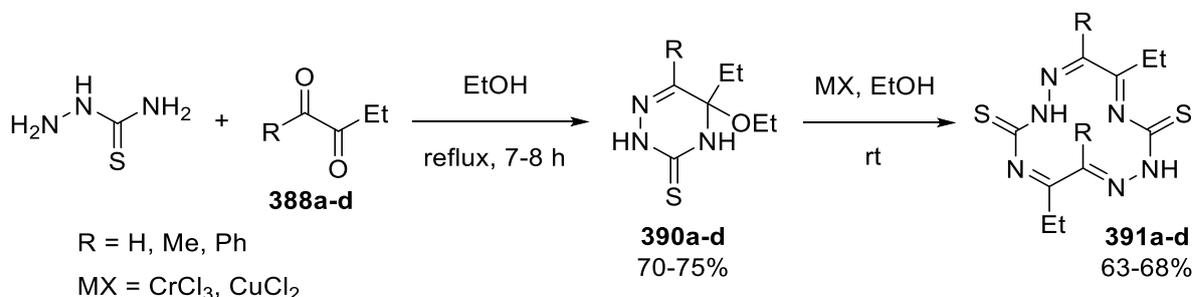


Схема 145

В другой работе сообщается о способности гексаазамакроциклов **391a,b** (a R = R¹ = Me; b R = Me, R¹ = Et) образовывать комплексы с металлами, Sn(II) и Pb(II) [158]. Структура полученных соединений была доказана методами порошковой рентгеновской дифракции и спектроскопией ЯМР на ядрах ¹H, ¹¹⁹Sn и ²⁰⁷Pb. Кроме того, была проведена оценка противомикробных и фунгицидных характеристик полученных комплексов.

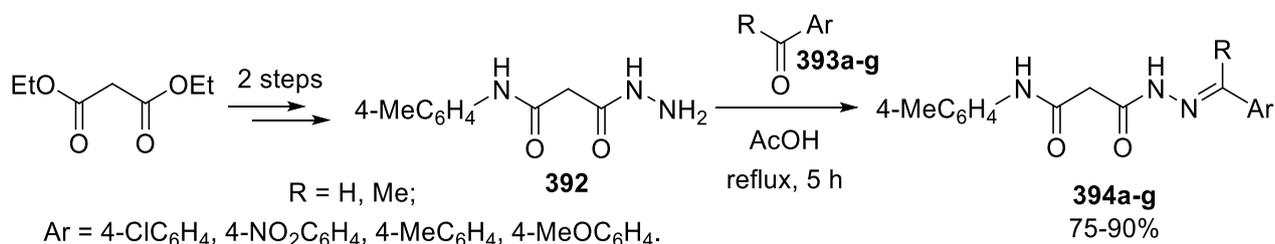


Схема 146

В ряде работ описан синтез 14-членных бис-тиосемикарбазонов, основанный на аналогичной реакции с участием тиосемикарбазидов и 1,3-дикарбонильных соединений [159–162]. В статье [162] ациклическими предшественниками макроциклических соединений служили соединения **394a-g**. Те, в свою очередь, были получены путём конденсации гидразида **392** с карбонильными соединениями **393a-g** при кипячении в уксусной кислоте (Схема 146).

Конечные макроциклы **395a-g**, выделенные в виде комплексов с Cu(II), получали при кипячении соединений **394a-g** в этаноле в присутствии хлорида меди (II) (Схема 147). Вывод о структуре полученных соединений был сделан на основе данных масс-спектрометрии, ИК-, ¹H-

и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии. В ходе дальнейших исследований была проведена оценка цитотоксичности, а также антибактериальных и антиоксидантных свойств.

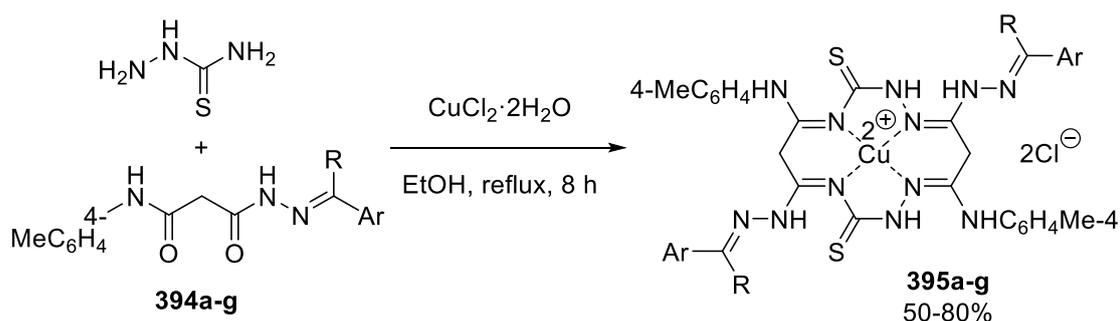


Схема 147

В работе [163] описана практически не представленная в литературе реакция с участием субстрата, в котором электрофильные центры разделены двумя атомами углерода. В целом, статья посвящена исследованию реакции *o*-фталевого альдегида **396** с различными нуклеофилами, содержащими две аминогруппы, в том числе, семикарбазида. Опираясь на данные ИК-, масс-, а также ^1H - и ^{13}C -спектров, авторы полагают, что в ходе реакции в присутствии слабого основания образуется 16-членный бис-семикарбазон **397** (Схема 148).

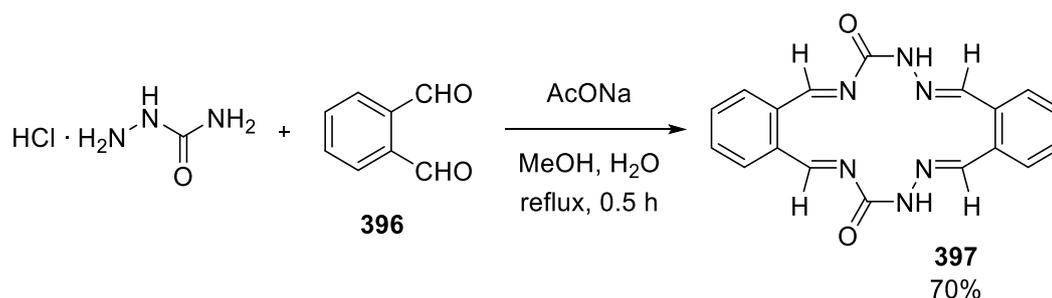


Схема 148

В рамках работы также была продемонстрировано, что макроцикл **397** способен хелатировать некоторые ионы металлов платиновой группы: Ru(II), Pt(II), и Pd(II) (Схема 149). В ходе дальнейших исследований была проведена оценка каталитических свойств комплексов **398a-l**, а также получены профили антибактериальной активности.

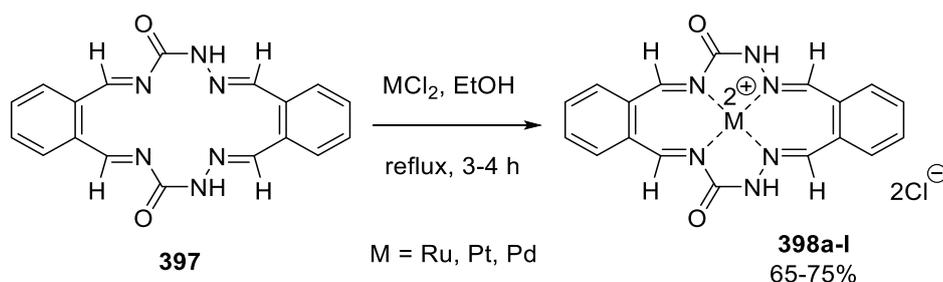


Схема 149

В работах [164,165] описана возможность поэтапной сборки 15-членного цикла с различающимися алкильными фрагментами. Исходный ациклический бис-семикарбазон **399** был получен конденсацией глутарового альдегида с семикарбазидом. В ходе последующей реакции **399** с диэтилоксалатом при кипячении в смеси вода-метанол образовывалось макроциклическое соединение **400** (Схема 150).

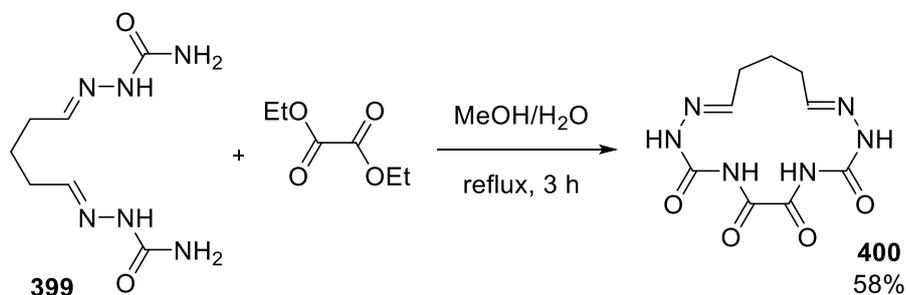


Схема 150

2.6.2. Синтез из производных (тио)семикарбазидов

В рамках работы [166] были исследованы превращения с участием семикарбазона **401**, протекающие при нагревании. При проведении реакции были получены анилин, который конденсировался в ловушке, а также триазепинон **403**, структура которого была подтверждена в том числе методом РСА (Схема 151). Наряду с этим, был выделен ещё один продукт, имеющий идентичный с триазепиноном **403** элементный состав, но отличную от него температуру плавления и значительно меньшую растворимость в хлороформе. Авторы предположили, что неизвестный продукт димеризации **401** представляет собой бис-семикарбазон **402**.

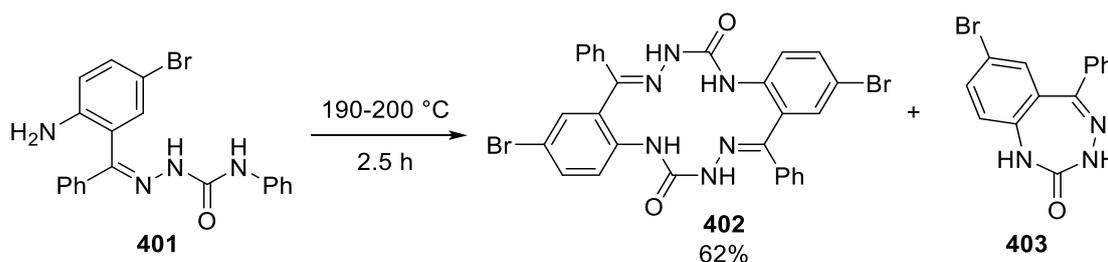


Схема 151

В работах исследователей из Молдовы [167,168] описан синтез 14-членных бис-изотиосемикарбазонов. В статье [167] было показано, что реакция метил-изотиосемикарбазона **404** в присутствии Ni(OAc)₂ приводит к образованию двух различных комплексных соединений (Схема 152). Так, 14-членный продукт **405** был выделен с выходом 38% после фильтрации осадка из реакционной смеси. Ациклический комплекс **406**, в свою очередь, выпадал из маточного раствора, после чего очищался методом колоночной хроматографии.

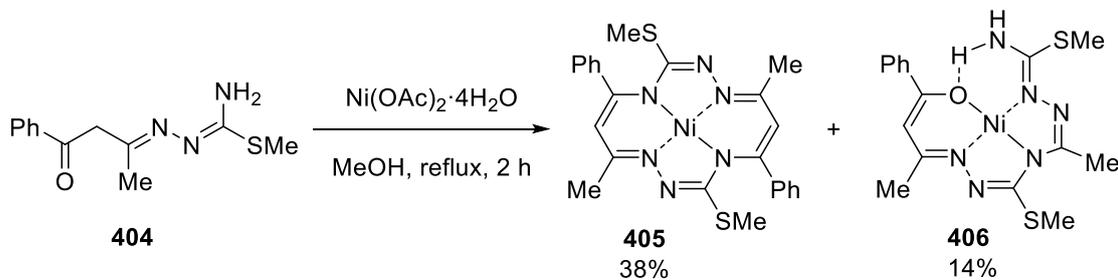


Схема 152

Авторы полагают, что одним из возможных путей образования ациклического комплекса **406** является межмолекулярное нуклеофильное присоединение группы NH_2 по связи $\text{C}=\text{N}$ с последующим отщеплением метилфенилкетона (Схема 153).

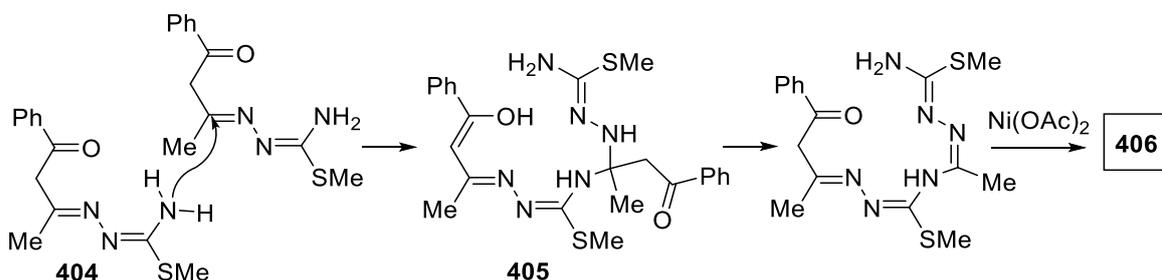


Схема 153

Относительно недавно нашей научной группой был разработан подход к синтезу новых 14-членных бис-семикарбазонов [169–171]. Предшественники макроциклов, гидразоны **411** и **412**, получали реакцией соединений **409**, **410** с избытком гидразина (Схема 154). Сульфоны **407**, **408** синтезировали из этилкарбамата или семикарбазонов ароматических альдегидов.

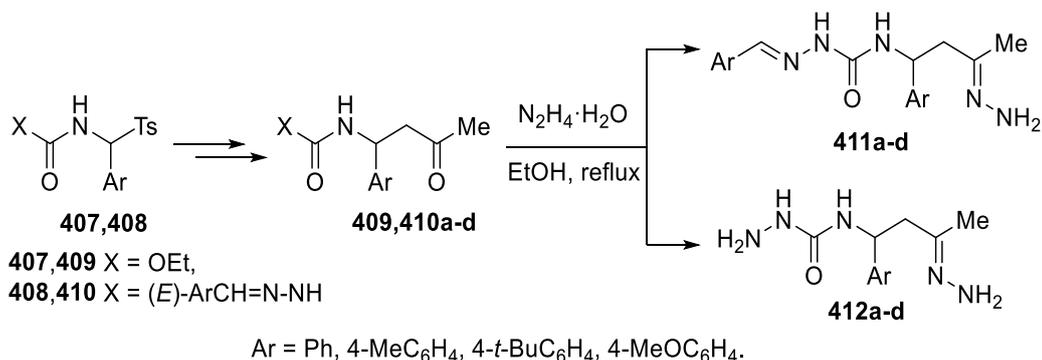


Схема 154

В рамках исследований было изучено влияние условий реакции на выход и соотношение диастереомеров. В работе [171] показано, что гидразоны 4-(3-оксоалкил)семикарбазидов **411a-d** в присутствии кислоты вступают в гетероциклизацию с преимущественным образованием *транс*-изомеров макроциклов **413a-d** (Схема 155).

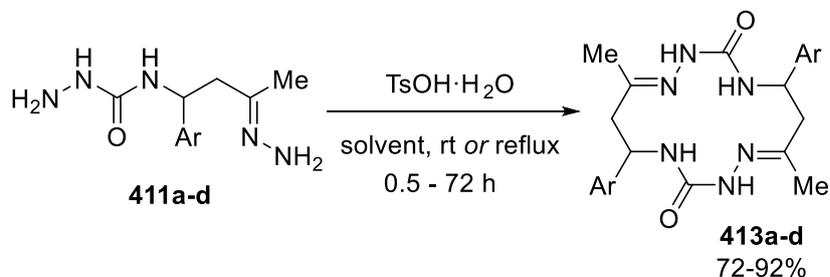


Схема 155

В результате оптимизации условий было обнаружено, что наибольший выход и стереоселективность (*de* до 90%) достигаются при кипячении с небольшим избытком кислоты в MeCN. Проведение реакции при комнатной температуре приводило к заметному выравниванию соотношения диастереомеров при сохранении высокого общего выхода. Использование каталитических количеств TsOH·H₂O приводило к неполному протеканию реакции.

Описанный выше метод синтеза 14-членных циклических бис-семикарбазонов был значительно усовершенствован в последующей работе нашей научной группы [172]. Отдельно стоит упомянуть, что полученные макроциклы были использованы в синтезе ряда комплексных соединений с катионами Co(II), Ni(II), Cu(II) и Pd(II) [173,174]

В рамках одного из направлений исследований нашей лаборатории была изучена макроциклизация с участием тиосемикарбазидов [175]. Исходный 4-изотиоцианатобутан-2-он **414** был получен реакцией аза-Виттига из азидокетона **414** (Схема 156).

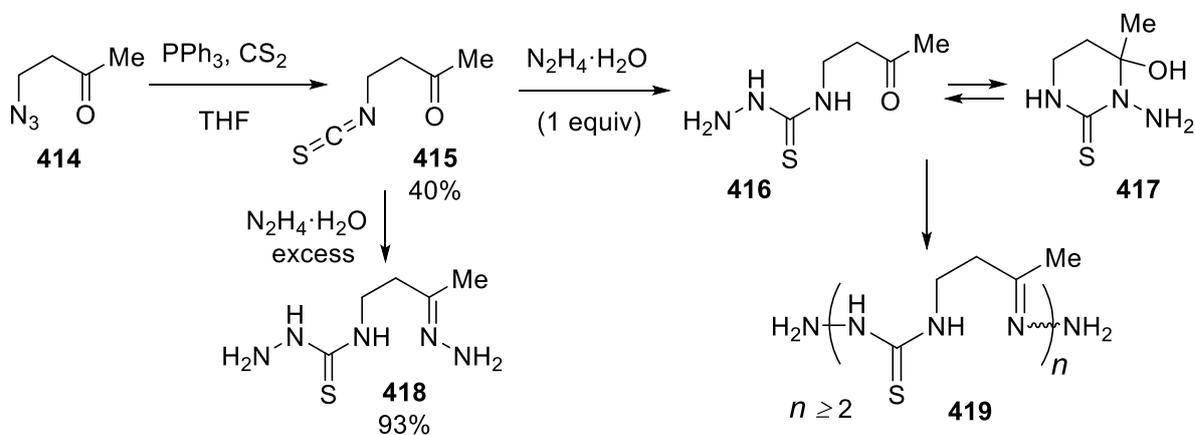


Схема 156

При исследовании циклизации гидразона **418** обнаружено, что в присутствии TsOH наряду с 14-членным бис-тиосемикарбазоном **420** в некоторых условиях образуется также 28-членный макроцикл **421** (Схема 157). Содержание **421** падало при увеличении времени или температуры реакции, избытка кислоты, а также при замене протонного растворителя на апротонный. Оптимальные условия для синтеза **421** включали добавление гидразона **418** к раствору TsOH в EtOH при -14 °С с последующим перемешиванием при температурах от -14 до -5 °С в течение 80

мин, а затем при 0 °С в течение 7 ч. В конечном счёте, были найдены условия для направленного синтеза каждого из двух макроциклов **420** и **421** на основе гидразона **418**.

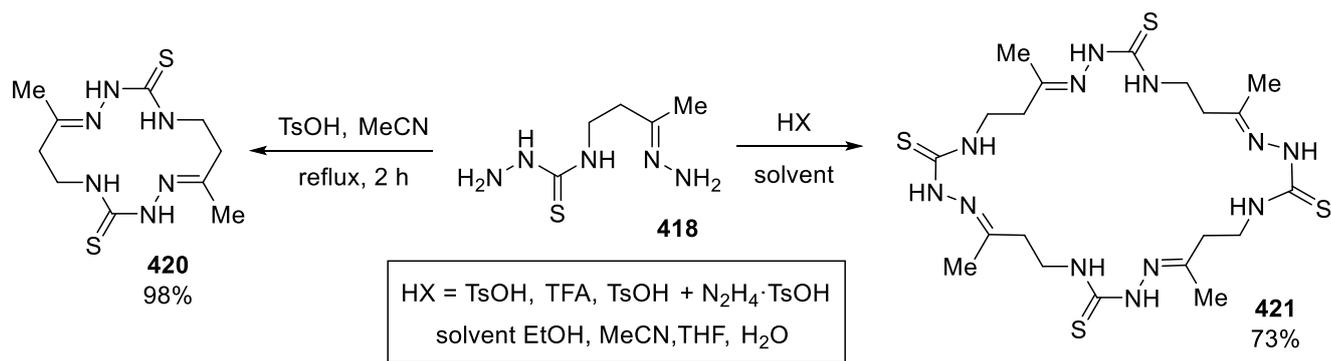


Схема 157

Таким образом, проведённый анализ литературных данных демонстрирует широкое многообразие известных к настоящему моменту циклических (тио)семикарбазидов. Представители этих классов обладают антибактериальной и фунгицидной активностями, используются в качестве антиэметиков и гербицидов [176,177]. Обширные возможности практического применения этих соединений обеспечили поддержание интереса исследователей и дали мощный импульс для развития направлений по разработке методов получения новых циклических (тио)семикарбазидов.

Описанные в литературе подходы к синтезу циклических (тио)семикарбазидов основаны на значительном разнообразии превращений и подходов, включающих как классические реакции нуклеофильного замещения и присоединения, так и нетривиальные многостадийные one-pot превращения, трансформации с участием NHC-реагентов, реакции кросс-сочетания и темплатный синтез. Важно также отметить существование общих методов и субстратов, которые могут успешно применяться для синтеза циклических каркасов различных размеров. Так, особое место занимают реакции с участием соединений, содержащих изоцианатную или изотиоцианатную группу, которые широко применяются для построения многих гетероциклических систем. Исключительный интерес представляют полифункциональные представители этого класса субстратов, в частности, β -изотиоцианатокетоны. Наличие у этих соединений двух активных электрофильных центров позволяет строить на их основе новые, ранее труднодоступные гетероциклические каркасы.

Проведенный нами анализ литературных данных показывает, что наиболее доступными и изученными являются пяти- и шестичленные циклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды, что связано с наличием ряда удобных способов их получения. Однако, синтез некоторых из указанных гетероциклов с определенными заместителями нередко вызывает большие затруднения. Примерами таких соединений могут служить 5-алкилзамещённые 1,2,4-триазолидин-3-оны и их ароматические производные – 2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-оны.

Наиболее просто они могут быть получены с использованием внутримолекулярной циклизации легкодоступных семикарбазонов алифатических альдегидов и кетонов. Однако, до настоящего времени эта циклизация остается практически неисследованной.

В отличие от 5- и 6-членных циклических (тио)семикарбазидов, их семичленные аналоги известны в значительно меньшей степени, которые во многом представлены бензо- и другими конденсированными производными. Что касается (тио)семикарбазид-содержащих циклов большего размера, в том числе макроциклических соединений, то они практически неизвестны. Более того, в некоторых работах по их синтезу образование макроциклических (тио)семикарбазидов только *анонсируется*, а структура полученных соединений подкрепляется лишь ограниченным числом физико-химических методов исследования (*см. литературный обзор*). Таким образом, разработка общих методов синтеза моноциклических (тио)семикарбазидов с размером цикла семь и более атомов представляет собой актуальную задачу, решение которой важно и с точки зрения фундаментальной науки, и с точки зрения возможного практического использования этих полизагетероциклов.

3. Синтез циклических семикарбазидов и тиосемикарбазидов

(Обсуждение результатов)*

Как видно из литературного обзора, семикарбазид- и тиосемикарбазид-содержащие гетероциклы занимают значительное место в химии гетероциклических соединений. Они представлены огромным разнообразием структур, имеющих различное количество кратных связей, различные размеры цикла (от 3 и более), включающих от одного атома до всех четырех атомов (тио)семикарбазидного фрагмента (например, см. Рисунок 1, структуры 1-4). Указанные соединения могут быть объединены одним термином – циклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды.

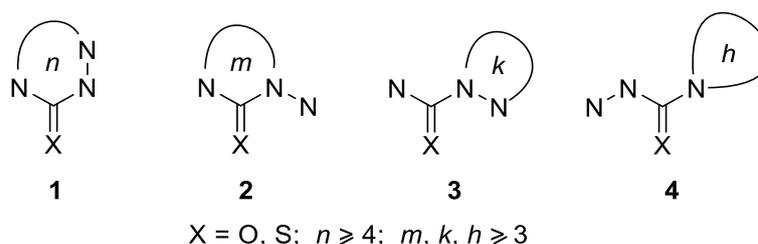


Рисунок 1

Наиболее изученными представителями циклических (тио)семикарбазидов являются пяти- и шестичленные соединения 1 ($n = 5, 6$), в которых фрагмент N-C-N-N полностью включен в гетероциклическое кольцо. В их ряду производные 1,2,4-триазол-3-она(тиона) 5 занимают особое место. Прежде всего, это обусловлено разносторонними практически полезными свойствами этих соединений. Кроме того, методы синтеза этих гетероциклов достаточно хорошо разработаны, и многие их представители могут быть легко получены из простых ациклических соединений. В то же время, некоторые простые пути синтеза триазол-3-онов(тионов) 5 практически не описаны в литературе. В частности, эти гетероциклы могут быть синтезированы циклизацией легкодоступных семикарбазонов и тиосемикарбазонов альдегидов 6 с последующей ароматизацией образовавшихся 1,2,4-триазолидин-3-онов(тионов) 7 (Схема 1).

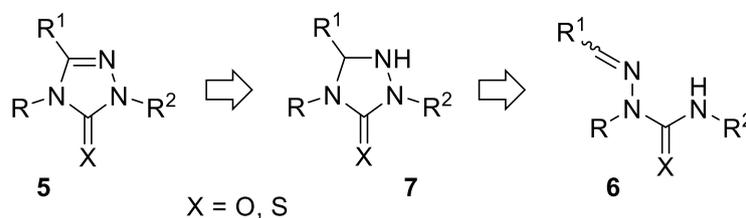


Схема 1

Очевидно, что ключевой реакцией является первая стадия этого синтеза, включающая внутримолекулярную циклизацию (тио)семикарбазонов. Это превращение, которое описывает

* В этом разделе используется независимая нумерация схем, таблиц и соединений

кольчато-цепную изомерию (тио)семикарбазонов, практически не отражено в литературе. Так, имеется лишь одно сообщение об изучении кольчато-цепной изомерии семикарбазонов ароматических альдегидов методом ^1H ЯМР спектроскопии [32]. Авторы показали, что 36 исследованных соединений в растворе $\text{DMSO-}d_6$ существуют только в виде ациклических семикарбазонов. Эта форма также является единственной в растворе CF_3COOD , за исключением четырех соединений ряда 2,4-диметилзамещённых семикарбазонов, которые претерпевали лишь частичную циклизацию. Следует отметить, что все эксперименты проводились в ампулах ЯМР без выделения продуктов. Имеются также единичные сообщения об одnoreакторном синтезе 1,2,4-триазаолидин-3-онов реакцией некоторых ароматических альдегидов с семикарбазидом в присутствии сложных катализаторов [178–180]. Авторами этих работ предполагается, что синтезы протекают через промежуточное образование семикарбазонов с последующей их циклизацией. Однако анализ представленных спектров полученных продуктов показал, что по крайней мере в двух исследованиях этими продуктами были соответствующие семикарбазоны, а не 1,2,4-триазаолидин-3-оны. Следует отметить, что впоследствии одна из этих статей была отозвана авторами. Таким образом, изучение взаимопревращения семикарбазон \rightleftharpoons 1,2,4-триазаолидин-3-он остается актуальной задачей для синтетической и теоретической химии.

На основании вышесказанного нами сформулирована первая задача настоящей диссертационной работы, а именно синтез 2-незамещённых и 2-алкилзамещённых семикарбазонов альдегидов и кетонов, изучение их превращения в соответствующие 1,2,4-триазаолидин-3-оны, разработка метода ароматизации 5-монозамещённых представителей последних в 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-оны (Схема 2).

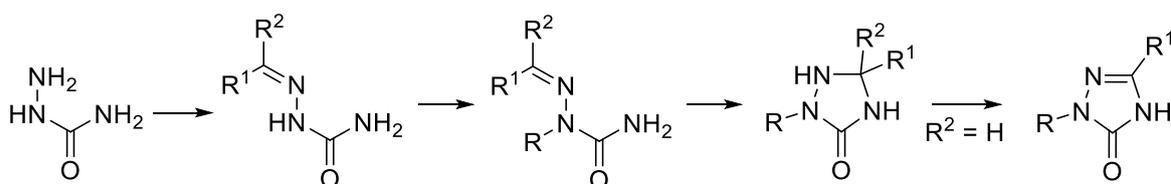


Схема 2

В отличие пяти- и шестичленных соединений (Рисунок 1) циклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды с размером цикла 7 и более атомов ($n \geq 7$) до настоящего времени остаются либо неизученными, либо малоизученными. Ранее нашей научной группой были разработаны общие подходы к синтезу некоторых представителей этих соединений, включающие циклизацию гидразонов 4-(γ -оксоалкил)семикарбазидов и 4-(γ -оксоалкил)семикарбазонов, а также 4-(γ -оксоалкил)тиосемикарбазидов и их гидразонов. При этом, в зависимости от структуры исходного соединения и условий реакции, направленно образуются циклические (тио)семикарбазоны с различным размером цикла. В частности, показано, что при циклизации тиосемикарбазидов **8** получаются 7-членные циклические тиосемикарбазоны **9** [170–171], а при циклизации гидразона

10 образуется либо 14-членный циклический бис-тиосемикарбазон **11** либо 28-членный циклический тетракис-тиосемикарбазон **12** [174] (Схема 3).

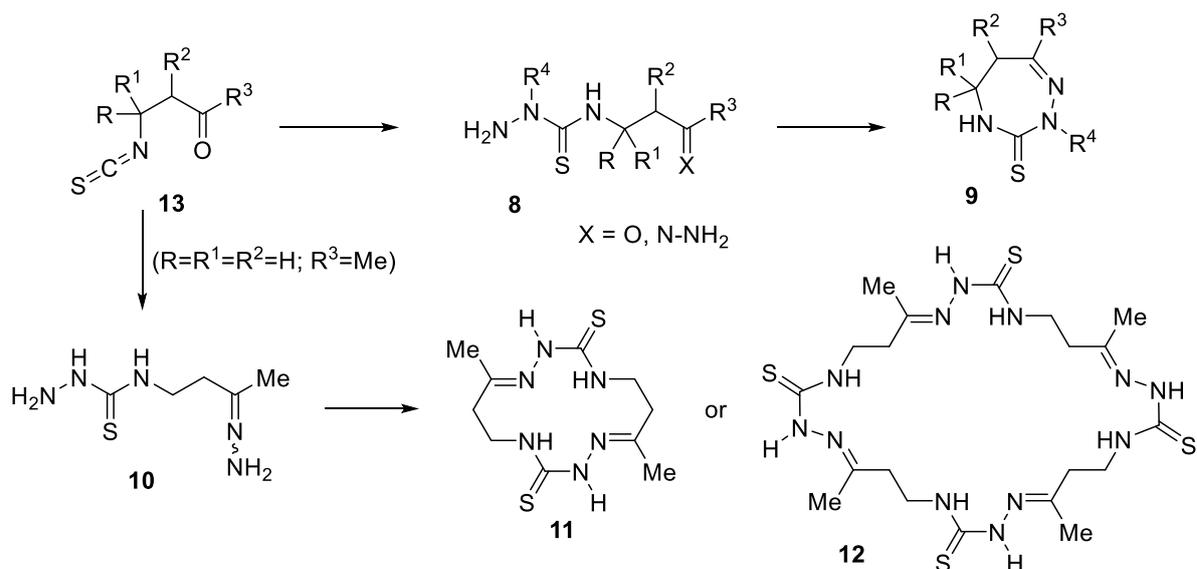


Схема 3

Исходные соединения **8** и **10** были синтезированы из β-изоцианатокетонов **13**, которые получают в 1-2 стадии из соответствующих α,β-непредельных кетонов. В развитие этих работ представлялось целесообразным осуществить синтез оригинальных β-изоцианатокетонов присоединением тиоциановой кислоты к α,β-непредельным кетонам, включая α-функционально замещённые, далее реакцией с гидразинами из полученных β-изоцианатокетонов получить новые 4-(γ-оксоалкил)тиосемикарбазиды и их гидразоны, систематически изучить циклизацию этих соединений в разнообразные гетероциклические тиосемикарбазиды. В качестве исходных α,β-непредельных кетонов нами были выбраны бензальацетон и его аналоги, а также продукты конденсации Кнёвенагеля ароматических альдегидов с фенилтиоацетоном, ацетилацетоном, тозилацетоном и ацетоуксусным эфиром (Схема 4).

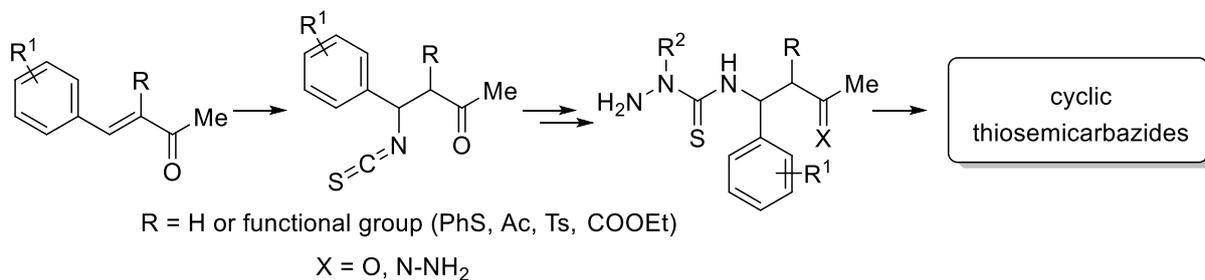


Схема 4

Помимо разработки подходов к синтезу циклических семикарбазидов и тиосемикарбазидов, а также их ациклических предшественников, в настоящей работе нами также ставились следующие задачи:

1. Провести ряд модификаций полученных гетероциклов, в частности, изучить реакции алкилирования и восстановления полиазамакrocиcклов, получить их комплексные соединения с катионами металлов.
2. Изучить механизмы ряда принципиальных реакций, в том числе с использованием квантово-химических расчетов.
3. Изучить стерео- и региохимические особенности протекающих реакций, установить структуры полученных соединений, в том числе с использованием 2D ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

3.1. Синтез пятичленных циклических семикарбазидов на основе семикарбазонов

3.1.1. Синтез исходных соединений – семикарбазонов альдегидов и кетонов

Исходные семикарбазоны **14a-g** получали конденсацией гидрохлорида семикарбазида с альдегидами в присутствии ацетата натрия в воде или водно-спиртовой смеси (Схема 5). Соединение **14c** ($R^2 = \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4})\text{CH}_2\text{Ac}$) было получено из соответствующего семикарбазона согласно известной методике [170]. Методом ^1H ЯМР спектроскопии было установлено, что соединения **14e,f** ($R = \text{Et}, \text{Pr}$) образуются в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношениях 85:15 и 75:25, соответственно, в то время как прочие исходные соединения получают в виде одного (*E*)-изомера.

Очевидно, что алкилирование семикарбазонов по низконуклеофильному атому N2 должно протекать только через образование соответствующего сопряженного основания. Методики, описанные в литературе, включали использование различных сочетаний основания и растворителя, например, MeONa/DMF [181,182], Et₄NOH/THF [183–185], NaOH/EtOH-H₂O [186], *t*-BuOK/THF [187–190], NaN/DMF [191], K₂CO₃/DMF [192–194], Cs₂CO₃/MeCN [195], некоторые из которых были опробованы в рамках настоящей работы (Таблица 1). На начальном этапе исследования в качестве исходных соединений использовались семикарбазоны ароматических альдегидов **14a-c**.

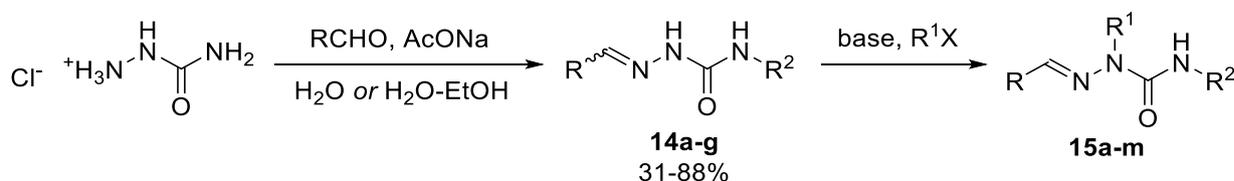


Схема 5

Согласно данным ЯМР спектроскопии, обработка (*E*)-**14a** бутилбромидом в присутствии K₂CO₃ в описанных условиях [194] (DMF, кт, 12 ч) не приводит к образованию *N*-бутилпроизводного **15a** (Таблица 1, строка 1). Желаемое превращение не протекало и при 93

увеличении времени реакции до 15 ч и 23 ч, в то время как в приведённой выше работе сообщалось, что соединение **15a** было выделено с выходом 60%.

Таблица 1. Синтез 2-алкилсемикарбазонов **15a-m** из **14b-g^a** в присутствии оснований.

№ п/п	14	R	R ¹ X	Осно- вание	Условия реакции	Продукт	Выход, ^b %
1	(<i>E</i>)- 14a	4-MeOC ₆ H ₄	BuBr	K ₂ CO ₃	DMF, кт, 12 ч	15a	0
2	(<i>E</i>)- 14b	4-MeC ₆ H ₄	MeI	K ₂ CO ₃	DMF, кт, 17 ч	15b	0
3	(<i>E</i>)- 14b	4-MeC ₆ H ₄	MeI	NaH	MeCN, кт, 5.3 ч	15b	95
4	(<i>E</i>)- 14c	4-MeC ₆ H ₄	MeI	K ₂ CO ₃	DMF, кт, 120 ч	15c	- ^c
5	(<i>E</i>)- 14c	4-MeC ₆ H ₄	MeI	DBU	DMF, кт, 24 ч	15c	- ^d
6	(<i>E</i>)- 14c	4-MeC ₆ H ₄	MeI	NaH	MeCN, кт, 2 ч	15c	97
7	(<i>E</i>)- 14d	Ph	MeI	NaH	MeCN, кт, 1.5 ч	15d	72
8	(<i>E</i>)- 14d	Ph	EtI	NaH	MeCN, кт, 26 ч	15e	90
9	(<i>E</i>)- 14d	Ph	BuI	NaH	MeCN, кипячение, 26 ч	15f	88
10	(<i>E</i>)- 14d	Ph	PhCH ₂ Br	NaH	MeCN, кт, 19 ч	15g	96
11	14e^e	Et	PhCH ₂ Br	NaH	MeCN, кт, 72 ч	15h	70
12	14f^f	Pr	PhCH ₂ Cl	NaH	MeCN, кипячение, 4 ч	15i	70
13	14f^f	Pr	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂ Cl	NaH	MeCN, кипячение, 4 ч	15j	66
14	(<i>E</i>)- 14g	<i>i</i> -Pr	PhCH ₂ Cl	NaH	MeCN, кипячение, 4 ч	15k	72
15	(<i>E</i>)- 14g	<i>i</i> -Pr	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂ Cl	NaH	MeCN, кипячение, 4 ч	15l	78
16	(<i>E</i>)- 14g	<i>i</i> -Pr	BuBr	NaH	MeCN, кипячение, 4 ч	15m	97 ^g

^a R² = CH(C₆H₄Me-4)CH₂Ac в случае (*E*)-**14c** и **15c**, R² = H для остальных соединений. ^b Выход технического продукта, не содержащего исходный семикарбазон по данным ЯМР; ^c (*E*)-**14c**/**15c** = 50:50. ^d (*E*)-**14c**/**15c** = 86:14. ^e (*E*)-**14e**/**(Z)**-**14e** = 86:14. ^f (*E*)-**14f**/**(Z)**-**14f** = 74:26. ^g Низкокристаллический продукт **15m** был выделен путём упаривания реакционной массы.

Затем в аналогичных условиях (K₂CO₃/DMF, кт, 17 ч) субстрат (*E*)-**14b** был введён в реакцию с метилиодидом, более активным алкилирующим реагентом. Согласно ЯМР спектру, желаемый *N*-метилированный продукт **15b** не образовывался и в этом случае (Таблица 1, строка 2). Таким образом был сделан вывод о том, что *N*2-алкилирование с участием субстрата **14a** не протекает под действием K₂CO₃ в условиях, описанных в статье [194].

Мы предположили, что использование K₂CO₃ не позволяет достичь достаточных концентраций соответствующего сопряженного основания в виду недостаточно высокой

основности, которую данные реагенты проявляет в DMF. Важно заметить, что природа и свойства субстрата, в частности, его растворимость, оказывают определённое влияние на протекание реакции алкилирования.

Так, было обнаружено, что 4-замещённый семикарбазон (*E*)-**14c** [170], обладающий большей, по сравнению с (*E*)-**14a,b**, растворимостью, в аналогичных условиях (K₂CO₃, DMF, кт) вступает в реакцию с MeI при комнатной температуре, давая желаемый продукт **15c**. Согласно данным ЯМР спектроскопии, реакция протекала довольно медленно. Так, степень превращения (*E*)-**14c** в **15c** через 22 ч составила 39%, а через 5 дней – 50% (*строка 4*). Скорость реакции (*E*)-**14c** с MeI в присутствии DBU (DMF, кт, 24 ч) также оказалось низкой. Соотношение **14c/15c**, наблюдаемое в ЯМР спектре через 24 часа, составило 86:14 (*строка 5*). В MeOH в присутствии MeONa реакция на протекала вовсе.

Мы обнаружили, что для полного и селективного депротонирования семикарбазонов наиболее оптимальным представляется использование NaN в сухом MeCN. Обработка (*E*)-**14c** NaN (1.1 экв.) в MeCN при комнатной температуре приводила к образованию соответствующего сопряженного основания, при взаимодействии которого с избытком MeI (MeCN, кт, 2 ч) с выходом 97% было выделено 2-метилпроизводное **15c** (*строка 6*). Аналогичным образом из (*E*)-**14b** с выходом 95% был получен 2-метилсемикарбазон 4-метилбензальдегида **15b**. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 5.3 ч (*строка 3*). Реакцией (*E*)-**14d** с MeI, EtI, BuI или PhCH₂Br были получены соответствующие алкилпроизводные **15d-g** (*строки 7-10*), выходы составили 72-96%. Согласно данным спектров ¹H ЯМР, семикарбазоны **15b-g** были получены в виде единственного стереоизомера с (*E*)-конфигурацией.

Используя аналогичные методики, мы получили 2-бензил-**15h,i,k** и 2-(4-метоксибензил)-замещённые семикарбазоны алифатических альдегидов **15j,l** (*строки 11-15*), а также 2-бутилсемикарбазон изомасляного альдегида **15m** (*строка 16*). Интересно, что соединения **15h-l** были выделены исключительно в виде одного изомера, который предположительно имел (*E*)-конфигурацию. В то же время исходные семикарбазоны пропаналя (**14e**) и бутаналя (**14f**) представляли собой смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 86:14 и 74:26, соответственно. Полученные результаты можно было бы объяснить либо *Z/E*-изомеризацией в процессе алкилирования, либо тем фактом, что минорные (*Z*)-изомеры в реакцию не вступали и удалялись при обработке реакционных смесей.

Наиболее предпочтительный механизм *Z/E*-изомеризации семикарбазонов включает инверсию атома азота N1 [196]. Мы оценили энергетический барьер для инверсии в сопряженном основании семикарбазона этанала, используя расчеты DFT B3LYP/6-311++G (d, p). Полученные данные показывают, что энергетический барьер для превращения (*Z*)-изомера в (*E*)-изомер относительно высок и составляет 39.35 ккал/моль (*Схема 6*).

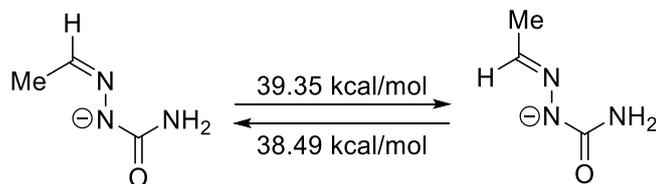


Схема 6

Так как алкилирование смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров семикарбазона **14e** бензилбромидом протекает даже при комнатной температуре с образованием только (*E*)-**15h** с выходом 70% (Таблица 1, строка II), то в этом случае *Z/E*-изомеризацию можно исключить. По-видимому, выделение только (*E*)-изомера **15h** обусловлено тем, что (*Z*)-изомер исходного семикарбазона **14e** не подвергается алкилированию при комнатной температуре, предположительно из-за стерических затруднений. В то же время, *Z/E*-изомеризация может протекать при проведении алкилирования смеси изомеров соединений **14e,f** при нагревании. Действительно, ¹H ЯМР спектр упаренной реакционной массы, полученной при алкилировании смеси (*E*)- и (*Z*)-**14f** (74:26) бензилхлоридом (MeCN, кипячение, 4 ч), показал полное отсутствие исходных соединений и наличие практически чистого семикарбазона **15i**.

В найденных оптимальных условиях была исследована реакция с участием семикарбазона ацетона **16** (Схема 7). Соединения **17a-f** получали обработкой семикарбазона **16** с NaH (1.05–1.15 экв.) в сухом MeCN при комнатной температуре в течение 40-60 мин с последующей реакцией полученного сопряженного основания с избытком соответствующего алкилирующего реагента.

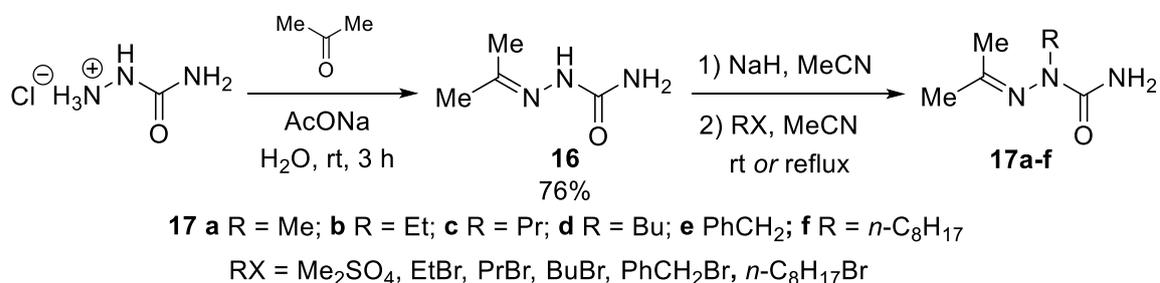


Схема 7

Степень превращения семикарбазона **16** в соединения **17a-f** определяли методом ¹H ЯМР спектроскопии для реакционных смесей, упаренных при пониженном давлении. Полученные соединения ввиду их восприимчивости к влаге воздуха использовали без дополнительной очистки в дальнейших превращениях (*подробнее см. раздел 3.4*).

3.1.2. Синтез 2-алкил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-онов на основе кислотнокатализируемой циклизации 2-алкилсемикарбазонов альдегидов

Известные на данный момент методы синтеза 1,2,4-триазолидин-3-онов и 1,2,4-триазол-3-онов открывают доступ к впечатляющему структурному многообразию этих гетероциклов. Тем

не менее, многие подходы подразумевают использование труднодоступных или токсичных исходных соединений, жестких условий или низкие выходы конечных продуктов, что делает их менее привлекательными. Таким образом, разработка новых простых и удобных методов получения 1,2,4-триаколидин-3-онов и 1,2,4-триазол-3-онов представляет собой актуальную задачу.

Имеющиеся немногочисленные литературные данные* свидетельствуют о возможности превращения 2-алкилсемикарбазонов в их циклические изомеры, триаколидиноны, как в присутствии кислоты, так и в её отсутствии при нагревании. При этом изученные нами статьи не содержали общей препаративной методики синтеза триаколидинов. Значительный интерес представляли и теоретические аспекты этого превращения. Таким образом, в продолжении наших работ, посвящённых синтезу циклических семикарбазонов, мы исследовали циклизацию 2-алкилсемикарбазонов в присутствии кислот.

На начальном этапе работы было изучено превращение с участием 2-бензилсемикарбазона бензальдегида **15g**. Мы предположили, что желаемый процесс будет протекать в сильноокислых средах. Однако перемешивание **15g** с насыщенным раствором HCl в CHCl₃ в течение 12 дней при комнатной температуре, а также проведение реакции в присутствии TfOH (1.10 экв.) в CHCl₃ или MeCN в течение 20 ч при не привели к образованию 1,2,4-триаколидин-3-она **18a** (Схема 8). Желаемый продукт не был выделен и в более жестких условиях, а именно при кипячении семикарбазона **15g** в сухом CHCl₃ в течение 5.5 ч в присутствии избытка TsOH·H₂O (2.92 экв.). Согласно данным ЯМР спектроскопии, после упаривания растворителя и обработки водным раствором NaHCO₃ во всех случаях с выходами 65-91% был выделен только исходный семикарбазон.

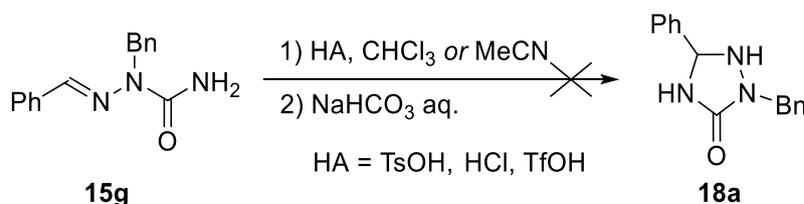


Схема 8

В отличие от семикарбазона ароматического альдегида **15g**, 2-алкилзамещённые семикарбазоны **15h-m** легко претерпевали циклизацию в присутствии сильных кислот Бренстеда, давая ожидаемые производные 1,2,4-триазол-3-она. Первоначально реакцию проводили с участием соединений **15h,i,k** в насыщенном растворе HCl в сухом CHCl₃ (конц. ~0.15 моль/л) при комнатной температуре (Схема 9).

* См. литературный обзор

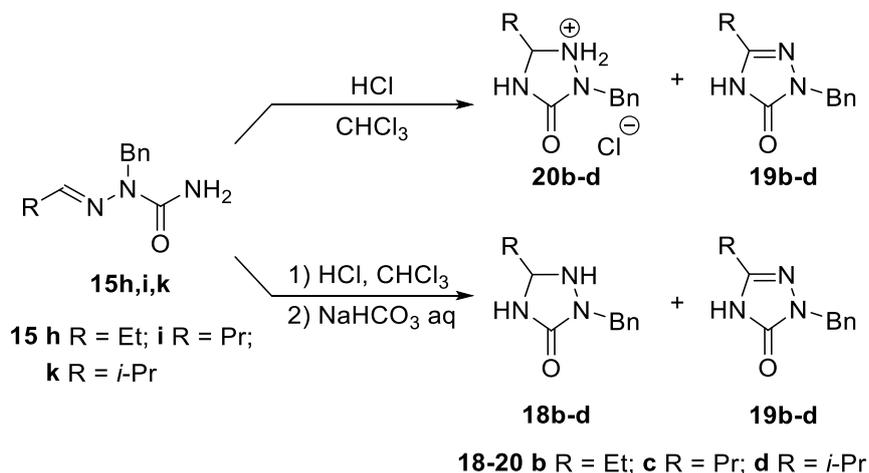


Схема 9

В ходе реакции семикарбазона **15h** с HCl (1.1 экв.) наблюдали образование прозрачного раствора с последующим выпадением белого осадка. Через 43 ч реакционную смесь упаривали досуха, добавляли CHCl_3 , твердое вещество отфильтровывали, промывали CHCl_3 и высушивали. Согласно данным ^1H ЯМР, выделенный продукт представлял собой смесь гидрохлорида 1,2,4-триазолидин-3-она **20b** и дигидро-1,2,4-триазол-3-она **19b** в соотношении 94:6. По всей видимости, соединение **19b** образовалось в результате окислительной ароматизации **20b** под действием кислорода воздуха. Семикарбазоны **15i,k** также претерпевали циклизацию в насыщенном растворе HCl с образованием смеси соответствующих гидрохлоридов триазолидинонов **20c,d** и триазолонов **19c,d** в соотношении 86:14 и 81:19 соответственно.

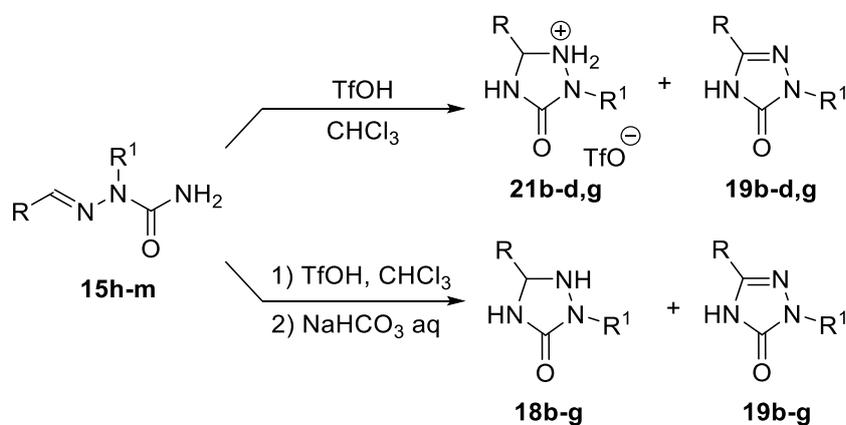
Увеличение времени превращения приводило к увеличению количества **19b-d** в выделенных смесях. Например, в ходе реакции **15h** в аналогичных условиях при комнатной температуре в течение 78 ч образовывалась смесь **20b** и **19b** в соотношении 58:42. Количество триазолонов **19b-d** увеличивалось при хранении выделенных смесей даже в герметичных виалах. Так, смесь **20d**, **19d** и **15k** в соотношении 93:3:4 оставляли при комнатной температуре в закрытом флаконе Эппендорфа на 5 дней. Методом ЯМР спектроскопии зафиксировано образование смеси триазолона **19d** и **15k** в соотношении 96:4, что свидетельствовало о полном окислении триазолидина **20d**. Следует отметить, что во всех случаях триазолоны **19b-d** образовывались в виде свободного основания, а не гидрохлорида.

Выводы о структуре гидрохлоридов **20b-d** были сделаны на основе спектров ^1H ЯМР в $\text{DMSO-}d_6$. Так, сигналы протонов Н-5 в этих соединениях присутствовали в области 4.39–4.67 м.д. и представляли собой триплет, триплет и дублет, соответственно. Протоны метиленового фрагмента в бензильном радикале проявлялись в виде двух дублетов спиновой системы АВ (4.41–4.45 и 4.55–4.57 м.д., $^2J = 15.5$ Гц), что доказывает наличие центра асимметрии в полученных соединениях.

Впоследствии путём нейтрализации гидрохлоридов **20b,d** насыщенным водным раствором NaHCO_3 были получены соответствующие свободные основания. Полученные продукты представляли собой смеси триаколидинов **18b,d** и триазолонов **19b,d**, соответственно. Содержание последних увеличивалось при хранении как в морозильной камере, так и при комнатной температуре.

Наряду с этим, нами была разработана ещё одна методика, которая заключалась в пропускании сухого газообразного HCl через растворы **15i,k** в CHCl_3 в течение 2.5–4 ч. После удаления летучих веществ при пониженном давлении и обработки насыщенным водным раствором NaHCO_3 были получены смеси тиаколидинов **18c,d**, которые также содержали некоторое количество триазолонов **19c,d**.

Предложенные нами методики с использованием HCl имели определённые недостатки. Использование подхода с пропусканием газообразного хлороводорода, а также получение его растворов в сухом CHCl_3 , представлялись не самым оптимальным подходом к созданию сильноокислой среды. Кроме того, существовала необходимость строгого аналитического контроля концентрации приготовленных растворов. Всё это побудило нас к поиску более удобного в обращении реагента. Мы посчитали, что замена хлороводорода на сильную трифликовую кислоту, представляющую собой жидкий и коммерчески доступный реактив, может значительно упростить методику получения целевых соединений. Действительно, в найденных оптимальных условиях соединения **15h,i,k,m** реагировали с TfOH (1.1 экв.) в CHCl_3 при комнатной температуре в течение 20 ч с образованием осадков, которые отфильтровывали, промывали CHCl_3 и высушивали (Схема 10). Продукты реакции были выделены с выходами до 98%. Согласно данным ^1H ЯМР-спектроскопии, полученные соединения представляли собой гидротрифлаты 1,2,4-триаколидин-3-онов **21b-d,g**. Наряду с этим, в спектрах были обнаружены следовые (1.5–4%) количества дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-онов **19b-d,g**.



18-19,21 b R = Et, R¹ = Bn; **c** R = Pr, R¹ = Bn;
d R = *i*-Pr, R¹ = Bn; **e** R = Pr, R¹ = 4-MeOC₆H₄CH₂;
f R = *i*-Pr, R¹ = 4-MeOC₆H₄CH₂; **g** R = *i*-Pr, R¹ = Bu.

Схема 10

Для получения свободных оснований, соединений **18b-g**, исходные семикарбазоны **15h-m** перемешивали с TfOH (1.1 экв.) в CHCl_3 при комнатной температуре в течение 20 ч, после чего реакционные массы нейтрализовывали водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали, получая смеси 1,2,4-триаколидин-3-онов **18b-g** (чистота 95-98%) и триазол-3-онов **19b-g** (2-4%) с общим выходом 91-100%. Наряду с этим, продукты реакции содержали следовые количества исходных соединений **15i,k,l** (1-2%). В аналогичных условиях с выходом 83% был получен 2-бутилзамещённый триаколидин **18g**, содержащий также продукт окисления кислородом воздуха **19g** и исходный семикарбазон **15m** в соотношении 89:10:1, соответственно.

Нами обнаружено, что триаколидин-3-оны **18** и **21** обладают склонностью к окислительной ароматизации с образованием дигидротриазол-3-онов **19**. Подобное поведение наблюдалось в различных условиях как в растворах, так и в твёрдом виде. Например, при хранении смеси **18b** и **19b** (98:2) в закрытом флаконе при температуре $-10\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 3 недель, содержание **19b** увеличивалось до 16%.

В рамках нашего исследования на примере семикарбазона **15k** было изучено влияние количества кислоты на результат циклизации. В частности, реакцию проводили в присутствии 0.5 эквивалентов TfOH в CHCl_3 при комнатной температуре. При времени превращения 20 ч и 48 ч после упаривания реакционных масс были выделены смеси гидротрифлата триаколидинона **21d**, дигидротриазолона **19d** и исходного соединения **15k**, соотношение которых по данным ^1H ЯМР спектроскопии составило 50:13:37 и 53:16:31, соответственно. Исходя из полученных данных очевидно, что для завершения циклизации требуется один и более эквивалентов кислоты. Можно предположить, что кислота влияет как на кинетические, так и на термодинамические составляющие процесса.

Одним из немаловажных деталей настоящего исследования представляется также влияние природы кислоты на протекание реакции. Было установлено, что при замене TfOH на более слабую кислоту, такую как TFA (1 экв.), циклизация семикарбазона **15k** не протекает в аналогичных условиях (CHCl_3 , кт, 20 ч). При кипячении семикарбазона **15i** с пятикратным избытком TFA в CHCl_3 в течение 4 ч и последующей нейтрализацией была выделена смесь **15i**, триаколидинона **18c** и дигидротриазолона **19c** в соотношении 76:20:4, соответственно.

Нами также исследована возможность применения кислот Льюиса. Реакцию соединений **15h,k** проводили с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.5 экв.) в хлористом метиле при комнатной температуре в течение 110 ч. Анализ спектра реакционной смеси показал, что в случае превращения с участием **15h** ($\text{R} = \text{Et}$, $\text{R}^1 = \text{Bn}$) была выделена смесь исходного соединения и триазолона **19c**, содержание которого составило 4%. В случае семикарбазона **15k** ($\text{R} = i\text{-Pr}$, $\text{R}^1 = \text{Bn}$) реакция не протекала вовсе.

Структура полученных соединений **18b-g** и **21b-d,g** была доказана методами ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектроскопии. Исходя из высокого значения вицинальной константы между протонами $\text{N}_{(1)}\text{H}$ и

H-5 (10.2–10.5 Гц) в соединениях **18b-g**, можно сделать вывод о том, что указанные протоны находятся в антиперипланарной ориентации. Следовательно, эти соединения имеют *цис*-конфигурацию с преимущественной псевдоаксиальным положением протона N₍₁₎H. Для *транс*- и *цис*-изомеров соединения **18b** с псевдоаксиальной и псевдоэкваториальной ориентацией протона N₍₁₎H мы провели квантово-химический расчёт их геометрии методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p) с использованием модели поляризуемого континуума (PCM) в DMSO (Таблица 2).

Таблица 2. Относительные значения электронной энергии (ΔE , ккал/моль) и свободной энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль) стереоизомеров соединения **18b** в растворе DMSO^a.

Сtereoизомер	ΔE	ΔG
<i>цис</i> - 18b , N ₍₁₎ H _{ax}	0.00	0.00
<i>цис</i> - 18b , N ₍₁₎ H _{eq}	2.36	2.05
<i>транс</i> - 18b , N ₍₁₎ H _{ax}	0.90	0.96
<i>транс</i> - 18b , N ₍₁₎ H _{eq}	1.21	1.24

^a Расчёты выполнены методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p). Значения свободных энергий рассчитаны при 298 К и 1 атм.

Из Таблицы 2 видно, что наиболее стабильный стереоизомер **18b** имеет *цис*-конфигурацию с псевдоаксиальной ориентацией N₍₁₎H. Значение торсионного угла между протонами H-5 и N₍₁₎H, рассчитанное для этого изомера, составило 164.6° (Рисунок 2), что коррелирует с наблюдаемой величиной соответствующей вицинальной КССВ в спектре ¹H ЯМР.

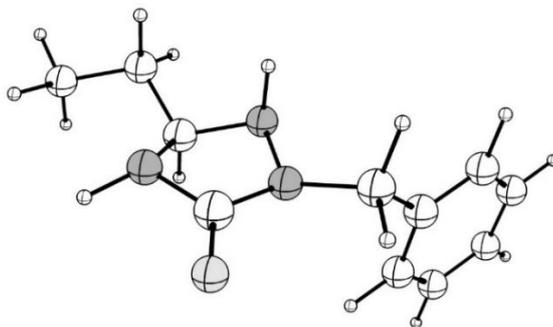


Рисунок 2

Исходя из вышесказанного, в соединениях с *цис*-конфигурацией неподелённые электронные пары атомов N-1 и N-2 должны быть практически ортогональны друг другу. Наблюдаемая конформационная картина характерна и для других ациклических и циклических гидразинов [197–207], в частности, 1,2,4-триазепан-3-онов, представляющих собой 7-членные аналоги триазолидинов **18** [150]. Предпочтительная ориентация электронных пар при соседних атомах азота может быть объяснена действием *гош*-эффекта [208,209]. По-видимому, *гош*-эффект

также обуславливает относительную стабильность соединения *транс*-**18b** с псевдоаксиальной ориентацией протона N₍₁₎H (Таблица 2).

Взаимопревращение между *цис*- и *транс*-изомерами триаколидин-3-онов **18** должно протекать посредством пирамидальной инверсии у атома азота N-1. Расчет с использованием метода DFT в базисе V3LYP/6-311++G(d,p) (раствор в DMSO) для соединения **18b** показали, что энергетические барьеры для превращения *цис*-**18b** с псевдоаксиальным N₍₁₎H в *транс*-**18b** с псевдоэкваториальным N₍₁₎H и наоборот довольно низки ($\Delta G = 12.46$ и 11.22 ккал/моль, соответственно). Таким образом, все стереоизомеры соединения **18b** должны находиться в динамическом равновесии со значительным преобладанием одного из них при комнатной температуре.

В рамках исследования были тщательно изучены термодинамические и кинетические характеристики кислотно-катализируемой гетероциклизации семикарбазонов **15** (Схема 11). Согласно предложенному механизму, реакция начинается с N1-протонирования семикарбазона **15** под действием кислоты (НА) с образованием иминиевой соли **22**, которая после внутримолекулярной нуклеофильной атаки группы NH₂ превращается в триаколидин-4-иниевый катион **23**. Завершающая стадия заключается в перепротонировании **23** с образованием конечного соединения **24**.

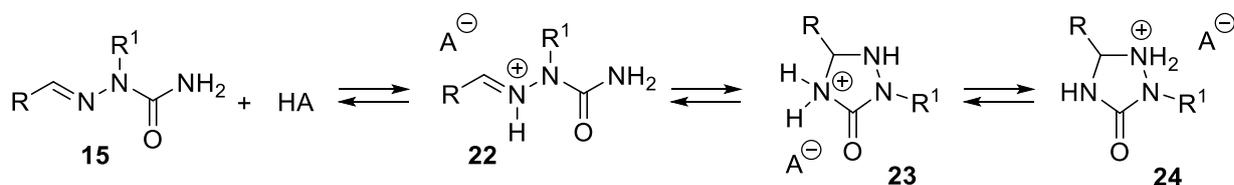


Схема 11

С целью получения дополнительных данных о механизме мы провели исследование кислотно-катализуемого (TfOH, 1.1 экв.) превращения семикарбазона **15k** ($R = i\text{-Pr}$, $R^1 = \text{Bn}$) в ампуле ЯМР при $30\text{ }^\circ\text{C}$. Для обеспечения гетерогенности реакционной смеси в качестве растворителя был выбран CD₃CN, концентрация **15k** составила 0.25 ммоль/мл. Через 7 мин в ¹H-спектре присутствовали наборы сигналов четырёх соединений в соотношении 64:19:9:8. По данным одномерных и двумерных спектров, основным продуктом является гидротрифлат 1,2,4-триаколидин-3-она **19d**. Два минорных соединения (19% и 8%) представляют собой два ротамера N-1-протонированной формы семикарбазона **15k**, образующихся при вращении относительно связи N₍₂₎-C. В то же время, полученных спектральных данных оказалось недостаточно для того, чтобы сделать однозначное заключение о структуре третьего продукта, содержание которого составило 9%. Так, в его спектре ¹³C ЯМР присутствовал сигнал с $\delta = 81.23$ м.д., который может соответствовать sp³-атому углерода, связанного с двумя акцепторными фрагментами. Кроме того, в протонном спектре бензильные протоны были неэквивалентны и проявлялись в виде двух

дублетных сигналов АВ-системы (5.19 и 4.99 м.д., $^2J = 17.1$ Гц), что свидетельствует о наличии центра асимметрии в молекуле. Можно предположить, что третий минорный продукт является результатом нуклеофильного присоединения TfOH по связи $\text{CH}=\text{N}$ в **15k**. С течением времени количество трифлата **21d** увеличивалось, а количество трех других продуктов уменьшалось. Так, через 20, 75 и 185 минут их мольное соотношение составляло 79:4:8:8, 86:3:6:5 и 90:3:4:3 соответственно. Дальнейшее увеличение времени приводило к незначительным изменениям количества трифлата **21d** (92% через 10.5 ч), что свидетельствовало о достижении равновесия.

В результате расчёта методом DFT с использованием базиса B3LYP/6-311++G(d,p) были найдены термодинамические и кинетические характеристики процесса превращения 2-метилсемикарбазон пропаналя **25**, выбранного в качестве модельного соединения, в триаколидиновую соль **26** (Схема 12) под действием TfOH в растворах CHCl_3 и MeCN с использованием модели поляризуемого континуума (PCM). Результаты представлены в Таблице 3 и на Рисунке 3.

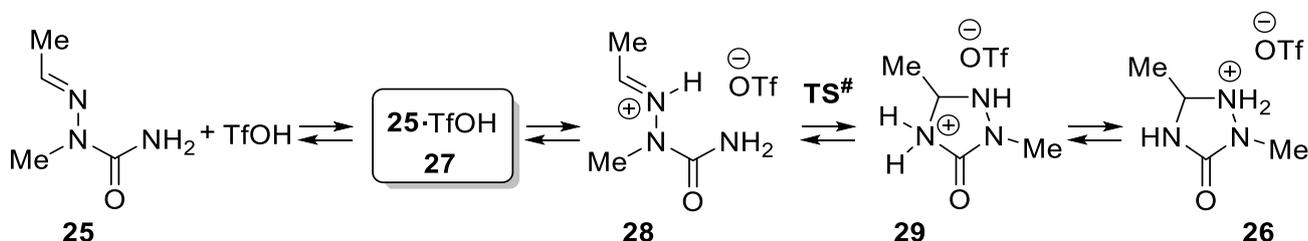


Схема 12

Таблица 3. Относительные значения электронной энергии (ΔE , ккал/моль) и свободной энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль) переходных состояний ($\text{TS}^\#$), наиболее стабильных стереоизомеров интермедиатов **27-29** и конечного продукта **26**.

Соединение или переходное состояние	CHCl_3^a		MeCN^a	
	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
Предреакционный комплекс семикарбазона 25 с TfOH (интермедиат 27)	0.00	0.00	0.00	0.00
Протонированный семикарбазон 25 (интермедиат 28)	-13.38	-9.63	-15.45	-11.88
Переходное состояние ($\text{TS}^\#$)	1.56	6.31	-0.15	4.25
N4-протонированный триаколидинон (интермедиат 29)	-10.72	-4.23	-12.61	-5.77
N1-протонированный триаколидинон (продукт 26)	-15.38	-9.31	-17.95	-12.98

^a Расчёты были выполнены методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p). Значения свободных энергий рассчитаны при 298 К и 1 атм.

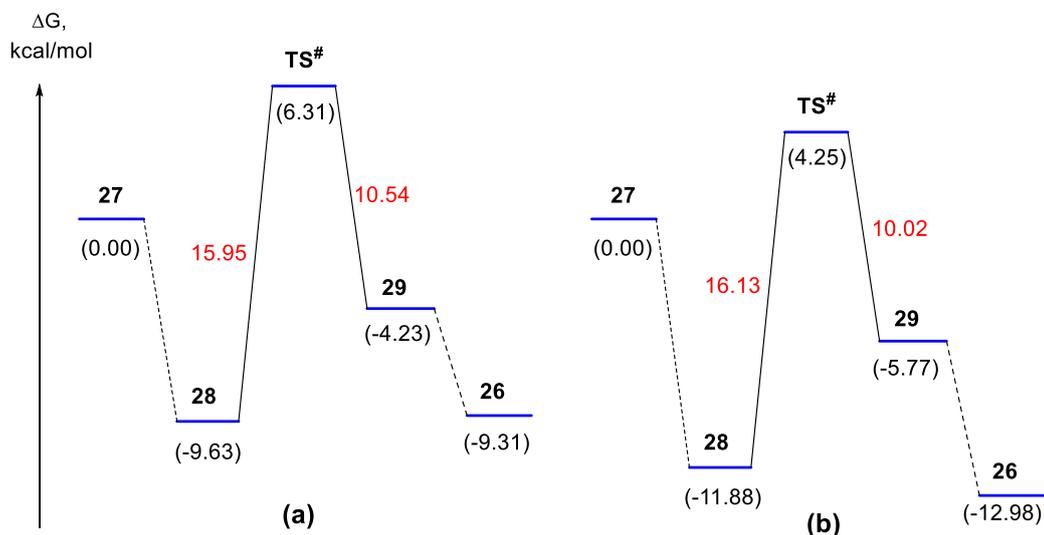


Рисунок 3. Энергетическая диаграмма циклизации семикарбазона **25** с образованием триазолидиниевой соли **26** в растворах CHCl_3 (a) и MeCN (b).

Согласно произведённым расчётам, первая стадия реакции включает образование предреакционного комплекса семикарбазона **25** с TfOH (интермедиат **27**) с последующим переносом протона с образованием трифлата **28**. Следует заметить, что протонирование приводит к значительным конформационным изменениям, которые заключаются в изменении диэдрального угла C=N-N-C за счёт вращения вокруг N-N связи. Так, в растворе в CHCl_3 в наиболее стабильной конформации семикарбазона **25** (Схема 11) этот угол равен -179.46° , в то время как в интермедиате **28** его значение составляет -94.58° . В растворе в MeCN значения величин этих углов равны -179.49° и -99.42° , соответственно. Эти конформационные изменения можно объяснить сильным отталкиванием протона C=NH и одного из протонов NH_2 -группы в соли **28**, находящейся в плоской конформации.

При дальнейшем переходе **28** в неплоскую конформацию происходит образование двух водородных связей атомов кислорода трифлат-аниона с протоном C=NH и с одним из протонов NH_2 -группы. Эти взаимодействия существенно стабилизируют неплоскую конформацию и способствуют дальнейшей циклизации, которая протекает через переходное состояние TS#. В образующемся триазолидиноне (интермедиат **29**) два атома кислорода трифлат-аниона образуют две водородные связи с протонами $\text{N}_{(1)}\text{H}$ и $\text{N}_{(4)}\text{H}$. Барьер активации превращения **28**→**29** довольно низок и составляет 15.95 ккал/моль (в CHCl_3) и 16.13 ккал/моль (в MeCN). Заключительный этап реакции включает перенос протона от N-4 к N-1 с образованием более стабильного продукта **26**.

Следует отметить, что циклизация семикарбазона **25** в триазолидинон **26** в растворе MeCN является термодинамически выгодным процессом ($\Delta G = -1.10$ ккал/моль). В то же время, протекание реакции в CHCl_3 невыгодно ($\Delta G = 0.30$ ккал/моль). Успешное протекание реакции с участием **15h-m** в CHCl_3 на практике можно объяснить гетерогенным характером реакции, влияющим на его термодинамические характеристики.

Расчеты методом DFT также показали, что для протекания циклизации семикарбазонов альдегидов с образованием триазолидин-3-онов необходимо присутствие кислоты. Например, превращение семикарбазона **25** в 2,5-диметилтриазолидин-3-он представляет собой значительно менее выгодный термодинамический процесс ($\Delta G = 7.17$ ккал/моль в CHCl_3 , $\Delta G = 6.77$ ккал/моль в MeCN).

Как было показано ранее, 2-бензилсемикарбазон бензальдегида **15g**, в отличие от аналогичных семикарбазонов алифатических альдегидов, не претерпевал желаемую циклизацию даже в присутствии очень сильных кислот. С целью объяснения полученных результатов, а также сопоставления термодинамических характеристик реакций с участием семикарбазонов **15g** и **15h-m** нами был проведен расчёт методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p) для циклизации 2-метилсемикарбазона бензальдегида **30**, выбранного в качестве модельного соединения, в трифлат **31** под действием TfOH в растворе MeCN (PCM модель). Механизм исследуемого процесса с участием **30** представлен на *Схеме 13*.

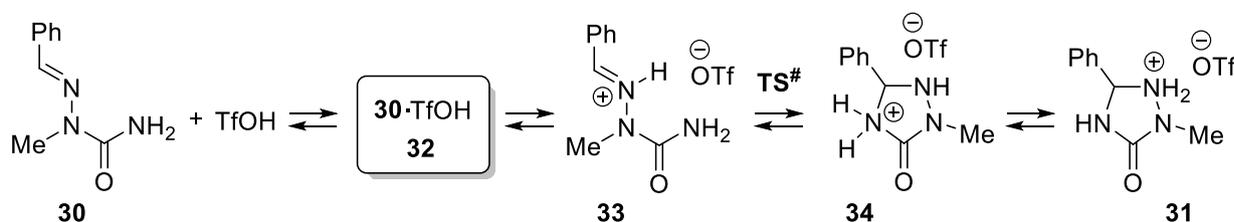


Схема 13

Циклизация промежуточной соли **33** должна протекать через переходное состояние $\text{TS}^\#$ с образованием N4-протонированного трифлата **34** с последующим переносом протона и образованием конечного продукта **31**. Согласно данным расчёта, барьер активации превращения **33** в **34** достаточно низок и составляет 19.67 ккал/моль. Однако дальнейшее превращение **34** в соль триазолидинона **31** в выбранном растворителе термодинамически невыгодно ($\Delta G = 4.55$ ккал/моль). Это можно объяснить исчезновением π - π -сопряжения между бензольным кольцом и связью $\text{C}=\text{N}$ в ходе реакции.

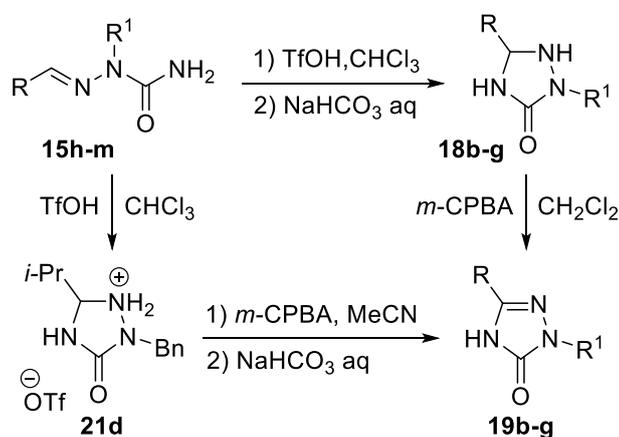


Схема 14

Заключительным этапом этой части нашего исследования являлась разработка препаративной методики окислительной ароматизации полученных 5-монозамещённых 1,2,4-триазолидин-3-онов (Схема 14). Реакцию соединений **18b-g**, которые использовали сразу после выделения, проводили с *m*-CPBA (1.5 экв.) при комнатной температуре в CH_2Cl_2 в течение 24 ч. Остаточные количества окислителя удаляли промыванием водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. В результате с выходами 74–91% были получены соединения **19b-g** (70–88% в пересчёте на исходные 2-алкилсемикарбазоны **15h-m**). Кроме того, нами была разработана методика, включавшая окисление свежеполученного трифлата **21d** в присутствии *m*-CPBA (1.5 экв.) в ацетонитриле. Растворитель упаривали, остаток растворяли в хлороформе и промывали водными растворами $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и NaHCO_3 . В результате с выходом 76% был синтезирован триазол-3-он **19d**. Подходы с использованием H_2O_2 в гомогенных (MeOH, MeCN) и гетерогенных (CHCl_3) системах, а также пропускание воздуха через раствор в CHCl_3 дали неудовлетворительные результаты.

3.1.3. Превращение 2-алкилсемикарбазонов ацетона в 1,2,4-триазолидин-3-оны

В рамках диссертационной работы также исследована гетероциклизация 2-алкилзамещённых семикарбазонов ацетона в триазолидин-3-оны. В литературе подобное превращение описано на примере 2-арилзамещённых семикарбазонов ацетона [33]. Следует отметить, что реакцию проводили в присутствии каталитических количеств HCl в ацетоне или EtOH. Это контрастирует с найденными нами оптимальными условиями для циклизации 2-алкилзамещённых семикарбазонов алифатических альдегидов (см. раздел 3.1.2). На примере 2-пропил- и 2-бутилсемикарбазонов ацетона (**17c,d**) нами изучено их превращение в соответствующие 1,2,4-триазолидин-3-оны **35a,b** под действием TfOH с последующей обработкой полученных трифлатов водным раствором NaHCO_3 (Схема 15).

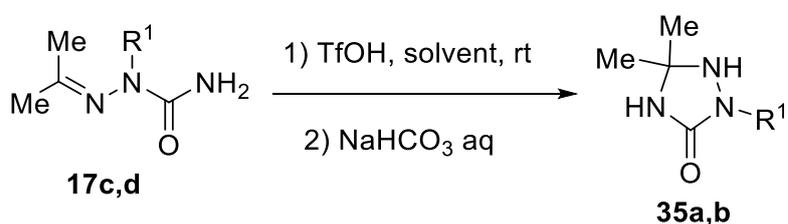


Схема 15

Нами показано, что указанное превращение легко протекает в CHCl_3 или MeCN при комнатной температуре. Однако, выделенные продукты, помимо триазолидинов **35a,b**, содержали то или иное количество исходных семикарбазонов **17c,d**, зависящее не только от условий реакции, но и даже от величины загрузки субстрата (Таблица 4). Таким образом, можно отметить достаточно низкую воспроизводимость реакции.

Таблица 4. Исследование циклизации соединений **17c-d** в присутствии TfOH.

№ п/п	17 (ммоль/мл)	R ¹	TfOH (экв.)	Условия реакции	Продукт	Мольное соотношение 17/35^a
1	17c (0.28)	Pr	1.1	MeCN, кт, 20 ч	35a	41:59
2	17c (0.28)	Pr	1.1	MeCN, кт, 72 ч	35a	41:59
3	17c (0.40)	Pr	1.4	CHCl ₃ , кт, 20 ч	35a	8:92
4	17c (0.67)	Pr	1.2	CHCl ₃ , кт, 20 ч	35a	10:90
5	17d (0.11)	Bu	1.0	CHCl ₃ , кт, 24 ч	35b	1:99 (33:67 ^b)
6	17d (0.20)	Bu	1.0	CHCl ₃ , кт, 24 ч	35b	30:70

^a Согласно данным ¹H ЯМР спектроскопии. ^b Соотношение указано для аналогичного синтеза с большей загрузкой субстрата.

Так, проведение реакции в найденных ранее оптимальных условиях с последующей обработкой водным раствором NaHCO₃ приводило к практически полному превращению семикарбазона **17d** в триаколидин **35b** (Таблица 4, строка 5). Однако продукт, полученный в аналогичных условиях, но при большей загрузке субстрата, содержал 33 мол% исходного семикарбазона. При двукратном увеличении концентрации субстрата соотношение **17/35** не изменилось (строка 6).

При проведении циклизации семикарбазона **17c** в CHCl₃ в присутствии TfOH (1.2–1.4 экв.) выделенные продукты представляли собой смеси триаколидина **35a** и исходного соединения **17c** с содержанием последнего 8–10 мол% (строки 3 и 4).

В большинстве случаев в случае проведения циклизаций в CHCl₃ реакционные массы представляли собой двухфазные системы жидкость–жидкость, что контрастирует с картиной, которую ранее наблюдали для семикарбазонов альдегидов. При этом реакция с участием одного и того же исходного соединения, полученного в разных синтезах, могла сопровождаться также выпадением осадка. Мы предположили, что подобная гетерогенность может оказывать значительное влияние на воспроизводимость реакции. С целью проверки этой гипотезы было проведено два опыта с разными временами реакций с участием соединения **17c**, в которых в качестве растворителя использовался MeCN, а не CHCl₃. В обоих случаях наблюдалось значительное снижение степени превращения (строки 1 и 2), что свидетельствовало о достижении равновесия.

Обнаруженные нами различия при циклизации 2-алкилзамещённых семикарбазонов альдегидов и 2-алкилзамещённых семикарбазонов ацетона можно, по-видимому, объяснить менее благоприятными термодинамическими и кинетическими параметрами циклизаций в последнем случае из-за меньшей электрофильности субстратов и больших пространственных препятствий.

3.2. Синтез шестичленных циклических тиосемикарбазидов, семичленных циклических тиосемикарбазонов, а также макроциклических тиосемикарбазонов на основе β -изотиоцианатокетонов

3.2.1. Синтез исходных β -изотиоцианатокетонов

3.2.1.1. Получение β -изотиоцианатокетонов на основе бензальацетонов

Согласно предложенному синтетическому плану (Схема 3), первая стадия синтеза макроциклических тиосемикарбазонов заключалась в получении 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-онов **13**. Одним из способов получения β -изотиоцианатокетонов заключается в присоединении к α,β -ненасыщенным кетонам HNCS, образующейся *in situ* [210,211]. Эта реакция гетерогенна, легко обратима и восприимчива к структуре субстрата. В частности, введение в непредельный кетон арильной группы вследствие возникновения сопряжения может оказывать неблагоприятное влияние на присоединение HNCS, что на практике выражается в снижении степени превращения.

К настоящему времени 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-оны **13** остаются малоизвестными. Так, в статье [212] сообщалось, что бензилиденацетон и 4-анизилиденацетон не образуют каких-либо аддуктов с HNCS в различных условиях. Авторы другой работы [213], напротив, продемонстрировали, что реакция бензилиденацетона с KNCS в водном растворе серной кислоты даёт ожидаемый 4-изотиоцианато-4-фенилбутан-2-он, хоть и с низким выходом (36%). Следует отметить, что в данной работе, как и в некоторых других [214], не уделяется значительного внимания установлению строения продуктов, а также степени их чистоты. Таким образом, целями первого этапа работы, посвящённой синтезу гетероциклических тиосемикарбазонов, стали подробное исследование присоединения тиоциановой кислоты к различным арилиденацетонам, оптимизация условий этой реакции и разработка препаративной методики синтеза 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-онов.

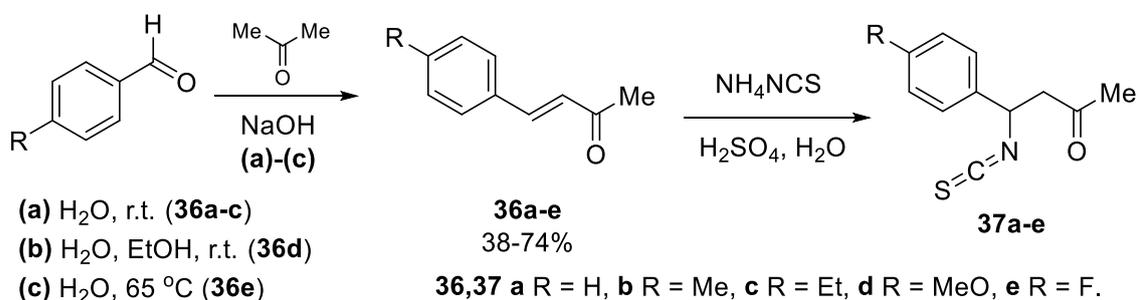


Схема 16

Исходные бензальацетоны **36a-e** получали конденсацией ароматических альдегидов с ацетоном в присутствии основания согласно известным методикам (Схема 16). Исходя из нашего опыта и данных, полученных в ходе предыдущих исследований, посвящённых аналогичному

превращению с участием халконов [215], реакцию кетонов **36a-e** с NH_4NCS и H_2SO_4 проводили с мольным соотношением реагентов $\sim 1:6:3$, соответственно. К эмульсии кетонов **36a-e** и NH_4NCS в H_2O добавляли водный раствор H_2SO_4 с последующим перемешиванием полученных смесей. Реакционную массу, представляющую собой эмульсию со значительным количеством осадка, экстрагировали смесью $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстракт фильтровали, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. По данным ^1H ЯМР спектров полученные продукты представляли собой смеси изотиоцианатокетонов **37a-e** и непрореагировавших исходных соединений **36a-e** с небольшими количествами примесей. С целью достижения наибольшей конверсии исходных соединений температуру и время реакции варьировали в ходе оптимизации (Таблица 5).

Из Таблицы 5 можно видеть, что в реакции с 6 экв. HNCS при комнатной температуре соединение **36a** практически полностью превращается в изотиоцианат **37a** в течение 6 ч (строка 3). Превращение с участием непредельных кетонов **36b-e** также характеризовалось высокой (82-92%) конверсией с образованием изотиоцианатов **37b-e** (строки 5, 11, 13 и 22). Как уменьшение (строки 1 и 3), так и увеличение времени реакции при комнатной температуре (строка 6) приводило к снижению доли изотиоцианатов.

Повышение температуры увеличивало скорость присоединения HNCS . Вместе с тем, во всех случаях наблюдалось заметное уменьшение степени превращения исходных кетонов **36** по сравнению с опытами, проводимыми при комнатной температуре. Например, реакция **36a-e** с 6 экв. HNCS ($50\text{ }^\circ\text{C}$, 2 ч) давала смеси **37a-e** и **36a-e**, содержащие 15–42% кетонов **36** (строки 4, 10, 12, 19 и 23). На примере 4-метоксипроизводного **36d** показано, что увеличение времени реакции с 1 ч (строка 14) до 2 ч (строка 15) при $40\text{ }^\circ\text{C}$ приводило к незначительному росту конверсии, но при дальнейшем увеличении времени реакции до 5 ч доля **37d** уменьшалась (строка 16). При увеличении времени реакции, проводимой при $50\text{ }^\circ\text{C}$, с 30 мин до 2 и 5 ч наблюдали постепенное снижение конверсии (строки 18, 19 и 20). На примере кетона **36d** также показано, что повышение температуры реакции ($40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 50\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 65\text{ }^\circ\text{C}$) приводит к снижению доли изотиоцианата **37d** в выделенном продукте (строки 15, 19 и 21).

В ходе работы изучено влияние избытка HNCS и H_2SO_4 на степень превращения. Проведение реакции кетона **36b** с 12 экв. HNCS ($50\text{ }^\circ\text{C}$, 30 мин, строка 8) приводило лишь к незначительному увеличению конверсии по сравнению с синтезом, в котором использовали только 6-ти кратный избыток HNCS (строка 7). Умеренное увеличение конверсии также наблюдалось в реакции кетона **36d** с 6 экв. HNCS ($40\text{ }^\circ\text{C}$, 1 ч, строка 17) в присутствии 6-ти кратного избытка H_2SO_4 . В рамках исследования также была изучена возможность проведения превращения в другом растворителе, в EtOH ($50\text{ }^\circ\text{C}$, 0,5 ч строка 9). Наблюдаемая степень превращения была ниже по сравнению с опытом, в котором использовали H_2O (строка 7).

Таблица 5. Оптимизация условий реакции бензальацетонов **36a-e** с NH₄NCS и H₂SO₄.

№ п/п	36	R	Условия реакции ^a	Продукт	Соотношение 37/36 ^b
1	36a	H	кт, 1 ч	37a	67:33
2	36a	H	кт, 3 ч	37a	91:9
3	36a	H	кт, 6 ч	37a	94:6
4	36a	H	50 °C, 2 ч	37a	85:15
5	36b	Me	кт, 6 ч	37b	89:11
6	36b	Me	кт, 24 ч	37b	83:17
7	36b	Me	50 °C, 0.5 ч	37b	77:23
8 ^c	36b	Me	50 °C, 0.5 ч	37b	84:16
9 ^d	36b	Me	50 °C, 0.5 ч	37b	49:51
10	36b	Me	50 °C, 2 ч	37b	82:18
11	36c	Et	кт, 6 ч	37c	90:10
12	36c	Et	50 °C, 2 ч	37c	72:28
13	36d	OMe	кт, 6 ч	37d	82:18
14	36d	OMe	40 °C, 1 ч	37d	69:31
15	36d	OMe	40 °C, 2 ч	37d	75:25
16	36d	OMe	40 °C, 5 ч	37d	70:30
17 ^e	36d	OMe	40 °C, 1 ч	37d	76:24
18	36d	OMe	50 °C, 0.5 ч	37d	65:35
19	36d	OMe	50 °C, 2 ч	37d	58:42
20	36d	OMe	50 °C, 4 ч	37d	48:52
21	36d	OMe	65 °C, 2 ч	37d	58:42 ^f
22	36e	F	кт, 6 ч	37e	92:8
23	36e	F	50 °C, 2 ч	37e	85:15

^a Если не указано иное, реакции проводили в воде (0.34–0.52 мл на 1 ммоль **25**) с участием **25**, NH₄NCS и H₂SO₄ в мольном соотношении 1:(6.04–6.11):(3.04–3.18). ^b По данным ¹H ЯМР спектроскопии для упаренного экстракта. ^c Мольное соотношение **25b**/NH₄NCS/ H₂SO₄ составляет 1:12:6. ^d В качестве растворителя использовали EtOH (0.88 мл на 1 ммоль **25b**). ^e Мольное соотношение **25b**/NH₄NCS/H₂SO₄ составляет 1:6:6. ^f Также образовалось значительное количество побочных продуктов неустановленного строения.

Таким образом, изотиоцианаты **37a-e** были получены в найденных оптимальных условиях (6 экв. HNCS, H₂O, кт, 6 ч) из бензальацетонов **36a-e**. Степень превращения **36a-e** в **37a-e** составила 82–94%. Исходя из того, что полученные экстракты **37a-e** представляли собой темно-оранжевые масла, мы предположили, что удобным методом очистки может послужить вакуумная

перегонка. Основным препятствием этому послужила термическая лабильность полученных соединений. Так, при перегонке смеси изотиоцианата **37a** и бензальацетона **36a** в соотношении 92:8 (т. кип. 96–117 °C/0.1 мм рт. ст.) была получена смесь этих соединений в соотношении 72:28. Использование полученного таким образом исходного соединения в реакции с гидразином приводило к образованию побочных продуктов, что, по-видимому, обусловлено присутствием HNCS, которая играет роль промотора в нежелательных реакциях. Это обстоятельство вынудило использовать более щадящие способы очистки. Аналитически чистые образцы изотиоцианатов **37a-d** (прозрачные желтоватые масла) и изотиоцианата **37e** (белое твердое вещество) выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (16–25 г SiO₂ на 1 г продукта).

В ходе дальнейших опытов было показано, что по сравнению с непредельными кетонами **36a-e** соединения **37a-e** проявляют значительно бóльшую реакционную способность в реакциях с гидразином, а оставшиеся после этих реакций кетоны **36a-e** могут быть впоследствии легко удалены из продуктов путем обработки петролейным эфиром. Таким образом, очистку полученных продуктов оказалось целесообразным проводить только от смолистых примесей с использованием флеш-хроматографии (около 10 г SiO₂ на 1 г продукта). Это позволило с успехом использовать очищенную смесь соединений **36** и **37** в качестве исходного субстрата для синтеза 4-(γ-оксоалкил)тиосемикарбазидов*. Это значительно упрощает их синтез и делает его легко масштабируемым. Так, указанная методика очистки применялась для синтеза граммовых (до 22 г) количеств целевых тиосемикарбазидов.

Известно, что из-за амбидентной природы тиоцианат-аниона электрофильное присоединение HNCS к α,β-ненасыщенным альдегидам и кетонам может приводить как к β-изотиоцианату, так и к β-тиоцианату карбонильным соединениям [213,216]. Согласно данным ЯМР спектроскопии, присоединение HNCS к кетонам **36a-e** протекает с участием его атома азота с образованием только изотиоцианатов **37a-e**. Характерной особенностью ¹³C ЯМР спектров этих соединений в CDCl₃ является широкий сигнал углерода группы NCS в диапазоне 134.1–135.1 м.д. Химические сдвиги β-углерода (56.1–56.8 м.д.) в спектрах ¹³C ЯМР и β-водорода (5.20–5.27 м.д.) в спектрах ¹H ЯМР также указывают на наличие изотиоцианатной группы. В ИК спектрах изотиоцианатов **37a-d** наблюдаются две сильные полосы поглощения в интервале 2065–2110 см⁻¹, обусловленные асимметричными валентными колебаниями группы N=C=S. Изотиоцианатная группа в соединении **37e** характеризуется очень интенсивной полосой при 2127 см⁻¹ и двумя сильными полосами при 2072 и 2186 см⁻¹.

* См. раздел 3.2.2

3.2.1.2. Получение β-изотиоцианатокетонов на основе α-функционально замещённых бензальдегидов

Мы предположили, что разработанную методику синтеза β-изотиоцианатокетонов на основе присоединения HNCS к бензальдегидам можно перенести на более широкий круг субстратов, в качестве которых удобно использовать другие доступные непредельные кетоны, а именно, продукты реакции Кнёвенагеля. Введение функциональных групп в исходные непредельные кетоны может открыть доступ к новым гетероциклическим системам, которые обладают уникальным набором химических и практически полезных свойств.

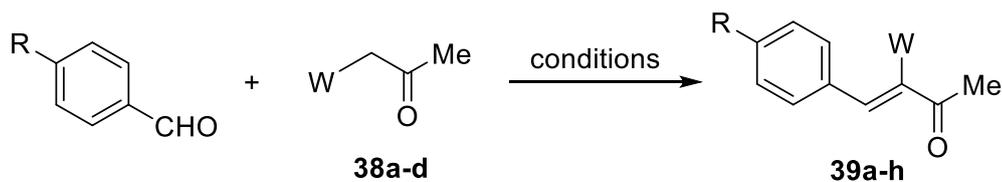


Схема 17

Первоначально мы получили набор продуктов реакции Кнёвенагеля **39a-h**, которые образовывались в ходе конденсации ароматических альдегидов с СН-кислотами **38a-d** (Схема 17, Таблица 6). Все соединения были получены по методикам, описанным в литературе [217–223].

Таблица 6. Условия реакции ароматических альдегидов с СН-кислотами **38a-d**.

№ п/п	СН-кислота 38	R	W	Условия ^a	Кетон 39	Выход, %
1	38a	H	PhS	Пиперидин (0.2), MeCN, кипячение, 6 ч	39a	61
2	38a	F	PhS	Пиперидин (0.14), AcOH (0.15), EtOH, кипячение, 16 ч	39b	62
3	38a	Cl	PhS	Пиперидин (0.14), AcOH (0.15), EtOH, кипячение, 12 ч	39c	57
4	38b	H	Ac	Пиперидин (0.1), 5 °С, 96 ч	39d	45
5	38b	F	Ac	Пиперидин (0.2), AcOH (0.2), 6 ч	39e	54
6	38b	Cl	Ac	Пиперидин (0.2), AcOH (0.2), 5 ч	39f	71
7	38c	H	COOEt	Пиперидин (0.04), AcOH (0.2), бензол, кипячение, 3.3 ч	39g	70
8	38d	H	Ts	Пиперидин (0.1), DMF, бензол, кипячение, 2.5 ч	39h	65

^a В круглых скобках приведено количество эквивалентов.

На следующем этапе представлялось необходимым детально изучить взаимодействие соединений **39a-h** с тиоциановой кислотой, провести оптимизацию реакции и создать препаративную процедуру синтеза α -замещённых 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-онов. Метод получения изотиоцианатов **40a-h** заключался в обработке непредельных соединений **39a-h** избытком HNCS, которая образуется *in situ*, согласно ранее описанной процедуре (Схема 18).

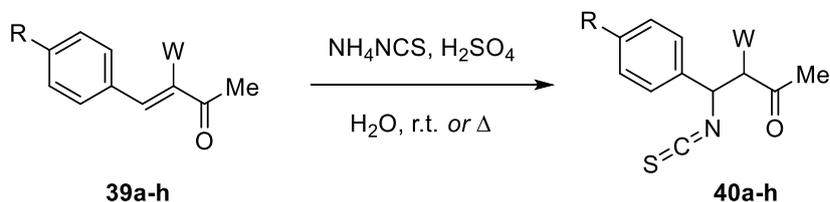


Схема 18

В качестве первоначального объекта для исследования мы выбрали фенилтио-производное **39a**. В оптимальных условиях, найденных для бензальацетонов **36a-e**, степень превращения **39a** в изотиоцианат **40a** составила 60% (Таблица 7, строка 1). Увеличение времени реакции до 20 ч или 24 ч приводило к росту этого показателя до 83 и 86%, соответственно (строки 2 и 3). При нагревании реакционной массы до 50 °С в течение 2 ч (строка 4) достигалась худшая (50%), по сравнению с бензальацетоном **36a** (85%), степень конверсии. Согласно данным спектров ¹H ЯМР во всех опытах изотиоцианат **40a** образовывался в виде двух диастереомеров в соотношениях, близких к 50:50.

В ходе исследования реакций с участием **39a** также было изучено влияние избытка HNCS на степень превращения. Установлено, что высокие концентрация и избыток HNCS в совокупности с длительным временем реакции обуславливают образование значительных количеств нерастворимого в воде и органических растворителях осадка, который затрудняет дальнейшую обработку реакционной массы. Проведение реакции с трёхкратным избытком HNCS (кт, 24 ч) привело к некоторому уменьшению степени превращения (строка 5). Используя найденные оптимальные условия для синтеза **40a**, мы получили соответствующие фтор- и хлорзамещённые соединения **40b** и **40c** (строки 6 и 7).

В случае присоединения HNCS к кетону **39d** (Ar = Ph, W = Ac) мы обнаружили, что для достижения высокой конверсии требуется меньше времени по сравнению с фенилтио-производными **39a-c**. Так, при проведении превращения при комнатной температуре в течение 2 ч мольная доля изотиоцианата **40d** составила 87% (строка 8). Увеличение времени реакции до 6 ч (строка 9) практически не оказывало влияния на степень превращения. Перемешивание в течение 20 ч (строка 10) привело к заметному снижению выхода и чистоты продукта. В найденных оптимальных условиях для синтеза **40d** (строка 8) были получены изотиоцианаты **40e,f**, содержащие атом галогена в *para*-положении фенильного кольца (строки 11 и 12).

Таблица 7. Оптимизация условий реакции **39a-h** с NH₄NCS и H₂SO₄.

№ п/п	39	W	R	Условия реакции ^a	Продукт	Мольное соотношение 40/39 ^b	Выход по данным ¹ H ЯМР, % ^c	Выход чистого 40 , % ^d
1	39a	SPh	H	кт, 6 ч	40a	60:40	–	
2	39a	SPh	H	кт, 20 ч	40a	83:17	–	
3	39a	SPh	H	кт, 24 ч	40a	86:14	–	
4	39a	SPh	H	50 °С, 2 ч	40a	50:50	–	
5 ^e	39a	SPh	H	кт, 24 ч	40a	76:24	50	34
6	39b	SPh	F	кт, 24 ч	40b	85:15	56	30
7	39c	SPh	Cl	кт, 24 ч	40c	82:18	54	22
8	39d	Ac	H	кт, 2 ч	40d	87:13	55	34
9	39d	Ac	H	кт, 6 ч	40d	83:17	–	
10	39d	Ac	H	кт, 20 ч	40d	61:39	–	
11	39e	Ac	F	кт, 2 ч	40e	83:17	47	40
12	39f	Ac	Cl	кт, 2 ч	40f	83:17	54	27
13	39g	COOEt	H	кт, 6 ч	40g	84:16	65	61
14	39g	COOEt	H	кт, 20 ч	40g	81:19	–	
15	39g	COOEt	H	50 °С, 2 ч	40g	81:19	–	
16	39h	Ts	H	кт, 6 ч	40h	20:80	–	
17	39h	Ts	H	кт, 24 ч	40h	37:63	–	
18	39h	Ts	H	кт, 48 ч	40h	36:64	–	
19 ^f	39h	Ts	H	кт, 48 ч	40h	14:86	–	
20	39h	Ts	H	5 °С, 24 ч	40h	7:93	–	
21	39h	Ts	H	50 °С, 2 ч	40h	25:75	–	
22	39h	Ts	H	50 °С, 4 ч	40h	29:71	–	
23 ^g	39h	Ts	H	кт, 24 ч	40h	38:62	–	

^a Мольное соотношение **39**:NH₄NCS:H₂SO₄ = 1:6:3, если не указано иное. ^b Согласно данным ¹H ЯМР спектров неочищенных экстрактов. ^c Указан выход неочищенного продукта согласно данным ¹H ЯМР спектроскопии с добавлением сукцинимиды в качестве весового стандартом. ^d Приведён выход после очистки колоночной хроматографией. ^e Мольное соотношение **39**:NH₄NCS:H₂SO₄ = 1:3:1.5. ^f Порционное добавление NH₄NCS и H₂SO₄. ^g Мольное соотношение **39**:NH₄NCS:H₂SO₄ = 1:6:4.

Нами обнаружено, что изотиоцианаты **40d-f** являются достаточно нестабильными в растворе DMSO-*d*₆. Так, для аналитически чистых образцов этих соединений в спектрах ¹H ЯМР было обнаружено до 18% кетонов **39d-f**. На примере соединения **40d** показано, что при хранении раствора в DMSO-*d*₆ при комнатной температуре полное разложение до исходного непредельного кетона **39d** происходит за несколько дней. Следует отметить, что при замене растворителя на CDCl₃ изотиоцианаты **40d-f** оставались стабильными при выдерживании растворов в течение нескольких суток.

На следующем этапе работы мы изучили реакции с участием субстрата **39g** (W = COOEt). В оптимальных условиях (*строка 13*) в ходе реакции образовывалась смесь диастереомеров в соотношении 53:47, а доля **40g** составляла 84%. Отличительной особенностью, значительно осложнившей работу, стала неустойчивость целевого продукта. С помощью ¹H ЯМР спектроскопии мы обнаружили, что изотиоцианат **40g** склонен к отщеплению HNCS с образованием исходного непредельного соединения. Так, например, после очистки экстракта методом колоночной хроматографии доля смеси (*E*)- и (*Z*)-**39g**, увеличивалась с 17 до 40%, что делало выделение отдельных диастереомеров продукта невозможным. Использование флеш-хроматографии свежеполученного экстракта позволило значительно ускорить процесс очистки, избегая значительных потерь продукта. Содержание **40g** в полученной таким образом смешанной фракции практически не отличалось от того, что наблюдалось в исходном экстракте. Растирание полученной смеси веществ с петролейным эфиром и последующая фильтрация позволила выделить изотиоцианат **40g** в кристаллическом виде. Однако, к нашему сожалению, эта процедура оказалась маловоспроизводимой.

Наконец, мы изучили превращения с участием непредельного кетона **39h**, содержащего в положении 3 тозилную группу. При проведении реакции в течение 6 часов при комнатной температуре продукт содержал лишь 20% изотиоцианата **40h** (*строка 16*). Увеличение времени реакции до 24 ч или 48 ч (*строки 17, 18*) не показало значительных улучшений. Мы предположили, что наблюдаемая низкая степень превращения обусловлена тем, что за столь длительное время избыток тиоциановой кислоты снижается из-за побочных процессов с её участием. Однако, последовательное двукратное добавление тройного избытка NH₄NCS и H₂SO₄ с интервалом в 24 ч, напротив, привело к небольшому снижению степени превращения (*строка 19*). Наблюдаемая закономерность может объясняться значительной зависимостью скорости реакции от избытка HNCS. Уменьшение температуры, равно как и её увеличение (*строки 20–22*), не позволили добиться увеличения доли продукта. Добавление дополнительного эквивалента серной кислоты также не оказало значительного эффекта (*строка 23*). Попытки выделения **40h** методом колоночной хроматографии оказались безуспешны ввиду его нестабильности.

Таким образом, введение в исходный непредельный кетон дополнительной функциональной группы в положение 3 оказывало значительное влияние на поведение этих соединений в реакциях с HNCS по сравнению с бензальацетонами **37a-e**. Мы полагаем, что наблюдаемая разница в скоростях реакций обусловлена совокупным влиянием термодинамического фактора и чувствительностью реакции к свойствам реакционной массы, которая во всех опытах представляла собой двухфазную систему. Так, в опытах с участием кетонов **39a-c,h** ($W = \text{PhS, Ts}$) образовывались густые, трудноперемешиваемые масла, в то время как реакционная масса в превращениях с бензальацетонами **37a-c,e** и их замещёнными аналогами **39d-f** была заметно менее вязкой, что положительно влияло на процессы массопереноса.

Полученные в результате исследований данные свидетельствуют об обратимости присоединения HNCS. Наилучшие результаты с точки зрения конверсии исходных соединений были достигнуты нами при проведении реакции кетонов **39a-h** с NH_4NCS и H_2SO_4 (мольное соотношение 1:6:3, соответственно) в воде при комнатной температуре в течение 2–24 ч. Все полученные неочищенные продукты после обработки реакционной массы путём экстракции, включавшей нейтрализацию HNCS промыванием насыщенным водным раствором NaHCO_3 , представляли собой темно-оранжевые масла.

Необходимо отметить, что изотиоцианаты **40a-c,g,h** образовывались в виде смесей двух диастереомеров. Для соединений **40a-c** относительная конфигурация была определена на основе анализа спектров ^1H ЯМР продуктов их реакции с гидразином*. Чистые образцы изотиоцианатов ($3R^*,4S^*$)-**40a-c** в виде белых порошков были выделены после очистки колоночной хроматографией с дальнейшим промыванием петролейным эфиром на фильтре Шотта. Выделение чистых изотиоцианатов (R^*,R^*)-**40a-c** хроматографией осложнилось их крайне близкой с кетонами **39a-c** хроматографической подвижностью. В конечном счёте, соединение **40a** было выделено в виде смеси, содержащей исходный непредельный кетон **39a**, изотиоцианаты (R^*,S^*)-**40a** и (R^*,R^*)-**40a** в соотношении 45:15:40. В случае соединений **40b,c** соответствующие соотношения составили 49:39:12 и 57:45:8. В дальнейших реакциях использовали либо чистые соединения (R^*,S^*)-**40a-c**, либо очищенные смеси (R^*,S^*)- и (R^*,R^*)-**40a-c** с примесью исходных кетонов **39a-c**. Для очистки соединений **40d-f** ($W = \text{Ac}$) применялась флеш-хроматография (10 г силикагеля на 1 г смеси) с дальнейшим промыванием петролейным эфиром.

В заключение стоит отметить, что полученные замещённые изотиоцианаты продемонстрировали нестабильность при очистке на силикагеле, что несколько затрудняло работу с ними. Согласно данным спектров ^1H ЯМР упаренных неочищенных экстрактов с добавлением определенного количества сукцинимиды, как внутреннего весового стандарта, выход соединений **40a-g** в оптимальных условиях составил 47–65% (строки 5-8, 11-13). После

* См. раздел 3.2.3

очистки колоночной хроматографией полученных смесей наблюдали значительное снижение выхода, вплоть до 22% в пересчёте на непредельный кетон. Полученные изотиоцианаты **40a-f** дополнительно очищались перекристаллизацией из метанола и хранились при $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3.2.2. Реакция β -изотиоцианатокетонов, полученных из бензальацетонов, с гидразином. Синтез шестичленных циклических тиосемикарбазидов, их ациклических изомеров - 4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов, а также их производных

Результаты, достигнутые в синтезе различных β -изотиоцианатокетонов, позволили заложить прочный фундамент для дальнейших исследований. Согласно нашему синтетическому плану следующей стадией работы стал синтез предшественников циклических тиосемикарбазидов из изотиоцианатов **37a-e**, которые использовали для получения 4-(3-оксоалкил)тиосемикарбазидов **41a-e** и гидразонов **44a-e** (Схема 19).

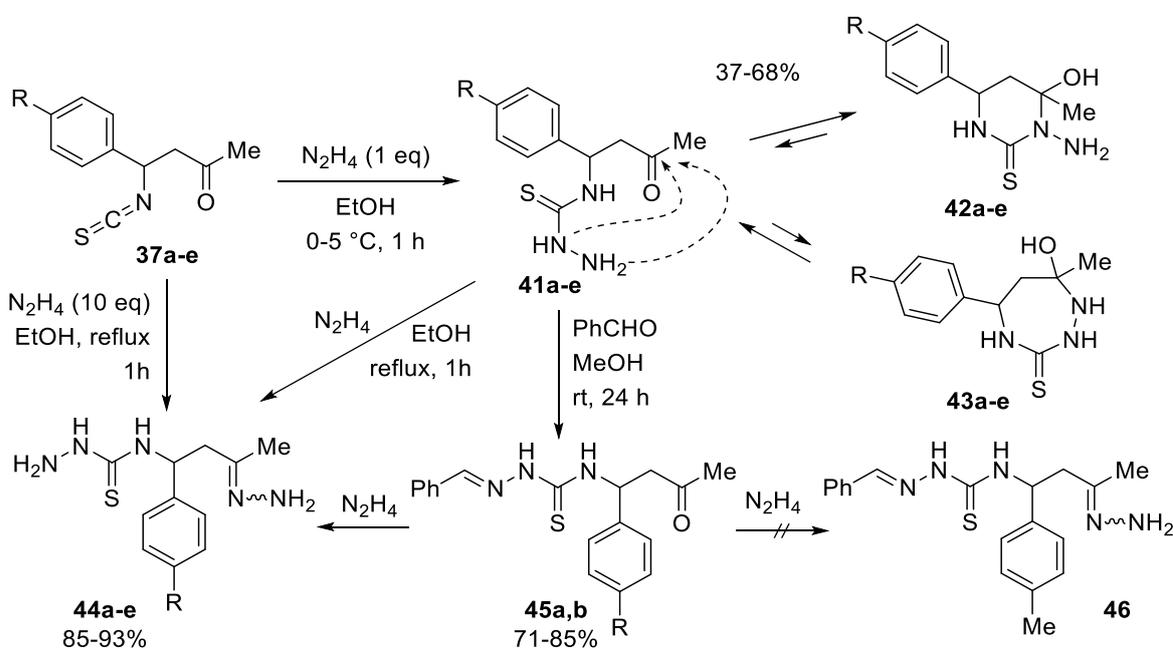


Схема 19

Синтез гидразона **44b** включал добавление спиртового раствора $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 экв.) к раствору чистого изотиоцианата **37b** при перемешивании на ледяной бане с последующим кипячением в течение 1 ч. Продукт **44b** выделили с выходом 78% после удаления растворителя и избытка гидразина с последующей фильтрацией. Ограничением приведённой методики является необходимость использования чистых исходных соединений, не содержащих примесей непредельных кетонов **36**, поскольку последние способны реагировать с гидразином, давая соответствующие замещённые пиразолы [224–226].

Мы разработали альтернативную двухстадийную методику синтеза гидразонов **44a-e** из смесей **36a-e** и **37a-e**, очищенных с помощью флеш-хроматографии. Первая стадия заключалась

в добавлении эквимольных (по отношению к изотиоцианату **37**) количеств $N_2H_4 \cdot H_2O$ к смеси, содержащей изотиоцианат **37** и непредельный кетон **36**. Реакцию проводили в EtOH при охлаждении на ледяной бане в течение 1 ч. Растворитель упаривали, твердый остаток растирали с петролейным эфиром и отфильтровывали, промывая водой и петролейным эфиром.

Полученные продукты присоединения гидразина к изотиоцианатной группе могут существовать в трех изомерных формах, а именно в циклической форме 1-амино-6-гидрокси-пиримидин-2-тионов **42a-e**, в циклической форме 7-гидрокси-1,2,4-триазепан-3-тионов **43a-e** и ациклической форме 4-(оксоалкил)тиосемикарбазидов **41a-e**. Строение полученных аддуктов как в твердом состоянии, так и в растворах определяли методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, соответственно. ИК спектры этих соединений в таблетках KBr показывают наличие двух интенсивных полос “тиоамид-II” в областях 1513–1524 и 1477–1482 cm^{-1} , а также менее интенсивной полосы ножничных колебаний группы NH_2 в области 1611–1621 cm^{-1} . Эти данные, а также полное отсутствие полосы валентных колебаний связи $C=O$ в области 1700–1720 cm^{-1} , свидетельствуют о том, что полученные продукты в твердом состоянии представляют собой исключительно пиримидины **42a-e**. Общие выходы выделенных продуктов в пересчете на исходные бензальацетоны **36a-e** составили 37–68% (Таблица 8).

Таблица 8. Синтез 1-амино-6-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов **42a-e** реакцией изотиоцианатокетонов **37a-e** с гидразином.^a Кольчато-цепная изомерия **42a-e** в растворах.

№ п/п	Исходная смесь (соотношение 37/36)	R	Продукт	Выход 42 , % ^b	Состав равновесных смесей в растворе в $DMSO-d_6$, % ^{c,d}		
					41	(4R*,6S*)- 42	(4R*,6S*)- 42
1	37a + 36a (93:7)	H	42a	52	19	65	16
2	37b + 36b (84:16)	Me	42b	54	17	67	16
3	37c + 36c (92:8)	Et	42c	56	15	69	16
4	37d + 36d (73:27)	MeO	42d	37	16	68	16
5	37e + 36e (91:9)	F	42e	68	19	65	16

^a Реакции проводили путем обработки смесей **37a-e** и **36a-e**, полученных присоединением HNCS к кетонам **36a-e** в оптимизированных условиях и очищенных с помощью быстрой колоночной хроматографии, с эквивалентными количествами (в расчете на **37a-e**) $N_2H_4 \cdot H_2O$ в EtOH при 0 °C в течение 1 ч. ^b Выход на две стадии из ненасыщенного кетона **36**. ^c Согласно данным ¹H ЯМР спектроскопии для сырого продукта **42**. ^d Для растворов **42a** в CD_3CN и C_6D_6 соотношение **41a**/(4R*,6S*)-**42a**/(4R*,6S*)-**42a** составило 30:69:25 и 6:69:25, соответственно.

В то же время, согласно данным ЯМР спектроскопии, сырые продукты **42a-e** в растворе в DMSO-*d*₆ представляли собой смеси трёх изомерных соединений – (4*R**,6*S**)- и (4*R**,6*R**)-1-амино-6-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов **42a-e** и 4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов **41a-e** с преобладанием циклических изомеров (*Таблица 8*). Следует отметить, что соотношение компонентов в смесях в зависимости от арильного радикала варьировались незначительно: **41a-e/42a-e** = (15-19):(85-81) и (4*R**,6*S**)-**42a-e**/(4*R**,6*R**)-**42a-e** = (80-81):(20-19). Другие возможные циклические изомеры, 7-гидрокси-1,2,4-триазепан-3-тионы, **43a-e** в ЯМР-спектрах в растворе в DMSO-*d*₆ не наблюдались. Отметим также, что указанные соотношения не изменялись при выдерживании растворов в DMSO-*d*₆ в течение длительного времени. Кроме того, ЯМР спектры перекристаллизованных образцов пиримидинов **42a-e** в DMSO-*d*₆ показывают те же молярные соотношения изомеров, что и в случае сырых пиримидинов. Все вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что пиримидины **42a-e** в растворах в DMSO-*d*₆ быстро дают равновесные смеси кольчато-цепных изомеров. Более того, быстрое образование равновесных смесей наблюдается и для растворов пиримидинов в других растворителях, что было показано нами на примере соединения **42a**, которое в растворе в CD₃CN и в C₆D₆ давало смеси соединений **41a**, (4*R**,6*S**)-**42a** и (4*R**,6*S**)-**42a** в соотношениях 30:69:25 и 6:69:25, соответственно. Обнаруженная нами кольчато-цепная изомерия пиримидинов **42a-e** является важнейшим фактором их реакционной способности.

На примере чистого изотиоцианата **37a** мы продемонстрировали, что реакция этого соединения с гидразином даёт, по существу, тот же результат (за исключением выхода), что и для смесей **37a** и **36a** (*см. выше*). Действительно, обработка изотиоцианата **37a** с 1.12 эквивалентами N₂H₄·H₂O в EtOH или 1.05 эквивалентами N₂H₄·H₂O в MeCN (в обоих случаях при комнатной температуре в течение 1 ч) дала пиримидин **42a** с выходом 86 и 89%, соответственно.

Можно предположить, что реакции изотиоцианатов **37a-e** с N₂H₄·H₂O протекают путем первоначального нуклеофильного присоединения гидразина к высокоэлектрофильной изотиоцианатной группе с образованием 4-(оксоалкил)тиосемикарбазидов **41a-e**, которые претерпевают быструю гетероциклизацию с участием атома азота N-2 с образованием пиримидинов **42a-e**.

Представлялось важным установить, является ли исключительное образование пиримидинов результатом термодинамического или кинетического контроля. С целью определения термодинамических параметров превращения тиосемикарбазида **41a** в изомерные гидроксипиримидины **42a** или в изомерные триазепаны **43a** в растворах EtOH и DMSO нами выполнены расчеты методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p) (модель PCM), результаты которых представлены в *Таблице 9*.

Таблица 9. Относительные значения электронной энергии (ΔE , ккал/моль) и свободной энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль) стереоизомеров соединений **42a** и **43a** в наиболее стабильных конформациях в растворах EtOH и DMSO.

Изомер	EtOH ^a		DMSO ^a	
	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
41a	0	0	0	0
(4R*,6S*)- 42a	1.9	5.96	2.09	6.14
(4R*,6R*)- 42a	1.92	6.21	2.08	6.37
(5R*,7S*)- 43a	7.51	12.26	7.66	12.37
(5R*,7R*)- 43a	7.55	12.56	7.71	12.7

^a Расчёты выполнены методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p) с использованием модели поляризуемого континуума (PCM). Значения свободных энергий рассчитаны при 298 К и 1 атм.

Из *Таблицы 9* можно видеть, что с термодинамической точки зрения ациклическая форма **41a** значительно более предпочтительна по сравнению с 6- и 7-членными циклами **42a** и **43a**. Образование же в ходе реакции изотиоцианатов **41a-e** с гидразином исключительно пиримидинов **42a-e** можно объяснить гетерогенным характером реакции, значительно изменяющим её термодинамические характеристики.

Мы предположили, гетероциклизация тиосемикарбазидов **41a-e**, первоначально образующихся в реакции изотиоцианатов **37a-e** с гидразином, с участием низконуклеофильного атома азота N-2 протекает при каталитическом действии гидразина как основания, которое значительно снижает энергетические барьеры процесса. На *Схеме 20* описан вероятный путь превращения тиосемикарбазидов **41a-e** в пиримидины **42a-e**, в котором молекула N₂H₄ играет роль основания. Первый этап должен включать образование предреакционных комплексов **A** между реакционноспособными конформациями тиосемикарбазидов **41a-e** и N₂H₄. Отщепление кислого протона от амидной группы NH под действием N₂H₄ приводит к образованию солей **B**, которые подвергаются циклизации через переходные состояния **TS[#]** с образованием комплексов **C** и, затем, пиримидинов **4a-e**. Этот путь подтвержден расчетами методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p) с использованием модели поляризуемого континуума (PCM) на примере циклизации соединения **41a**, катализируемой гидразином, для раствора в EtOH с образованием пиримидина **42a** (*Рисунок 4*).

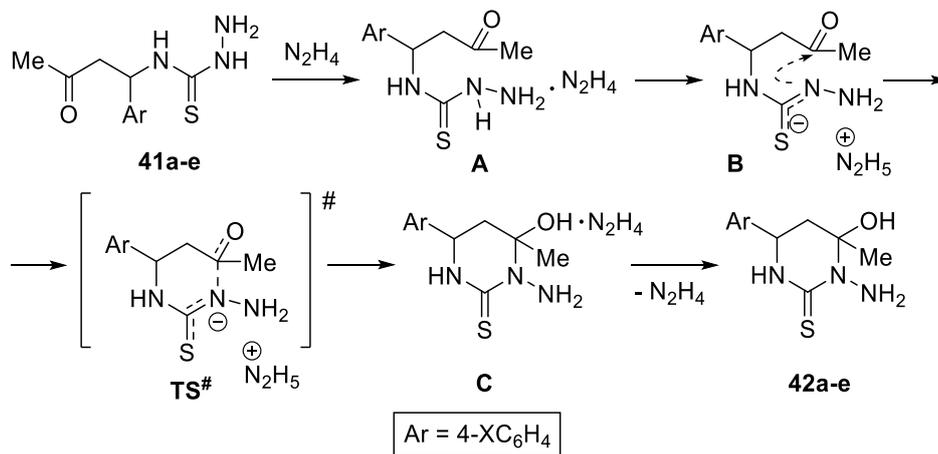


Схема 20

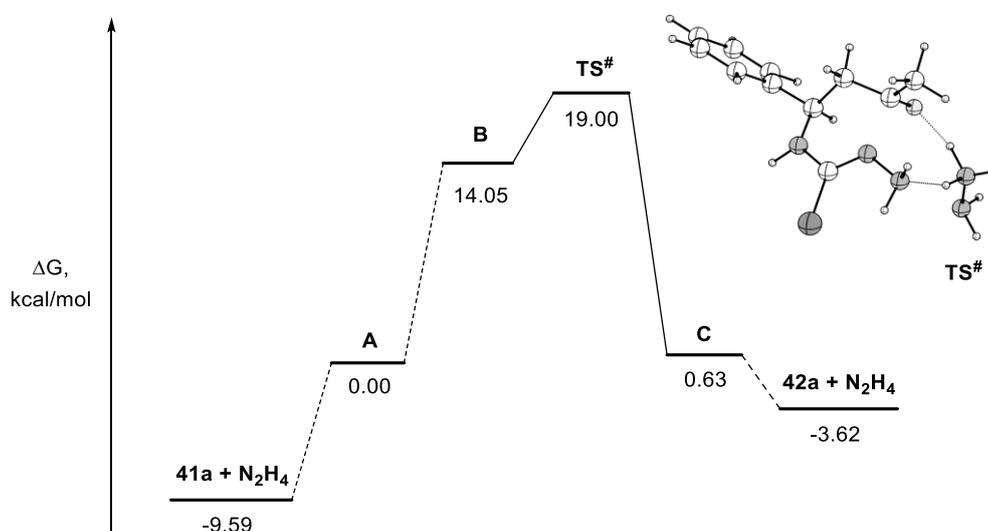


Рисунок 4

На Рисунке 4 представлены значения свободных энергий Гиббса для начальной (**41a** + N₂H₄) и конечной (**42a**) систем, а также интермедиатов (**A–C**) и переходного состояния **TS#**. Стоит отметить, что превращение соли **B** в комплекс **C** характеризуется низкой энергией активации (ΔG = 4.95 ккал/моль), что обусловлено значительной стабилизацией переходного состояния за счёт образования водородных связей.

На следующей стадии полученные пириимидины **42a–e** кипятили с 10-кратным избытком N₂H₄·H₂O в EtOH в течение 1 ч, в результате чего с высокими выходами (85–93%) были синтезированы соответствующие гидразоны **44a–e** (Схема 19). Выделенные соединения представляли собой смеси (*Z*)- и (*E*)-изомеров с преобладанием последних. Конфигурация этих продуктов была установлена с использованием эксперимента ¹H,¹H NOESY. Так, в спектре гидразона **44a** наблюдали NOE взаимодействия между протонами Me- и =N-NH₂ групп, в то время как в спектре минорного (*Z*)-изомера соответствующие кросс-пики отсутствовали.

Обнаружено, что между (*E*)- и (*Z*)-изомерами гидразонов **44a-e** в растворах в DMSO-*d*₆ существует динамическое равновесие. Так, в ¹H ЯМР спектре раствора гидразона **44a** при комнатной температуре через 1 ч после растворения соотношение (*E*)- и (*Z*)-изомеров составило 95:5, а после выдерживания этого раствора при комнатной температуре дополнительно 54 ч указанное соотношение изменилось до 84:16. При выдерживании раствора в течение еще 114 ч соотношение не изменялось, что говорит о достижении равновесного состояния системы.

В работе нашей научной группы ранее было продемонстрировано, что 4-(3-оксобут-1-ил)семикарбазоны в присутствии кислот претерпевают селективное превращение в соответствующие 14-членные бис-семикарбазоны [170]. Поэтому нами были синтезированы тиосемикарбазоны **45a,b**, которые в дальнейшем использовались в качестве исходных соединений для синтеза макроциклов. Эти тиосемикарбазоны получены реакцией пиримидинов **42a,b** с бензальдегидом (1.6 экв.) в метаноле при комнатной температуре (Схема 19). После обработки реакционной массы (*E*)-4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазоны бензальдегида **45a,b** были выделены с выходами 89 и 74%, соответственно.

В рамках ранее проведённой работы было показано, что кислотнo-катализируемая реакция с участием гидразонов 4-(3-оксобут-1-ил)семикарбазонов бензальдегида обеспечивает высокую диастереоселективность (*de* = 90–100%) и может успешно применяться в синтезе 14-членных бис-семикарбазонов [170]. В развитие этих исследований мы попытались получить гидразон 4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазона **46** реакцией кетона **45b** с гидразином, используя условия, аналогичные условиям синтеза гидразонов 4-(3-оксобут-1-ил)семикарбазонов. Однако, к нашему удивлению, обработка кетона **45b** гидразин-гидратом (20 экв.) в EtOH при комнатной температуре в течение 5 ч привела не только к образованию гидразонового фрагмента, но и к удалению бензилиденовой группы с образованием гидразона **44b** с выходом 81%. Последнее соединение также получалось и в более мягких условиях (5 экв. N₂H₄·H₂O, EtOH, кт, 4 ч).

3.2.3. Реакция β-изотиоцианатокетонов, полученных на основе α-функционально замещённых бензальацетонов, с гидразином и алкилгидразинами. Синтез функционализированных шестичленных циклических тиосемикарбазидов и 4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов

В продолжении работы по синтезу предшественников циклических тиосемикарбазонов была изучена реакция α-функционально замещённых изотиоцианатокетонов с гидразинами.

Реакцию соединения **40a** с эквимольным количеством N₂H₄·H₂O проводили в MeCN или EtOH при перемешивании на ледяной бане. При этом был получен аддукт, который согласно данным ИК спектроскопии в кристаллическом состоянии имел циклическое строение и представлял собой исключительно соответствующий пиримидин **48** (Схема 21).

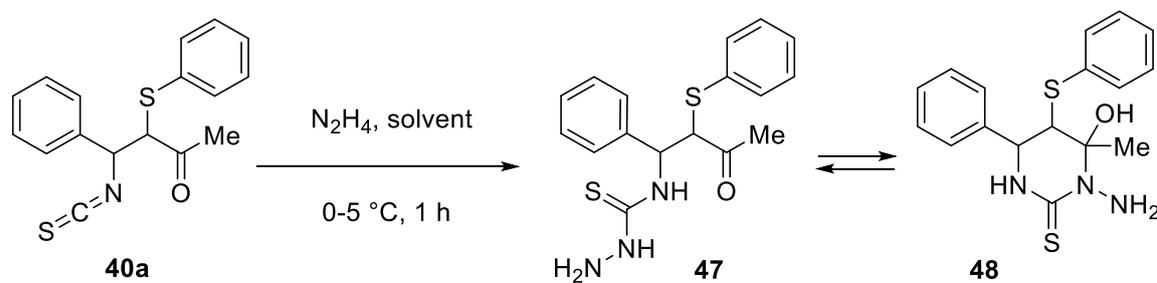


Схема 21

В ИК спектре полученного аддукта в таблетке КВг присутствуют две характерные и очень интенсивные полосы “тиоамид-II” при 1518 и 1493 см^{-1} , а также полоса ножничных колебаний группы NH_2 при 1624 см^{-1} . Кроме того в спектре полностью отсутствует полоса валентных колебаний связи $\text{C}=\text{O}$ в области $1700\text{--}1720\text{ см}^{-1}$, которая должна была бы наблюдаться в случае ациклического изомера **47**. Приведенные данные доказывают циклическую 1-амино-6-гидроксипиримидиновую структуру выделенного продукта в твердом состоянии.

При изучении строения полученного соединения в растворах методом ^1H ЯМР спектроскопии мы столкнулись с тем же явлением, которое ранее мы отмечали для пиримидинов **42a-e***, а именно соединение **48** быстро превращалось в растворах в равновесную смесь двух диастереомерных пиримидинов с различными конфигурациями нового стереоцентра С-6 и их ациклических изомеров **47**. С одной стороны это значительно затрудняло описание отдельных соединений, а с другой создавало дополнительные возможности для стереохимических отнесений, включая определение стереохимии исходного изотиоцианата **40a**.

На начальном этапе исследования в качестве исходного субстрата нами был выбрана смесь диастереомерных изотиоцианатов (R^*,R^*)- и (R^*,S^*)-**40a** (соотношение 79:21) со значительным количеством непредельного кетона **39a** ($40a/39a = 42:58$), полученная после хроматографического разделения продукта реакции кетона **39a** с HNCS . Реакцию этой смеси с эквимолярным количеством гидразина (по отношению к изотиоцианатам **40a**) проводили в MeCN при охлаждении на ледяной бане в течение 1 ч. После упаривания растворителя при пониженном давлении полученный маслянистый остаток растирали с петролейным эфиром, отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и водой. Полученный продукт очищали путем кипячения в MeOH с последующей фильтрацией. Анализ ^1H ЯМР спектра очищенного таким образом продукта в $\text{DMSO-}d_6$ показал наличие трех наборов сигналов, соответствующих равновесной смеси тиосемикарбазида (R^*,R^*)-**47** и двух диастереомеров пиримидинтионов ($4R^*,5R^*,6R^*$)- и ($4R^*,5R^*,6S^*$)-**48** в соотношении 38:52:10, соответственно. Таким образом, в ходе описанной выше очистки полностью удаляется продукт реакции минорного (R^*,S^*)-изомера изотиоцианата **40a** с гидразином.

* См. раздел 3.2.2

В ^1H ЯМР спектре основного стереоизомера гидроксипиримидина **48** наблюдается дублет гидроксильной группы ($\delta = 6.73$ м.д.) с дальней константой $^4J_{\text{H-5,OH}} = 1.2$ Гц, что доказывает ее аксиальное положение. Наличие сигналов протона Н-4 ($\delta = 4.47$ м.д.) в виде дублета дублетов с большим значением вицинальной константы $^3J_{\text{H-4,Hax-5}} = 11.7$ Гц свидетельствует об экваториальной ориентации PhS группы и фенильного заместителя. Дополнительным доказательством геометрии основного стереоизомера служит присутствие в спектре ^1H , ^1H NOESY NOE корреляции между протонами OH и Н-4, показывающее аксиальную ориентацию группы OH и протона Н-4. На основании вышесказанного следует, что основным стереоизомером гидроксипиримидина **48** является $(4R^*,5R^*,6R^*)$ -изомер (Рисунок 5). Ациклический изомер **47**, таким образом, имеет (R^*,R^*) -конфигурацию, а исходным соединением, из которого он получался, является (R^*,R^*) -изомер изотиоцианата **40a**.

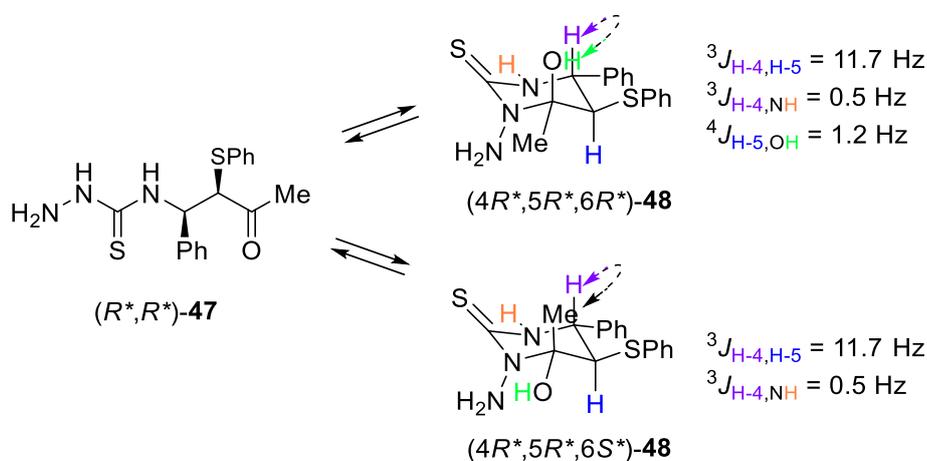


Рисунок 5

На следующем этапе работы в аналогичных условиях мы провели реакцию с участием индивидуального (R^*,S^*) -изомера изотиоцианата **40a**. Полученный при этом гидроксипиримидин **48** в растворе в $\text{DMSO-}d_6$, согласно данным ^1H ЯМР спектроскопии, превращается в равновесную смесь тиосемикарбазида $(4R^*,5S^*)$ -**47** и пиримидина $(4R^*,5S^*,6R^*)$ -**48** в соотношении 71:29, соответственно.

В ^1H ЯМР спектре пиримидина $(4R^*,5S^*,6R^*)$ -**48** в $\text{DMSO-}d_6$ протон Н-4 ($\delta = 5.32$ м.д.), имеющий форму дублета дублетов, характеризуется небольшими вицинальными константами $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 3.2$ Гц и $^3J_{\text{H-4,NH}} = 0.8$ Гц, что свидетельствует о том, что фенильная группа, как и в случае пиримидинов $(4R^*,5R^*)$ -**48**, находится в экваториальном положении, в то время как фенилтиогруппа ориентирована аксиально. Дополнительным доказательством в пользу этого является то, что сигнал протона Н-5 представляет собой дублет дублетов с дальней константой $^4J_{\text{H-5,NH}} = 2.1$ Гц, указывающей на экваториальное положение этого протона. Информация об ориентации гидроксильной группы была получена из спектра ^1H , ^1H NOESY, в котором присутствовал кросс-пик, соответствующий дальнему взаимодействию протона OH группы с

протоном Н-4, что свидетельствует об аксиальном положении ОН группы и протона Н-4. Таким образом, в растворе в DMSO-*d*₆ семикарбазид (*R*^{*},*S*^{*})-**47** находится в равновесии с пиримидином **48**, имеющим (4*R*^{*},5*S*^{*},6*R*^{*})-конфигурацию (Рисунок 6).

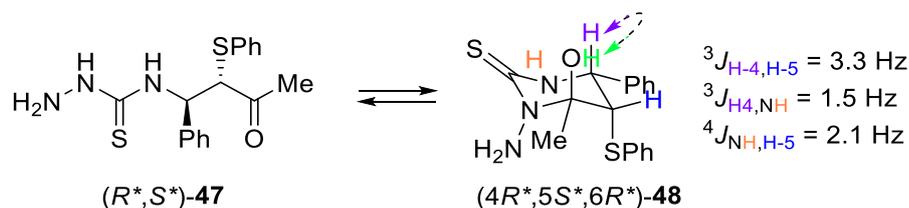


Рисунок 6

Спектры ¹H ЯМР стереоизомеров тиосемикарбазида **47** содержали сигналы протонов NHNH₂ (δ = 8.87–8.81 м.д.) и NHCH (δ = 8.73–8.57 м.д.). Сигнал протона NCH (δ = 6.00–5.95 м.д.) имел форму неразрешенного мультиплета, что может быть связано с более высокой степенью конформационной подвижности тиосемикарбазидов по сравнению с их циклическими изомерами. Метильная группа проявлялась в спектрах при 2.15–2.03 м.д. Атом углерода тиокарбонильного фрагмента в спектре ¹³C ЯМР давал сигнал в интервале 201.52–201.45 м.д.

Нами показано, что реакция изотиоцианатокетонов (*R*^{*},*S*^{*})-**40a-c** в эквивалентном количестве метилгидразина или этилгидразина в MeCN или EtOH протекает исключительно региоселективно с образованием соответствующих функционализированных 2-метил- и 2-этилтиосемикарбазидов (*R*^{*},*S*^{*})-**49a-d** с высокими выходами (Схема 22).

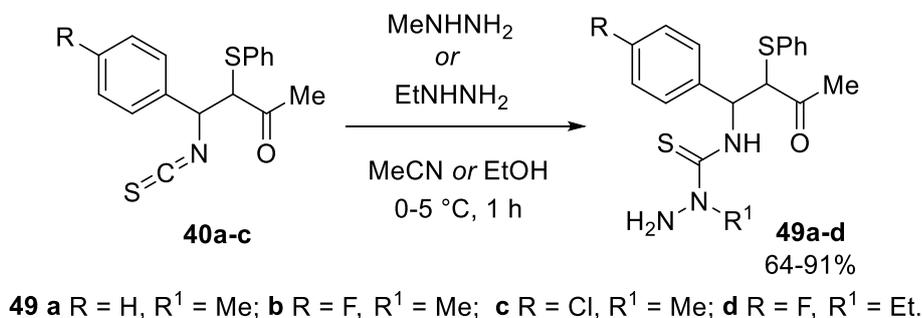


Схема 22

В аналогичных условиях при взаимодействии смесей (*R*^{*},*S*^{*})- и (*R*^{*},*R*^{*})-изотиоцианатов **40a-c** (соотношение 1:1) и непредельных кетонов **39a-c** с эквивалентным количеством метилгидразина были получены изомерные смеси 2-метилтиосемикарбазидов (*R*^{*},*S*^{*})- и (*R*^{*},*R*^{*})-**49a-c**. После окончания реакции растворитель упаривали, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 с использованием смеси эфир-*t*-BuOMe и последующим элюированием *t*-BuOMe или хлороформом.

3.2.4. Гетероциклизация 4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов в семичленные циклические тиосемикарбазоны - 2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тионы

3.2.4.1. Синтез 6-незамещённых 2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тионов

В продолжении исследований по разработке подходов к синтезу новых гетероциклических структур мы изучили циклизацию полученных нами пириимидинов **42** в 6-незамещённые 2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тионы **50** в различных условиях. В более ранних исследованиях [210] на примере алкилзамещённых 1-амино-6-гидроксигексагидропириимидин-2-тионов было продемонстрировано, что они могут быть превращены в соответствующие 1,2,4-триазепин-3-тионы под действием сильных оснований. Первоначально, мы изучили возможность превращения пириимидина **42a** в триазепин **50a** под действием KOH или NaOH в EtOH или H₂O при кт или 40°C (Схема 23). Однако реакции либо не протекали (Таблица 10, строка 6), либо получался триазепин **50a** наряду с многочисленными побочными продуктами (строки 1-3, 5). Примечательно, что в ЯМР спектрах выделенных продуктов присутствовали сигналы 14-членного циклического бис-тиосемикарбазона **52a** и 21-членного циклического трис-тиосемикарбазона **53a***. Мы полагаем, что сильные основания способствуют не только гетероциклизации исходных соединений, но и фрагментации по пути реакции ретро-аза-Михаэля, что впоследствии приводит к многочисленным побочным процессам.

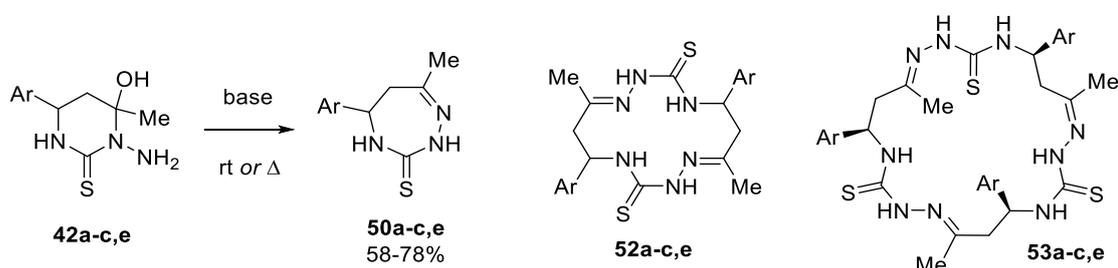


Схема 23

Мы предположили, что использование в качестве промоторов более слабых оснований может привести к снижению скорости нежелательных реакций. Действительно, превращение с участием пириимидинов **42a-c,e** при кипячении в этаноле в присутствии смеси K₂CO₃ и AcOH (1:2) протекало значительно более селективно с образованием, главным образом, соответствующих триазепинов **50a-c,e** (строки 4, 7, 8, 10, и 11) с чистотой 67–98%. На примере пириимидина **42c** мы показали, что даже небольшое увеличение основности системы K₂CO₃/AcOH (соотношение 1.2:2 соответственно) приводит к резкому снижению чистоты продукта (строка 8 vs 9). Аналитически чистые триазепины **50a-c,e** выделяли методом перекристаллизации.

* Подробное обсуждение направленного синтеза этих соединений приведено в разделе 3.2.4.2

Таблица 10. Синтез 6-незамещённых 2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тионов **50**.

№ п/п	Ar	Промотор	Условия реакции	Продукты	Соотношение продуктов ^a	Чистота 50 , % ^b	Выход 50 , % ^c
1	Ph	КОН (2.0)	EtOH, кт, 4 ч	52a+53a+50a	10:2:88	32	-
2	Ph	NaOH (2.0)	EtOH, кт, 3 ч	52a+53a+50a	7:2:91	36	-
3	Ph	NaOH (1.0)	EtOH, кт, 3 ч	52a+53a+50a	17:5:78	21	-
4	Ph	K ₂ CO ₃ (1.0) + AcOH (2.1)	EtOH, кип., 3 ч	52a+50a	2:98	92	74
5	Ph	КОН (2.5)	EtOH, 40 °С, 4 ч	52b+50b	11:89	32	-
6	Ph	NaOH (0.7)	H ₂ O, кт, 3 ч	-	-	-	-
7	4-MeC ₆ H ₄	K ₂ CO ₃ (1.0) + AcOH (2.0)	EtOH, кип., 7 ч	52b+50b	2:98	90	78
8	4-EtC ₆ H ₄	K ₂ CO ₃ (1.0) + AcOH (2.0)	EtOH, кип., 6 ч	52c+50c	3:97	83	78
9	4-EtC ₆ H ₄	K ₂ CO ₃ (1.2) + AcOH (2.0)	EtOH, кип., 2 ч	52c+53c+50c	47:8:45	23	-
10	4-FC ₆ H ₄	K ₂ CO ₃ (1.0) + AcOH (2.0)	EtOH, кип., 3 ч	52e+50e	7:93	70	58
11	4-FC ₆ H ₄	K ₂ CO ₃ (1.0) + AcOH (2.0)	EtOH, кип., 6 ч	52e+50e	6:94	67	60

^a Согласно данным ¹H ЯМР спектроскопии. ^b Чистоту неочищенных триазепинов **50a-c,e** оценивали с помощью анализа спектров ¹H ЯМР как отношение ожидаемой интегральной интенсивности в области ароматических протонов (5H для **50a**, 4H для **50b,c,e**) к наблюдаемой интегральной интенсивности в этой области, умноженной на 100. ^c Выход рассчитан с учетом чистоты триазепинов **50**.

Вероятный механизм циклизации включает депротонирование гидроксильной группы пиримидинтиона **42** с последующим разрывом связи C-6-N-1, протекающим через переходное состояние **TS[#]** (Схема 24). Образующийся ациклический анион **C** подвергается протонированию с образованием ациклического тиосемикарбазида **41**, который претерпевает циклизацию под действием основания в 7-гидрокси-1,2,4-триазепан-3-тион **43** с последующей необратимой дегидратацией в конечные триазепины **50**.

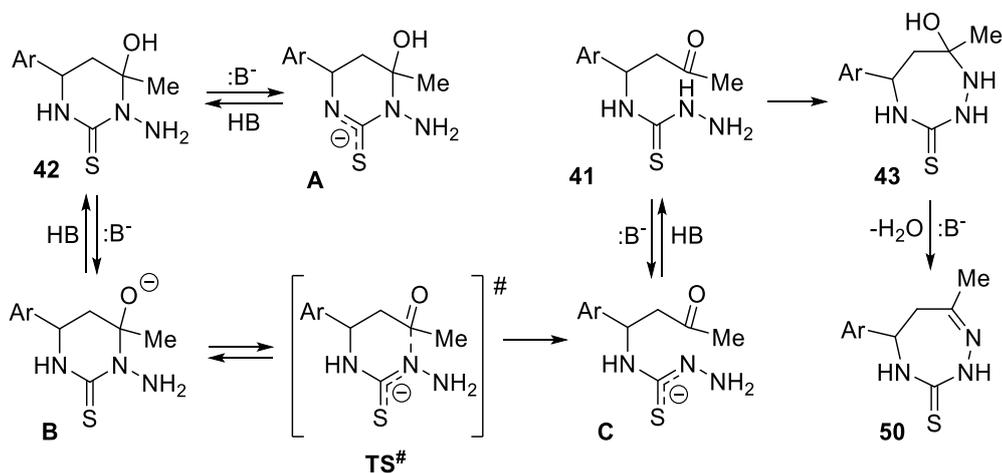


Схема 24

Полученные соединения **50a-c,e** представляют собой ранее неизвестные представители 5-арилзамещённых тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионов, представляющих интерес, в частности, в качестве исходных соединений для развития химии этого редкого класса гетероциклов.

3.2.4.2. Синтез 6-фенилтиозамещённых 2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тионов

В рамках работы, посвящённой синтезу функционализированных гетероциклических соединений, нами была изучена возможность превращения 1-амино-6-гидроксипиримидина **48**, содержащего в положении 5 фенилтиогруппу, в соответствующий триазепин **51a**. В качестве субстрата был выбран (4*R**,5*S**,6*R**)-изомер пиримидина **48**, реакции проводили в присутствии кислот или оснований (Схема 25).

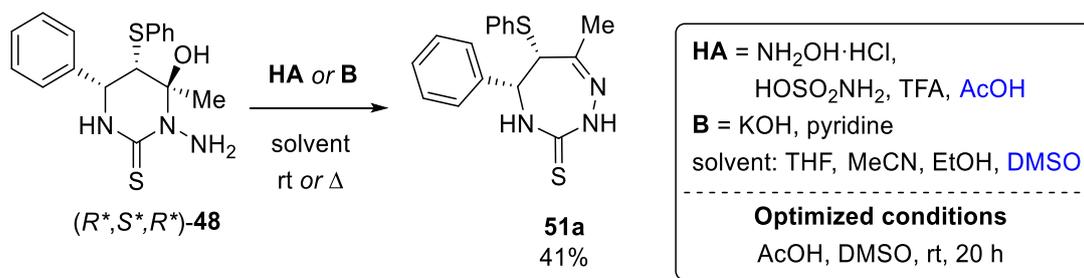


Схема 25

Основной проблемой стала высокая скорость побочных процессов, приводивших к значительному снижению чистоты продукта. В условиях, которые ранее успешно использовали для синтеза 7- и 14-членных макроциклов, превращение с фенилтиопроизводными показало неудовлетворительные результаты. Исходные соединения проявляли чувствительность к природе растворителя и кислоты, её избытку, температуре и времени реакции. При этом изменение параметров реакции весьма ограниченно влияло на прохождение побочных процессов, которые протекали даже в мягких условиях.

Так, при кипячении с $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcOH или сульфаминовой кислотой в метаноле и ацетонитриле целевой триазепинтион ($5R^*,6S^*$)-**51a** практически не образовывался. В спектрах выделенных продуктов часто присутствовали сигналы многочисленных примесей, а также диастереомерный тиосемикарбазид ($5R^*,6R^*$)-**47**, соответствующие ($4R^*,5R^*$)-пиримидинтионы **48** и триазепин ($5R^*,6R^*$)-**51a**, что свидетельствует об способности исходного соединения претерпевать частичную эпимеризацию в присутствии кислот при нагревании.

При кипячении в этиловом спирте с AcOH (0.5–4.0 экв.) образование триазепина ($5R^*,6R^*$)-**51** удалось подавить практически полностью, но чистота продукта во всех опытах всё ещё была недостаточно высокой. Замена растворителя на DMSO с одновременным увеличением избытка уксусной кислоты до 16 эквивалентов позволила получить технический продукт, содержавший менее 1% эпимерного триазепина ($5R^*,6R^*$)-**51a**. Продукт, полученный в найденных оптимальных условиях, очищали колоночной хроматографией.

По аналогии с подходом, разработанным ранее, мы исследовали возможность проведения превращения с участием пиримидинтиона ($4R^*,5S^*,6R^*$)-**48** в присутствии оснований, таких, как KOH в MeOH или EtOH , а также в пиридине. Согласно данным ЯМР спектров даже при комнатной температуре исходное соединение подвергалось эпимеризации, а в жестких условиях – разложению, что делает методику с использованием кислот наиболее предпочтительной.

Мы также изучили циклизацию 2N-замещённых тиосемикарбазидов (R^*,S^*)-**49a-d** в соответствующие триазепины **51b-e** (Схема 26). Важной особенностью этих субстратов является наличие алкильной группы при атоме N-2, блокирующей образование пиримидинов, что, очевидно, приводит к повышению селективности за счёт устранения ряда побочных реакций.

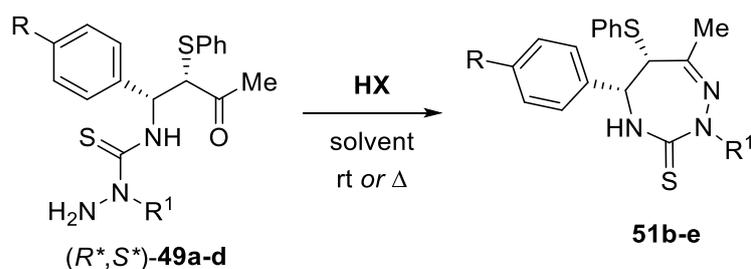


Схема 26

Исходя из данных, полученных для реакции с участием пиримидина **48**, мы предположили, что циклизация его *N*-метилпроизводного **49a** также будет протекать в мягких условиях. Реакция в присутствии каталитических количеств $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ проходила при комнатной температуре в течение 1 ч (Таблица 11, строка 1), конверсия в триазепин ($5R^*,6S^*$)-**51b** составила 85%. Однако, в ^1H ЯМР спектре присутствовали также сигналы значительного количества минорных примесей. Следует отметить, что в спектре также наблюдались сигналы (R^*,R^*)-изомера тиосемикарбазиды **49a** и эпимерного триазепинтиона ($5R^*,6R^*$)-**51b**. При замене растворителя на этанол (строка 2)

реакция практически не протекала, и целевой триазепинтион присутствовал только в следовых количествах. Опыт с избытком уксусной кислоты (*строка 3*) показал, что при комнатной температуре скорость реакции недостаточно высока. Согласно ^1H ЯМР спектру, степень конверсии в этих условиях составила лишь 11%, а в спектре были обнаружены следы соединений $(5R^*,6R^*)$ -**49a** и $(5R^*,6R^*)$ -**51b**.

Таблица 11. Исследование циклизации 2N-замещённых тиосемикарбазидов (R^*,S^*) -**49a-d**.

№ п/п	Субстрат	R	R ¹	НХ (экв.)	Растворитель	Условия-реакции	Продукт	Выход, %
1	49a	H	Me	TsOH·H ₂ O (0.5)	THF	кт, 1.17 ч	51b	-
2	49a	H	Me	TsOH·H ₂ O (0.5)	EtOH	кт, 76 ч	51b	-
3	49a	H	Me	AcOH (4.0)	THF	кт, 24 ч	51b	-
4	49a	H	Me	AcOH (10.0)	MeCN	кт, 48 ч	51b	-
5	49a	H	Me	TFA (1.0)	MeCN	кт, 4 ч	51b	-
6	49a	H	Me	AcOH (16.0)	DMSO	кт, 24 ч	51b	-
7	49a	H	Me	AcOH (16.0)	DMSO	кт, 72 ч	51b	72
8	49b	F	Me	AcOH (16.0)	DMSO	кт, 72 ч	51c	87
9	49c	Cl	Me	AcOH (16.0)	DMSO	кт, 72 ч	51d	85
10	49d	F	Et	AcOH (16.0)	DMSO	кт, 72 ч	51e	65 ^a

^a Выход рассчитан на основе данных ЯМР для неочищенного продукта

Мы предположили, что скорость превращения может возрасти при увеличении избытка кислоты и времени реакции с заменой растворителя на более полярный (*строка 4*). Однако, это не позволило добиться значительных изменений степени конверсии. Замена кислоты на TFA (*строка 5*) привела к заметному увеличению скорости реакции, но чистота продукта при этом всё ещё оставалась довольно низкой. Стало понятно, что для протекания реакции необходимо использовать более мягкие условия и более полярный растворитель, такой, как DMSO. В найденных оптимальных условиях (*строка 7*) циклизация протекала селективно с образованием $(5R^*,6S^*)$ -**51b**. Впоследствии методика была обобщена на другие субстраты (*строки 8-10*). Реакционные массы нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, осадки фильтровали и высушивали. Для удаления остатков DMSO продукты перемешивали с водой в течение одной ночи, с хорошими выходами получая триазепины $(5R^*,6S^*)$ -**51b-e**.

С целью исследования влияния относительной конфигурации субстрата на скорость его превращения в триазепин нами была изучена трансформация смесей (R^*,S^*)- и (R^*,R^*)-**49a-c**. В найденных для (R^*,S^*)-**49a** оптимальных условиях (кт, 72 ч) степень превращения (R^*,R^*)-**49a** в соответствующий триазепинтион составила 72%. В оптимальных условиях реакцию проводили при нагревании (16 экв. AcOH, DMSO, 24 ч, 60 °C), что позволило значительно уменьшить время превращения, при этом сохранив высокие степени конверсии и чистоты.

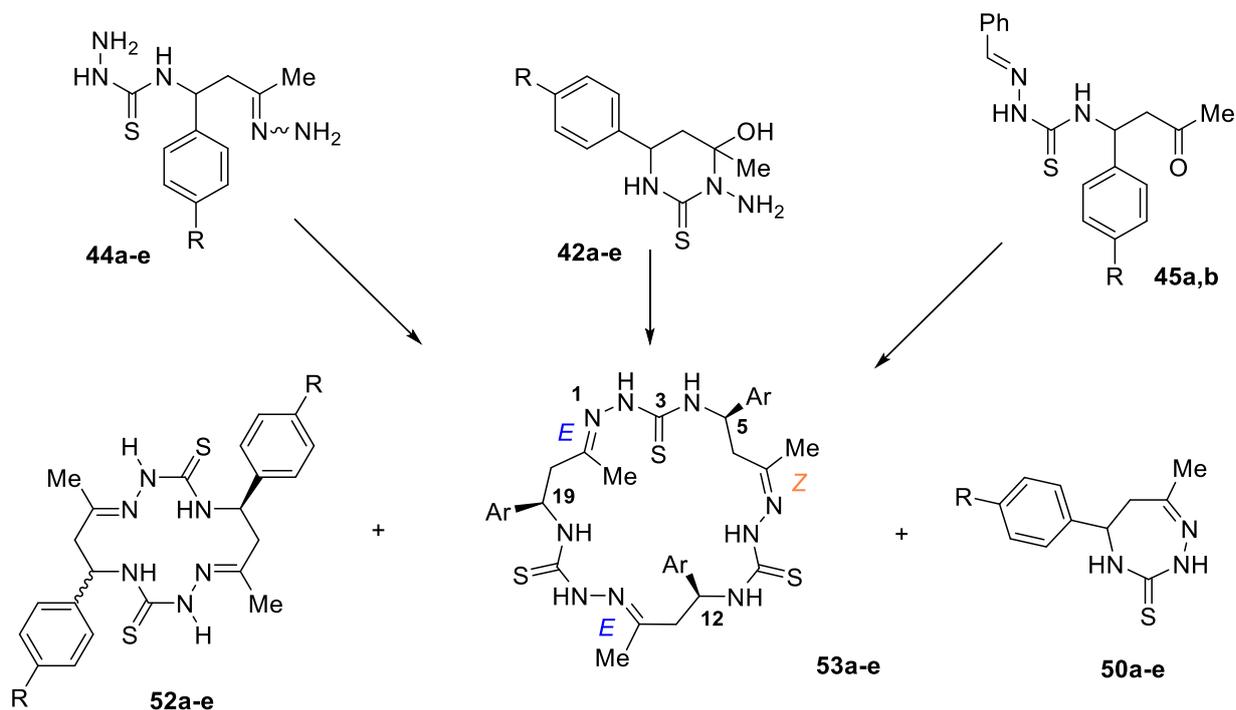
3.2.5. Гетероциклизация шестичленных циклических тиосемикарбазидов, их ациклических изомеров - 4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов, а также их производных в 14- и 21-членные циклические тиосемикарбазоны

Исследования, проведённые ранее нашей научной группой, показали, что гидразоны 4-(1-арил-3-оксобут-1-ил)семикарбазидов и 4-(1-арил-3-оксобут-1-ил)семикарбазонов при кипячении в EtOH или MeCN в присутствии сильных кислот (TsOH, TFA) подвергаются быстрой циклодимеризации, в результате чего с высокими выходами и высокой стереоселективностью образуются 14-членные циклические бис-семикарбазиды*. Также обнаружено, что гидразон 4-(3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазид при обработке сильными кислотами в зависимости от условий реакции превращается или в 14-членный циклический бис-тиосемикарбазон, или в 28-членный циклический тетракис-тиосемикарбазон или же в смеси этих соединений. Вне сомнений, самосборка того или иного полиазамакроцикла указанным методом в значительной степени определяется структурой исходного гидразона и условиями превращения. В развитие указанных исследований в настоящей работе мы детально изучили макроциклизацию полученных нами гидразонов 4-(1-арил-3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов **44a-e**, 1-амино-4-арил-6-гидрокси-гексагидропиримидин-2-тионов **42a-e**, 4-(1-арил-3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов **41a-e**, а также 4-(1-арил-3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазонов **45a,b**. Реакции проводили в присутствии различных кислотных промоторов (TsOH·H₂O, NH₂OH·HCl, CF₃COOH, HOSO₂NH₂, TsOH + N₂H₅OTs) или без них, в различных растворителях (MeCN, EtOH, MeOH, ТГФ), при комнатной температуре или кипячении, различной продолжительности реакции (1, 2, 4, 6 и 48 часов), а также с варьированием количеств промотора и методов смешения реагентов. Стандартная процедура выделения продукта реакции включала удаление растворителя при пониженном давлении, обработку остатка водным раствором NaHCO₃, фильтрацию и промывку осадка.

Нами показано, что в общем случае реакция с указанными субстратами и промоторами приводит к образованию соответствующих 14-членных циклических бис-тиосемикарбазонов **52a-e**, 21-членных циклических трис-тиосемикарбазонов **53a-e** и 7-членных циклических

* См. главу 2.6 литературного обзора

тиосемикарбазонов **50a-e** (Схема 28). Мольное соотношение между указанными продуктами, определенное методом спектроскопии ^1H ЯМР, варьировалось в достаточно широких пределах и в значительной степени зависело от субстрата, природы промотора и условий реакции.



41-42, 44, 50, 52-53 a R = H, b R = Me, c R = Et, d R = OMe; e R = F.

45 a R = H, **b** R = Me.

Схема 28

На первом этапе исследования нами изучена макроциклизация гидразонов **44a-e**. Полученные данные представлены в *Таблице 12*. Мы обнаружили, что при кипячении этих субстратов в MeCN в присутствии 1.10 эквивалентов TsOH·H₂O, сильной кислоты Бренстеда (pKa = -0.51 в H₂O), в течение 2 ч с выходами 86-96% образуются практически чистые 14-членные макроциклы **52a-e** (строки 1, 7, 8, 36, 40 и 42). Лишь в случае гидразонов **44a,c** получаются, помимо макроциклов **52a,c**, также незначительные количества тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионов **50a,c** (3 мол% и 6 мол%, соответственно). Следует отметить, что продукты реакции, 14-членные макроциклы **52a-e**, выпадают из реакционных смесей в виде крайне малорастворимых белых твердых веществ.

В ходе сборки 14-членного макроциклического остова на основе используемых исходных соединений возможно образование двух диастереомеров, имеющих два асимметрических центра: *цис*- и *транс*-**52a-e**. Согласно данным спектроскопии ^1H ЯМР, указанные соединения образуются стереоселективно в виде *цис*-изомеров [*цис/транс* = (71–78):(29–22)]. Примечательно, что в ходе исследований, проведенных нашей научной группой ранее, обнаружено, что макроциклизация оксоаналога соединения **44a** в аналогичных условиях приводила к образованию преимущественно *транс*-изомера (*цис/транс* = 4:96) оксоаналога **52a** [170,171].

Таблица 12. Синтез циклических тиосемикарбазонов **50**, **52** и **53**.^a

№	Субстрат ^b	Промотор (экв.)	Растворитель	Условия реакции	Соотношение продуктов (%) ^c			
					52 (цис/транс)	53	50	Выход, (%) ^d
Ar = Ph								
1 ^e	44a	TsOH·H ₂ O (1.10)	MeCN	кип., 2 ч	97 (73:27)	0	3	96
2	44a	TsOH·H ₂ O (1.12)	MeCN	кип., 24 ч	100 (39:61)	0	0	80
3	44a	TsOH·H ₂ O (1.10)	EtOH	кип., 2 ч	77 (76:24)	23	следы	91
4	44a	TsOH·H ₂ O (1.10)	MeOH	кип., 2 ч	61 (77:23)	39	следы	- ^f
5 ^g	44a	TsOH·H ₂ O (1.10)	MeOH	кип., 2 ч	97 (80:20)	3	0	93
6	44a	TsOH·H ₂ O (2.08) + N ₂ H ₄ ·H ₂ O (1.00)	MeOH	кип., 2 ч	67 (76:24)	33	0	91
7	42a	TsOH·H ₂ O (1.11) + N ₂ H ₄ ·H ₂ O (1.01)	MeCN	кип., 24 ч	100 (39:61)	0	0	76
8	42a	TsOH·H ₂ O (1.10)	EtOH	кип., 2 ч	94 (66:34)	0	6	69
9	42a	TsOH·H ₂ O (0.40)	EtOH	кип., 2 ч	80 (64:36)	14	6	- ^f
10	42a	NH ₂ OH·HCl (1.20)	EtOH	кип., 2 ч	100 (71:29)	0	0	73
11	45a	NH ₂ OH·HCl (1.28)	EtOH	кип., 2 ч	100 (75:25)	0	0	7
Ar = 4-MeC ₆ H ₄								
12 ^h	44b	TsOH·H ₂ O (1.10)	MeCN	кип., 2 ч	100 (78:22)	0	0	89
13 ^e	44b	TsOH·H ₂ O (1.10)	MeCN	кип., 2 ч	100 (77:23)	0	0	95
14	44b	TsOH·H ₂ O (1.10)	MeCN	кт, 48 ч	55 (79:21)	42	3	- ⁱ
15	44b	TsOH·H ₂ O (1.10)	EtOH	кип., 2 ч	91 (79:21)	9	0	93
16 ^h	44b	TsOH·H ₂ O (1.11)	EtOH	кип., 2 ч	97 (76:24)	3	0	91
17	44b	TsOH·H ₂ O (1.10)	EtOH	кип., 6 ч	100 (75:25)	0	0	74
18	44b	TsOH·H ₂ O (1.50)	EtOH	кип., 2 ч	100 (79:21)	0	0	87
19 ^j	44b	TsOH·H ₂ O (1.10)	EtOH	кип., 4 ч	75 (76:24)	5	20	- ^k
20	44b	TsOH·H ₂ O (1.10)	EtOH	кт, 48 ч	39 (86:14)	46	15	- ⁱ

21	44b	TsOH·H ₂ O (1.10)	MeOH	кип., 1 ч	56 (79:21)	41	3	- ⁱ
22	44b	TsOH·H ₂ O (1.11)	MeOH	кт, 48 ч	56 (80:20)	44	0	84
23	44b	TsOH·H ₂ O (2.08) + N ₂ H ₄ ·H ₂ O (1.00)	MeOH	кт, 48 ч	53 (83:17)	47	0	70
24	44b	TsOH·H ₂ O (1.13)	THF	кип., 2 ч	87 (78:22)	4	9	71
25	44b	CF ₃ COOH (1.10)	MeCN	кип., 1 ч	100 (75:25)	0	следы	81
26	44b	CF ₃ COOH (1.12)	MeCN	кип., 2 ч	100 (74:26)	0	0	71
27	44b	CF ₃ COOH (1.10)	EtOH	кип., 2 ч	76 (76:24)	20	4	79
28	44b	CF ₃ COOH (1.12)	EtOH	кт, 48 ч	43 (76:24)	50	7	- ⁱ
29	44b	CF ₃ COOH (1.10)	MeOH	кип., 1 ч	44 (76:24)	30	26	- ⁱ
30	44b	CF ₃ COOH (1.12)	MeOH	кип., 2 ч	61 (76:24)	30	9	- ⁱ
31	44b	CF ₃ COOH (1.11)	THF	кт, 48 ч	100 (83:17)	0	следы	56
32	44b	HOSO ₂ NH ₂ (1.11)	MeCN	кип., 2 ч	50 (72:28)	19	31	- ^l
33	44b	HOSO ₂ NH ₂ (1.10)	EtOH	кип., 2 ч	50 (71:29)	24	26	- ⁱ
34	44b	HOSO ₂ NH ₂ (1.10)	MeOH	кип., 2 ч	36 (73:27)	24	40	- ⁱ
35	44b	HOSO ₂ NH ₂ (1.10)	MeOH	кип., 4 ч	48 (73:27)	29	23	- ⁱ
36 ^h	42b	NH ₂ OH·HCl (1.12)	EtOH	кип., 2 ч	100 (76:24)	0	0	91
37	42b	NH ₂ OH·HCl (0.25)	EtOH	кип., 2 ч	91 (81:19)	2	7	80
38	42b	TsOH·H ₂ O (1.10)	EtOH	кип., 2 ч	100 (81:19)	0	0	60
39	45b	TsOH·H ₂ O (0.19)	MeCN	кип., 4 ч	100 (38:62)	0	0	- ^m
40	45b	NH ₂ OH·HCl (1.28)	EtOH	кип., 2 ч	100 (78:22)	0	0	27
Ar = 4-EtC ₆ H ₄								
41 ^e	44c	TsOH·H ₂ O (1.10)	MeCN	кип., 2 ч	94 (71:29)	0	6	94
42	44c	TsOH·H ₂ O (1.10)	EtOH	кип., 2 ч	95 (71:29)	5	0	84
43	42c	TsOH·H ₂ O (1.11)	EtOH	кип., 2 ч	99 (62:38)	0	1	67
44	42c	NH ₂ OH·HCl (1.25)	EtOH	кип., 2 ч	100 (67:33)	0	0	88

Ar = 4-MeOC ₆ H ₄								
45 ^e	44d	TsOH·H ₂ O (1.10)	MeCN	кип., 2 ч	100 (75:25)	0	6	86
46	44d	TsOH·H ₂ O (1.10)	EtOH	кип., 2 ч	82 (75:25)	16	2	- ^f
Ar = 4-FC ₆ H ₄								
47 ^e	44e	TsOH·H ₂ O (1.10)	MeCN	кип., 2 ч	100 (76:24)	0	0	92
48	44e	TsOH·H ₂ O (1.11)	EtOH	кип., 2 ч	93 (75:25)	7	0	64
49	44e	TsOH·H ₂ O (1.10)	THF	кип., 2 ч	97 (79:21)	2	1	85
50	42e	TsOH·H ₂ O (1.10)	MeCN	кип., 2 ч	100 (19:71)	0	0	- ^m
51	42e	-	MeCN	кип., 6 ч	0	0	0	- ⁿ
52	42e	TsOH·H ₂ O (1.10)	EtOH	кип., 2 ч	96 (70:30)	4	0	70
53	42e	TsOH·H ₂ O (1.10)	EtOH	кт, 48 ч	66 (72:28)	34	0	90
54	42e	TsOH·H ₂ O (1.09)	THF	кип., 2 ч	97 (72:28)	следы	3	91
55	42e	NH ₂ OH·HCl (1.20)	EtOH	кип., 2 ч	100 (75:25)	0	0	77
56	42e	HOSO ₂ NH ₂ (1.10)	MeOH	кип., 2 ч	11 (74:26)	15	74	- ⁱ

^a Если не указано иное, (i) реакции начинались добавлением твердого субстрата к раствору или суспензии промотора в растворителе при перемешивании; (ii) концентрация субстрата составляла 0.15–0.25 моль/л; (iii) продукт(ы) выделяли путём удаления растворителя при пониженном давлении с последующей обработкой водным раствором NaHCO₃ и фильтрацией осадка; ^b В качестве исходных соединений использовали сырые пиримидины **42a-e**, а также **45a,b** и **44a-e** [(E)/(Z) = (85-94):(15-6)]; ^c На основе ¹H ЯМР спектров технических продуктов; ^d Выход выделенного продукта; ^e Методика включала быстрое добавление горячего раствора TsOH·H₂O к кипящему раствору субстрата при перемешивании; ^f Образовалось также некоторое количество ациклических олигомеров; ^g Концентрация субстрата 1.0 моль/л; ^h Методика включала добавление растворителя к смеси исходного соединения и промотора; ⁱ Также образовалось некоторое количество неидентифицированного побочного продукта и ациклических олигомеров; ^j Концентрация субстрата 0.015 мол/л; ^k Образовалось также значительное количество ациклических олигомеров и различных неидентифицированных примесей; ^l Также образовалось некоторое количество неидентифицированного побочного продукта; ^m Также образовалось значительное количество неидентифицированных примесей; ⁿ Выделено только исходное соединение.

На примере гидразона **44b** показано, что в кипящем ацетонитриле это соединение претерпевает циклизацию, давая макроцикл **52b** не только в присутствии TsOH (строки 12 и 13), но и в присутствии CF₃COOH (строки 25 и 26). В опытах с CF₃COOH соединение **52b** было

выделено в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров примерно в том же соотношении, что и при использовании TsOH, однако с несколько меньшим выходом. В присутствии более слабой сульфаминовой кислоты ($pK_a = 1.0$ в H_2O) превращение гидразона **44b** характеризовалось меньшей селективностью. Так, в кипящем MeCN в течение 2 ч реакция протекала с образованием смеси продуктов внутримолекулярной циклизации **50b**, циклодимеризации **52b** и циклотримеризации **53b** в соотношении 31:50:19, соответственно (*строка 32*). Наряду с этим, в спектрах ЯМР обнаружили значительные количества неидентифицированных побочных продуктов, наиболее вероятно представляющих собой ациклические олигомеры.

При замене MeCN на ТГФ, другой апротонный, но менее полярный растворитель, циклизация гидразонов **44b,e** под действием TsOH (1.10–1.13 эквивалента, кипячение, 2 ч) протекала, главным образом, с образованием соответствующих 14-членных макроциклов **52b,e** (*строки 24 и 49*). В то же время, их выход и чистота были несколько ниже, чем в опыте с MeCN (*строка 24 vs строки 12, 13 и строка 49 vs строка 47*).

Значительное влияние на соотношение продуктов циклизации гидразонов **44** оказывало снижение температуры и замена апротонных растворителей (MeCN, ТГФ) на протонные (EtOH, MeOH). Так, перемешивание суспензии гидразона **44b** с TsOH (1.10 экв.) в MeCN при комнатной температуре в течение 48 ч приводит, по сравнению с аналогичной реакцией в кипящем MeCN, к резкому увеличению количества 21-членного макроцикла **53b** (**52b/53b/50b** = 55:42:3) (*строка 14 vs строки 12 и 13*). В спектрах ЯМР были обнаружены также значительные количества неидентифицированных побочных продуктов.

Циклизация гидразонов **44a-e** под действием TsOH (1.10–1.11 экв.) или **44b** с TFA (1.10 экв.), в EtOH (кипячение, 2 ч), аналогично реакциям в MeCN в схожих условиях приводила к образованию 14-членных макроциклов **52a-e** в качестве основных продуктов (*строки 3, 15, 16, 27, 42, 46 и 48*). Наряду с этим, в этих опытах образовывались значительные (до 23%) количества 21-членных макроциклов **53a-e**. При кипячении **44a,b** с TsOH и TFA, доля макроциклов **53a,b** увеличивалась до 41 мол%, когда вместо EtOH использовали MeOH, более полярный протонный растворитель (*строка 3 vs строка 4; строка 16 vs строка 21; строка 27 vs строки 29 и 30*). В аналогичных условиях (TsOH, MeOH, кипячение, 2 ч), но в присутствии тозилата гидразиния (1 экв.), который, предположительно, мог бы оказать темплатный эффект на макроциклизацию [175], доля 21-членного цикла практически не изменилась, составив 33 мол% (*строка 6*) против 39% в случае, когда тозилат гидразиния не добавляли (39%, *строка 4*). Интересно, что увеличение концентрации субстрата **44a** с 0.18 моль/л (*строка 4*) до 1.0 моль/л (*строка 5*) при одинаковых условиях (TsOH, MeOH, кипячение, 2 ч) почти полностью ингибировало образование 21-членного макроцикла **53a**.

На примере гидразона **44b** мы изучили также влияние некоторых других параметров на соотношение продуктов циклизации, их выход и чистоту (*строки 17–20, 22, 23, 28, 31, 33–35*). Так, для циклизаций под действием TsOH в кипящем EtOH обнаружили, что увеличение времени реакции с 2 до 6 часов или увеличение количества TsOH с 1.10 до 1.50 эквивалентов приводят к росту селективности процесса, а именно к образованию исключительно 14-членного макроцикла **52b** (*строки 17, 18 vs строка 15*). Следует, однако, отметить, что при этом наблюдается снижение выхода продукта циклизации.

Снижение концентрации субстрата с 0.15–0.17 моль/л до 0.015 моль/л при кипячении в EtOH в течение 4 ч в присутствии TsOH приводило к существенному падению селективности циклизации (**52b/53b/50b** = 75:5:20) и к образованию значительного количества побочных продуктов предположительно олигомерной природы (*строка 19*). Обработка гидразона **44b** TsOH в EtOH, но не при кипячении, а при комнатной температуре в течение 48 ч (*строка 20*) приводила к резкому уменьшению количества 14-членного макроцикла **52b** и к росту количества триазепина **50b** и, особенно, 21-членного макроцикла **53b** (**52b/53b/50b** = 39:46:15). При этом отмечали существенное количество побочных продуктов.

При замене этанола на метанол (TsOH, комнатная температура, 48 ч), наблюдали полное подавление внутримолекулярной циклизации в 7-членный цикл **50b** (*строка 22*). В этой реакции с высоким выходом выделяли смесь 14- и 21-членных макроциклов **52b** и **53b** в соотношении 56:44, соответственно. В аналогичных условиях, но в присутствии тозилата гидразиния (1 экв.), который, предположительно, мог бы оказать темплатный эффект на макроциклизацию [175], соединение **44b** превращается в смесь макроциклов **52b** и **53b** в соотношении 53:47, соответственно (*строка 23*). Очевидно, эти данные свидетельствуют о достаточно слабом влиянии тозилата гидразиния (*строка 22 vs строка 23*).

Циклизацию гидразона **44b** под действием CF₃COOH (1.10–1.12 эквивалента) проводили также в EtOH и ТГФ при комнатной температуре (*строки 28 и 31*). Наиболее направленно циклизация протекала в ТГФ, однако выход полученного при этом макроцикла **52b** был ниже, чем при реакции в кипящем MeCN (*строка 31 vs строки 25 и 26*). При использовании сульфаминовой кислоты (1.10 эквивалента) в качестве промотора циклизации гидразона **44b** в кипящем EtOH или кипящем MeOH образовывались смеси соединений **52b**, **53b** и **50b** с существенным количеством побочных продуктов (*строки 32–35*).

Таким образом, нами найдено, что оптимальными условиями для получения 14-членных макроциклов **52a–e** из соответствующих гидразонов **44a–e** являются кипячение последних в MeCN при концентрации 0.15–0.17 моль/л в присутствии TsOH в течение 2 ч (*строки 1, 13, 41, 45 и 47*). Во всех случаях продукты образовывались в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров. Стоит добавить, что процентное содержание *транс*-изомеров постепенно увеличивается с увеличением

времени реакции. Например, кипячение **44a** с TsOH (1.12 экв.) в MeCN в течение 24 ч привело к изменению стереоселективности с преобладанием *транс*-изомера (*цис*-**52a**/*транс*-**52a** = 39:61) (*строка 2 vs строка 1*).

Мы предположили, что, поскольку пиримидинтионы **42a-e** в растворах могут находиться в равновесии с их ациклическими изомерами, тиосемикарбазидами **41a-e**, то по аналогии с **44a-e** они могут успешно применяться для направленной макроциклизации в подходящих условиях. Первоначально реакцию с участием соединения **42e** пробовали провести в найденных ранее оптимальных условиях (1.10 экв. TsOH, MeCN, кипячение, 2 ч). В результате был выделен продукт, представлявший собой смесь *цис*- и *транс*-**52e** в соотношении 71:19 (*строка 50*). При этом реакция сопровождалась образованием значительного количества различных неидентифицированных примесей.

Кипячение пиримидина **42e** в THF или EtOH в течение 2 ч в присутствии TsOH (1.09–1.10 экв.) приводило к образованию практически чистого макроцикла **52e** с выходами 91 и 70%, соответственно (*строки 54 и 52*). Аналогично, реакции пиримидинов **42a-c** с TsOH в EtOH (кипячение, 2 ч) давала соответствующие макроциклы **52a-c** с выходами 60–69% (*строки 8, 38 и 43*). В аналогичных условиях, но в присутствии меньшего количества TsOH (0.40 экв.), наблюдали снижение селективности реакции с участием пиримидина **42a**. Согласно спектру ЯМР, продукт представлял собой смесь циклических тиосемикарбазонов **52a**, **53a** и **50a** в соотношении 80:14:6 (*строка 9*). Также образовалось некоторое количество ациклических олигомеров. Реакция соединения **42e** с TsOH (1.10 экв.) в MeCN при комнатной температуре в течение 48 ч, в отличие от аналогичной реакции в кипящем MeCN, привела к образованию большого количества 21-членного макроцикла **53e** (34 мол%) (*строка 53 vs строка 52*).

Мы обнаружили, что использование гидрохлорида гидроксиламина в качестве промотора циклизации для субстратов **42** даёт существенно лучшие результаты, чем использование TsOH. При кипячении соединения **42a** в этаноле в присутствии NH₂OH·HCl (1.20 эквивалента) в течение 2 ч образовывался исключительно 14-членный циклический бис-тиосемикарбазон **52a** с выходом 73% (*строка 10*). Аналогично соединению **42a**, пиримидины **42b,c,d** с высокой селективностью претерпевали трансформацию в соответствующие 14-членные макроциклы **52b,c,d** при кипячении в EtOH в присутствии 1.12–1.25 эквивалентов NH₂OH·HCl (*строки 36, 44 и 55*) в течение 2 ч. На примере соединения **42b** нами показано, что при уменьшении количества NH₂OH·HCl до 0.25 эквивалентов (EtOH, кипячение, 2 ч) селективность превращения несколько снижается (*строка 37*). Для пиримидина **42e** найдено, что использование в качестве промотора циклизации сульфаминовой кислоты не эффективно, т.к. приводит к снижению селективности (*строка 56*). На примере этого же соединения установлено, что в отсутствие кислот при кипячении в MeCN циклизация не происходит вовсе (*строка 51*). Мы также обнаружили, что при

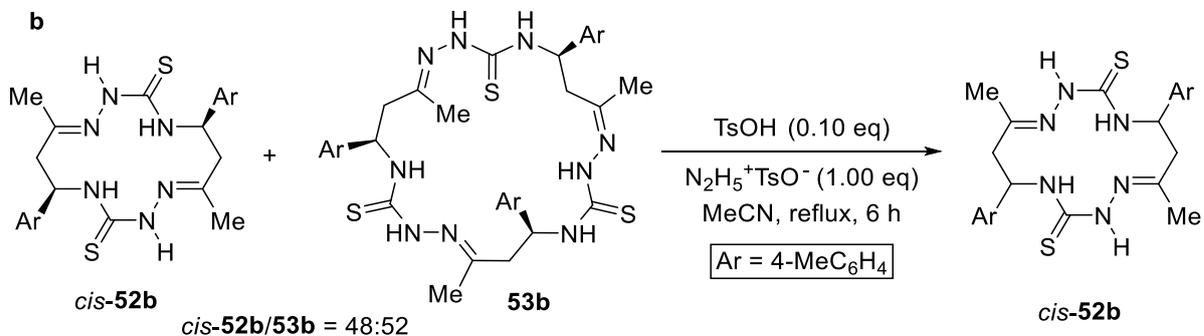
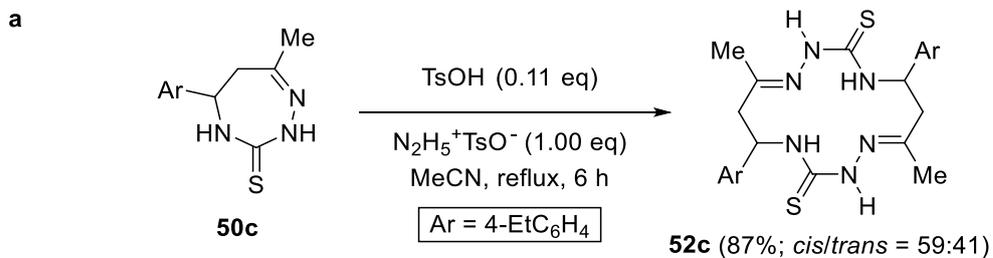
кипячении в EtOH в присутствии TsOH (0.10 экв.) и тозилата гидразиния (1.01 экв.) пиримидин **42a** претерпевает медленную циклизацию в 14-членный бис-тиосемикарбазон **52a** с выходом 76% (*строка 7*).

В рамках настоящей работы также была исследована возможность использования 4-(1-арил-3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазонов **45a,b** в синтезе макроциклов. Обнаружено, что трансформация этих соединений под действием $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.28 экв.) в кипящем EtOH в течение 2 ч приводит к полностью селективному образованию соответствующих 14-членных макроциклов **52a,b**. Однако, выходы полученных соединений оказались крайне неудовлетворительными (7 и 27%, соответственно; *строки 11 и 40*). Так же селективно, но с образованием большого количества побочных продуктов, протекала циклизация соединения **45b** в присутствии $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.19 экв.) при кипячении в MeCN в течение 4 ч (*строка 39*). Таким образом, можно полагать, что для использования 4-(1-арил-3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазонов в качестве субстратов требуется дальнейшая оптимизация условий.

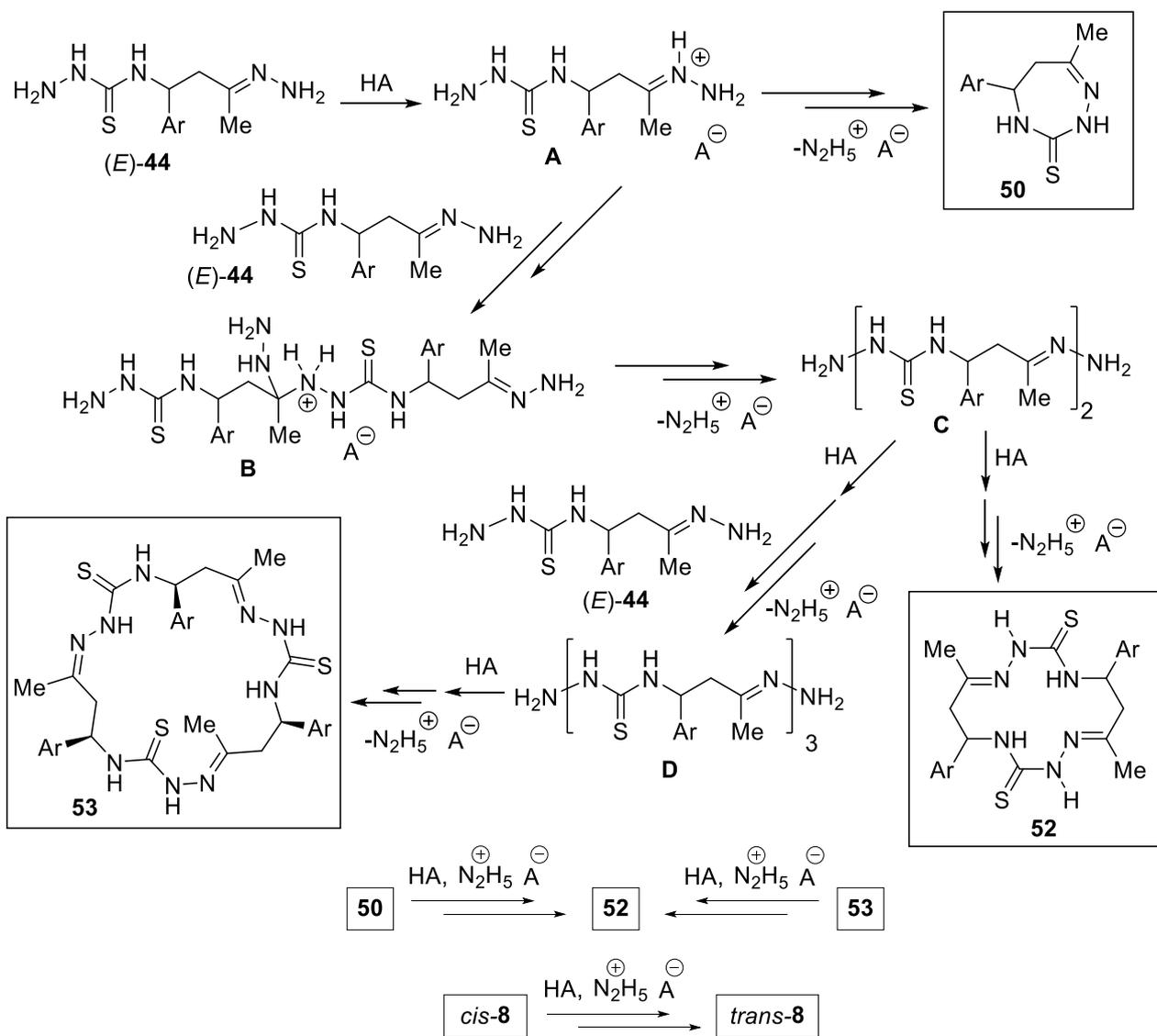
Таким образом, в оптимальных условиях 14-членные циклические бис-тиосемикарбазоны **52a-e** образуются при димеризации/циклизации гидразонов **44a-e** (промотор $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) или пиримидинов **42a-e** (промотор $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) в виде смесей *цис*- и *транс*-изомеров с содержанием основного *цис*-изомера (*см. далее*) 67–78% (*Таблица 12*). При определенных условиях, в частности при комнатной температуре и в протонных растворителях, образуются смеси макроциклов **52** со значительными количествами макроциклов **53** (до 47 мол%).

Анализ данных, собранных в *Таблице 12*, показывает, что образование гетероциклов **50**, **52** и **53** в основном является кинетически контролируемым процессом, что видно из влияния времени реакции на соотношение продуктов (*строка 1 vs строка 2; строка 15 vs строка 17; строка 29 vs строка 30; строка 34 vs строка 35*). Чтобы объяснить полученные результаты, мы провели несколько дополнительных экспериментов. Мы продемонстрировали, что триазепины **50** являются кинетическими продуктами циклизации. На примере триазепина **50c** показано, что обработка этого соединения комбинацией $\text{N}_2\text{H}_5^+\text{TsO}^-$ (1.00 экв.)/TsOH (0.11 экв.) в MeCN (кипячение, 6 ч), моделирующей условия циклизации гидразона **44c** (*строки 41 и 42*), действительно приводит к полному превращению в 14-членный макроцикл **52c** в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (*Схема 29, a*). По-видимому, эта реакция протекает как многостадийная димеризация субстрата.

Далее мы показали, что 21-членные макроциклы **53** также являются продуктами кинетического контроля. При нагревании смеси макроциклов *цис*-**52b** и **53b** в соотношении 48:52, полученной при разделении продуктов одного из экспериментов (*Таблица 12, строка 22*), в присутствии $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ и тозилата гидразиния (MeCN, кипячение, 24 ч) привело к образованию исключительно макроцикла **52b** (*Схема 29, b*).



Cxema 29



Cxema 30

Наиболее вероятный путь протекания кислотно-прототируемой гетероциклизации гидразонов **44a-e**, основанный на полученных экспериментальных данных и результатах предыдущих исследований нашей научной группы, представлен на *Схеме 30*. На первой стадии происходит активация электрофильного центра субстрата **44** путем протонирования sp^2 -гибридизированного азота гидразонового фрагмента под действием кислоты Бренстеда (НА) с образованием интермедиата **B**. Интермедиат **B** либо подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием триазепина **50**, являющегося побочным продуктом, либо он вступает в реакцию нуклеофильного присоединения по связи $C=N$ с участием группы NH_2 тиосемикарбазидного фрагмента второй молекулы гидразона **44** с образованием интермедиата **B**. Последний, после отщепления соли гидразония, превращается в димер **C**. Дальнейшее превращение димера **C** под действием кислоты включает либо гетероциклизацию в 14-членный макроцикл **52**, либо образование тримера **D** в результате реакции с еще одной молекулой гидразона **44**. Кислотно-прототируемая циклизация тримера **D** приводит к 21-членному макроциклу **53**. Нельзя исключать также возможности промежуточного образования в условиях реакции олигомеров более высокого порядка. Кроме того, под действием кислоты НА или же соответствующей соли $N_2H_5^+A^-$ возможно также превращение 7- и 21-членных гетероциклов **50** и **53** в 14-членный продукт **52**, а также изомеризация *цис*-**52** \rightarrow *транс*-**52**.

Мы полагаем, что схожим образом, через промежуточное образование димерных **F** и тримерных интермедиатов **G**, протекает циклоолигомеризация равновесных пириимидинов **42a-e** под действием TsOH и CF_3COOH (*Схема 31*).

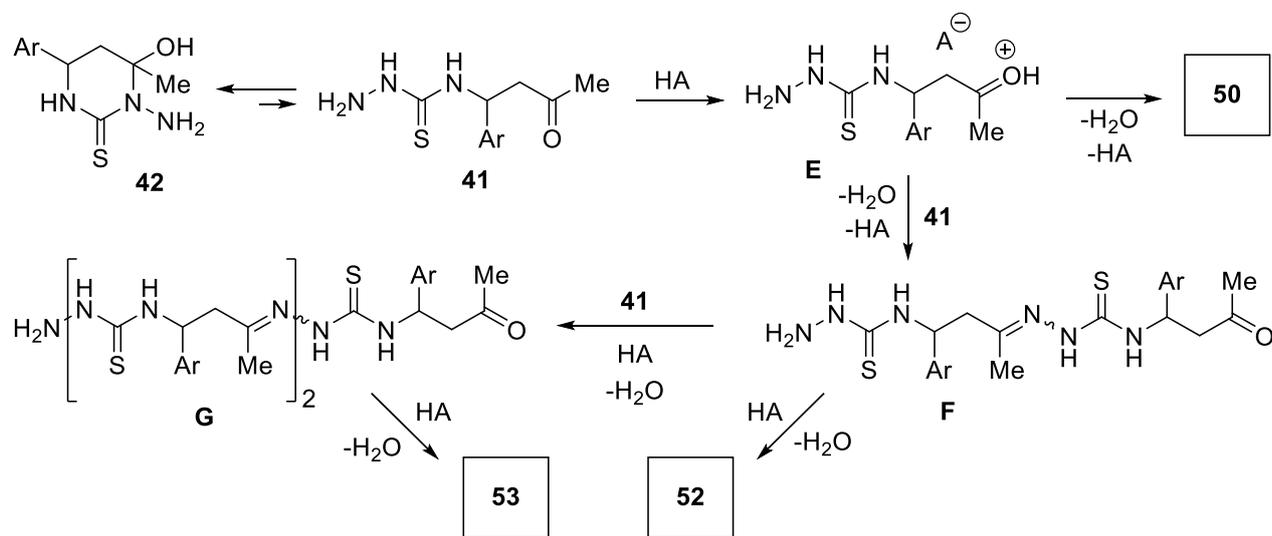


Схема 31

Высокая эффективность макроциклизации соединений **42a-e** под действием $NH_2OH \cdot HCl$ (*Таблица 12*) объясняется, по-видимому, протеканием процесса через образование оксимов **H** (*Схема 32*). Промежуточные оксимы далее претерпевают циклизацию или олигомеризацию с

дальнейшей циклизацией по путям, в целом аналогичным представленным для гидразонов **44** (см. Схему 30).

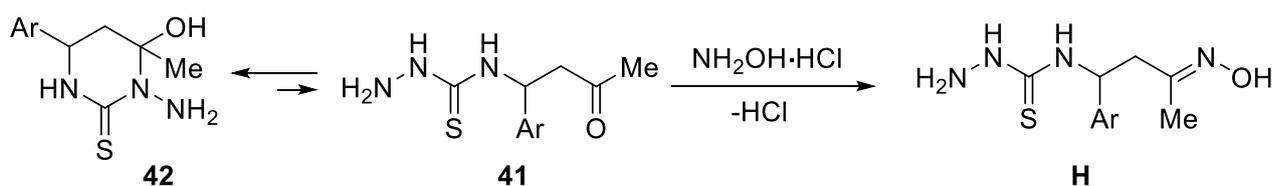


Схема 32

Обнаруженная нами уникальная самосборка 14- и 21-членных макроциклических тиосемикарбазонов **52** и **53** побудила нас более детально изучить этот процесс, в частности, его термодинамику с использованием квантово-химических расчетов методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p). В качестве объекта изучения нами выбрано превращение гидразона (*E*)-**44a** в полиазагетероциклы **50a**, **52a** и **53a** в присутствии TsOH в растворе EtOH (модель поляризуемого континуума). Сначала были вычислены электронные энергии и свободные энергии Гиббса наиболее устойчивых конформаций следующих соединений: (*E*)-**44a**, **50a**, **52a**, **53a**, TsOH и $N_2H_5^+TsO^-$. Полученные результаты далее были использованы при вычислении электронных энергий и свободных энергий Гиббса исходной молекулярной системы **I** и молекулярных систем продуктов реакции – **II**, **III**, **IV** и **V** (Схема 33, величины ΔE и ΔG выражены в ккал/моль).

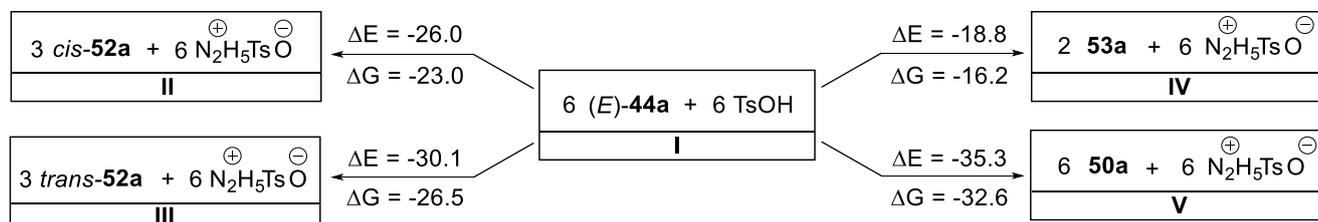


Схема 33

Как видно из схемы выше, циклизация гидразона (*E*)-**44a** в полиазагетероциклы **50a**, **52a** и **53a** под действием TsOH является термодинамически выгодным процессом. Сравнивая относительные значения свободных энергий Гиббса можно сделать вывод, что образование триазепина **50a** более выгодно, чем образование 14-членного макроцикла **52a**, а образование последнего более предпочтительно, чем образование 21-членного макроцикла **53a**. Результаты проведенных нами экспериментов (Таблица 12) показывают, что соотношение продуктов определяется не только относительными устойчивостями молекулярных систем **I-V**, но и другими факторами. Таковыми являются растворимость образующихся ходе превращения гетероциклов, а также кинетический контроль. Первый фактор, несомненно, благоприятствует образованию 14-членных макроциклов **52**, для которых характерна, как уже было указано ранее, исключительно низкая растворимость в органических растворителях. В отличие от макроциклов

52, их 21-членные аналоги **53** растворимы заметно лучше. Триазепины **50**, в свою очередь, хорошо растворимы во многих растворителях. Кинетические факторы, по-видимому, оказывают существенный эффект на образование 14-членных макроциклов **52**, но особенно сильное влияние они оказывают на образование 21-членных макроциклов **53**. Немаловажную роль при этом играет темплатный эффект солей гидразония, которые выделяются по мере протекания циклизации гидразонов **44** под действием кислот. Ранее наличие такого эффекта в подобных реакциях было установлено в исследовании нашей научной группы [175].

Важной особенностью образования 14- и 21-членных макроциклов **52a-e** и **53a-e** является стереоселективность процесса. Как видно из *Таблицы 12*, 14-членные макроциклы **52a-e** образуются в большинстве использованных условий в виде смесей *цис*- и *транс*-изомеров с преобладанием первых. Содержание *цис*-изомеров в полученных смесях изменяется в достаточно узком интервале (70-81%). Поскольку исходные соединения, гидразоны **44a-e** или пириимидины **42a-e**, представляют собой рацематы, то образующиеся из них димеры, например, димер **C** (*Схема 30*) или димер **F** (*Схема 31*) должны были бы получаться в виде смесей (R^*,R^*)- и (R^*,S^*)-диастереомеров в примерно равных количествах. Исходя из того, что эпимеризация этих соединений в условиях реакции представляется маловероятной, можно ожидать, что эти макроциклы **52a-e** из соответствующих димеров будут образовываться в виде смесей *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении ~1:1, что не соответствует наблюдаемой селективности. Полученные данные можно объяснить, если предположить, что *транс*-изомер соединений **52a-e** в условиях реакции частично изомеризуется в *цис*-изомер через образование ациклического интермедиата **A** (реакция ретро-аза-Михаэля), имеющего один стереоцентр, с последующим замыканием макроциклического кольца (*Схема 34*).

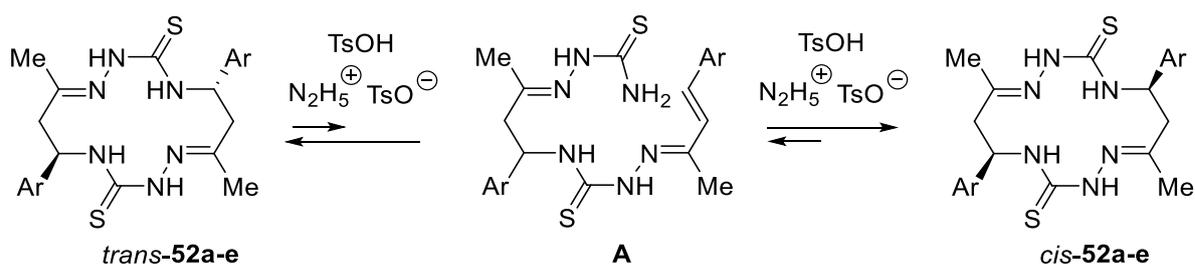


Схема 34

21-Членные макроциклы **53a-e** имеют 3 стереоцентра и поэтому могут получаться в виде четырех диастереомеров. Кроме этого замыкание 21-членного кольца возможно не только при (E,E,Z)-конфигурации связей $\text{C}=\text{N}$, но и при (E,E,E)-конфигурации этих связей. Таким образом, можно ожидать образования, по крайней мере, восьми конфигурационных изомеров этих соединений. Однако, образуется только один (E,E,Z)-изомер, имеющий (R^*,S^*,R^*)-конфигурацию стереоцентров (*см. выше*). Такую исключительно высокую стереоселективность образования

макроциклов **53a-e** из рацемических предшественников, а именно, гидразонов **44a-e** или пиримидинов **42a-e**, можно объяснить лишь предположив, что разнообразные образующиеся стереоизомеры макроциклов **53a-e** могут в условиях реакции подвергаться эпимеризации и изомеризации, в частности, путем, описанным выше для макроциклов **52a-e** (Схема 34), а именно через обратимое раскрытие/замыкание макроциклического кольца. В конечном счете образуется один, наиболее термодинамически устойчивый стереоизомер соединений **52a-e**. Квантово-химические расчеты, выполненные методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p) (раствор в EtOH, модель поляризуемого континуума) для стереоизомеров макроцикла **53a** с (*E,E,Z*)-конфигурацией связей C=N и четырех различных конфигурациях стереоцентров, а также для стереоизомера макроцикла **53a** с (*E,E,E*)-конфигурацией связей C=N и (*R*,S*,R**)-конфигурациями стереоцентров, показывают, что, действительно, образовавшийся в реакции индивидуальный стереоизомер этого макроцикла является термодинамически наиболее устойчивым.

Полученные макроциклы представляют собой белые твердые вещества, крайне плохо растворимые в воде и в органических растворителях, включая такие, как DMSO и DMF. Мы обнаружили, что *цис*- и *транс*-изомеры соединений **52a-e** крайне сильно отличаются по растворимости. В частности, *цис*-изомеры были значительно более растворимы в DMSO и DMF, чем соответствующие *транс*-изомеры. Эти различия были использованы для их разделения. К полученным смесям добавляли определенный объём DMF (например, 50 мл DMF на 0.457 г макроцикла **52e**) и образующиеся суспензии перемешивали при 60 °С в течение 20 мин. При этом более растворимый *цис*-изомер практически нацело переходил в раствор, в то время как менее растворимый *транс*-изомер оставался в осадке, который отфильтровывали на плотном фильтре. После упаривания и обработки остатков водой получали *цис*-изомеры макроциклов **52a-e**, которые практически не содержали примесей *транс*-продукта. Выделенные таким образом *цис*-**52a-e** перекристаллизовывали из смеси DMF–H₂O, получая аналитически чистые образцы.

Строение *цис*-изомеров макроциклов **52a-e** было доказано методами ИК, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, данными элементных анализов, для соединений *цис*-**52b-e** - результатами масс-спектрометрии высокого разрешения, а для соединения *цис*-**52a** – данными рентгеноструктурного анализа его монокристалла. *Транс*-изомеры макроциклов **52a-e** были охарактеризованы методами ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии.

В ¹H и ¹³C ЯМР спектрах макроциклов *цис*- и *транс*-**52a-e** в DMSO-*d*₆ наблюдали только один набор сигналов для двух фрагментов CH₃-C-CH₂-CH(Ar)-NH-C(S)-NH-N=, что свидетельствует об их эквивалентности и указывает на симметричные димерные структуры каждого из этих изомеров (Рисунок 7).

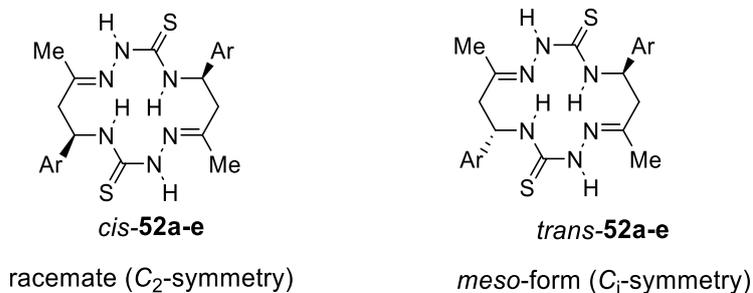


Рисунок 7

В качестве примера на Рисунке 8 представлен ^1H ЯМР спектр *цис*-изомера макроцикла **52e** в $\text{DMSO-}d_6$.

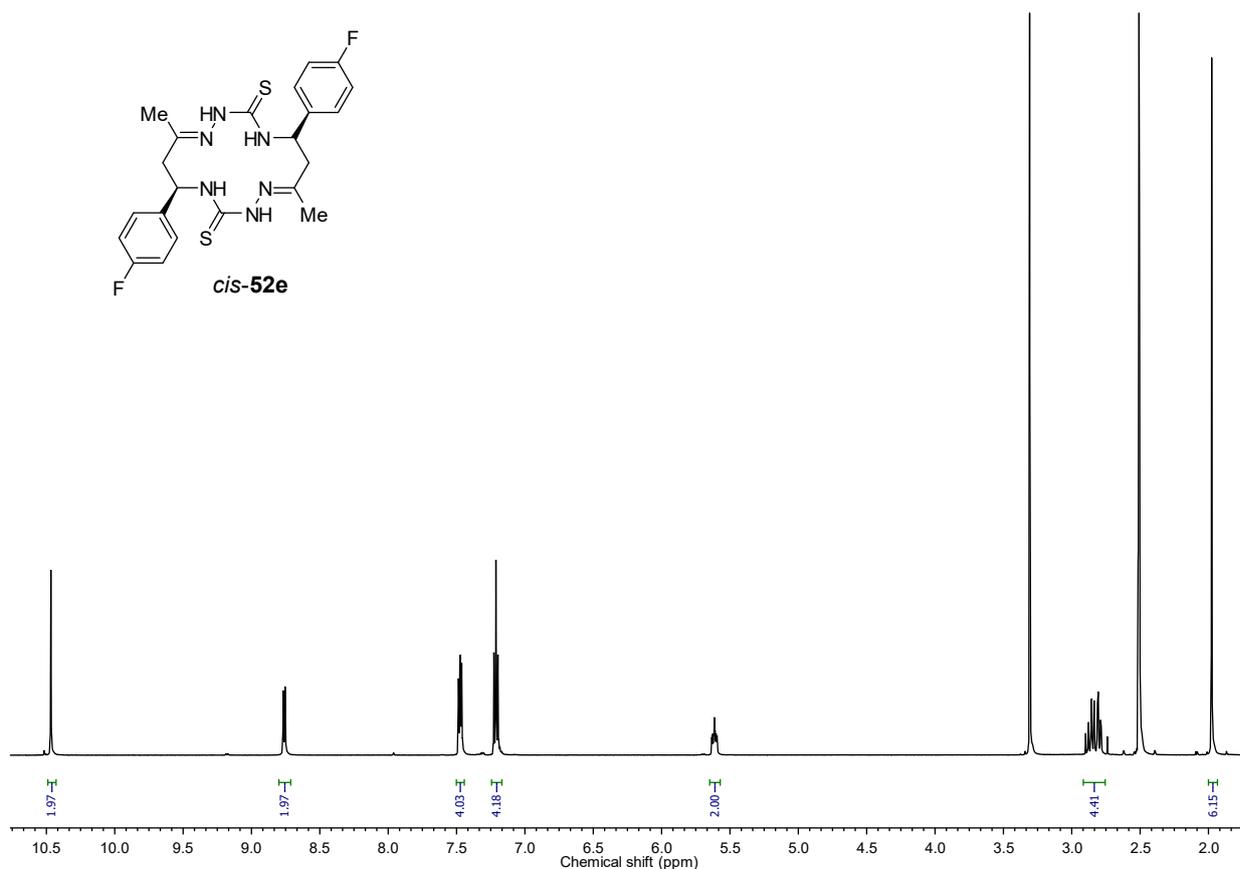


Рисунок 8

Характерными особенностями ^1H ЯМР спектров соединений *цис*-**52a-e** является наличие синглетного сигнала протонов метильной группы фрагментов $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ при 1.94–1.97 м.д., синглетного сигнала протона фрагментов $\text{NH}-\text{N}$ в области 10.36–10.46 м.д., дублета протона NH и мультиплета протона CH фрагментов $\text{NH}-\text{CH}$ в интервале 8.75–8.82 и 5.57–5.63 м.д., соответственно, а также дублет дублетные сигналы неэквивалентных протонов групп CH_2 при 2.85–2.88 и 2.77–2.82 м.д. Достаточно большая вицинальная константа спин-спинового взаимодействия протонов в двух фрагментах $\text{NH}-\text{CH}$ (8.0–8.2 Гц) свидетельствует об *анти*-положении этих протонов. Большое значение вицинальной константы спин-спинового взаимодействия протона CH фрагментов $\text{NH}-\text{CH}$ с одним из протонов групп CH_2 (10.3–10.9 Гц)

доказывает, что указанные протоны по отношению друг к другу занимают анти-перипланарную ориентацию. ^1H ЯМР спектры соединений *транс-52a-e* в целом аналогичны спектрам *цис*-изомеров, однако, обе вицинальные КССВ протона CH в фрагментах NH-CH с протонами групп CH_2 не превышают 4.6 Гц. Таким образом, арильные заместители в *цис-52a-e* занимают псевдоэкваториальные положения, а в *транс-52a-e* – псевдоосиальные.

На примере макроциклов *цис*- и *транс-52a* с использованием метода DFT B3LYP/6-311++G(d,p) нами проведена оптимизация геометрии наиболее стабильных конформеров этих соединений для раствора в EtOH или DMSO (модель поляризуемого континуума). Для *цис*-изомера были выявлены две наиболее стабильные симметричные конформации, в одной из которых фенильные группы занимают псевдоэкваториальные положения (*Рисунок 9a*), а в другой, менее стабильной ($\Delta E = 2.19$ ккал/моль, $\Delta G = 0.64$ ккал/моль в EtOH), эти группы псевдоосиальны (*Рисунок 9b*).

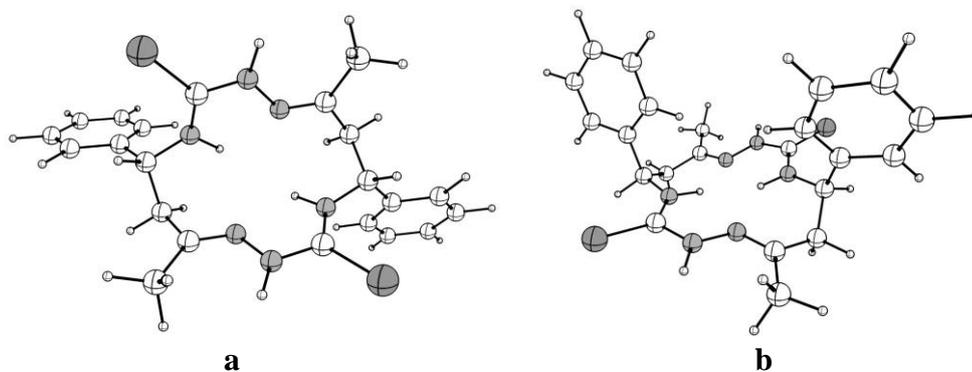


Рисунок 9

Что касается *транс*-изомера макроцикла **52a**, то для него была найдена только одна наиболее стабильная симметричная конформация, в которой фенильные группы занимают псевдоосиальные положения (*Рисунок 10*).

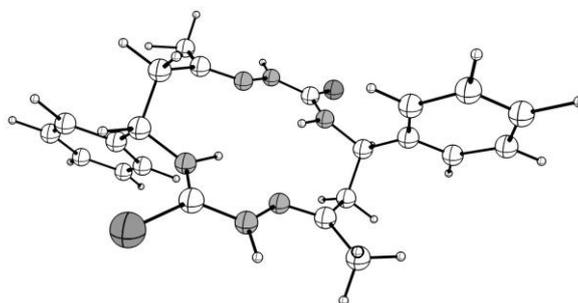


Рисунок 10

Таким образом, анализ данных ^1H ЯМР спектроскопии и квантово-химических расчётов для соединения **52a** показывает, что основным изомером этого соединения имеет *цис*-конфигурацию, в то время как минорный – *транс*-конфигурацию. Очевидно, что подобное заключение справедливо и для макроциклов **52b-e**.

Дополнительным подтверждением конфигурации основных изомеров соединений **52a-e** послужил спектр $^1\text{H}, ^1\text{H}$ NOESY основного изомера макроцикла **52a** в $\text{DMSO}-d_6$. Наличие эффекта Оверхаузера между протонами N-CH и CH_3 свидетельствует об их пространственной близости, что возможно только при *цис*-конфигурации этого изомера.

Однозначное подтверждение *цис*-ориентации арильных заместителей в молекулах основных изомеров макроциклов **52a-e** сделаны на основании результатов рентгеноструктурного анализа монокристалла, полученного при медленной кристаллизации основного изомера соединения **52a** из DMF (Рисунок 11). Это соединение кристаллизовалось в виде сольвата с 1 молекулой DMF, которая для ясности не показана на рисунке.

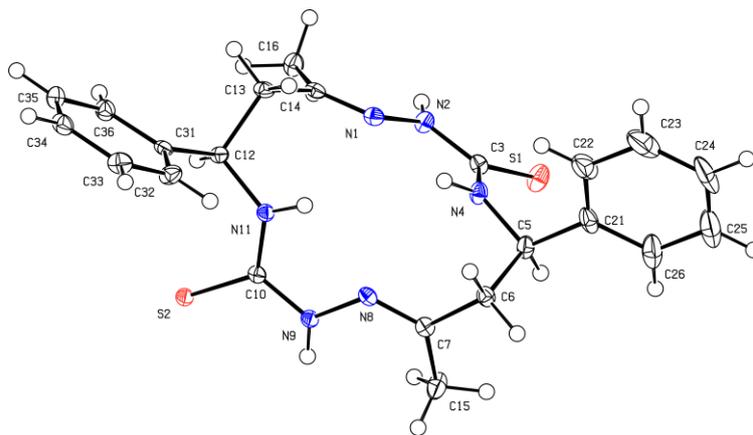


Рисунок 11

Важно отметить, что в кристалле молекула макроцикла *цис*-**52a** находится в сильно сложной конформации, где четыре атома углерода и три атома азота двух фрагментов $\text{CH}_2\text{-C=N-N-C(S)-NH-CH}$ находятся в среднеквадратичных плоскостях, угол между которыми составляет 82.68° . Следует также указать, что эта конформация молекулы *цис*-**52a** является наиболее выгодной и в растворах (данные ^1H ЯМР спектроскопии и расчетов DFT B3LYP/6-311++G(d,p) (см. выше).

При циклизациях гидразонов **44a-e** или 1-амино-6-гидроксиимидин-2-тионов **42a-e** в некоторых условиях, помимо 14-членных циклических бис-тиосемикарбазонов **52a-e**, наблюдали стереоспецифичное образование 21-членных циклических трис-тиосемикарбазонов **53a-e** в виде побочных продуктов (см. Таблицу 12). Содержание **53a-e** в ряде случаев, особенно при проведении реакций в спиртах и при комнатной температуре, было достаточно высоким и достигало 50%. Для строгого доказательства их строения мы выделили соединение **53b** из его смеси с макроциклом **52b** (**52b/53b** = 56:44), полученной при реакции гидразона **44b** с $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.11 эквивалента) в MeOH (комнатная температура, 48 ч) (Таблица 12, строка 17). Выделение включало перемешивание смеси **52b** и **53b** в DMF на водяной бане (60°C) в течение 20 мин, фильтрацию осадка, удаление растворителя в вакууме, обработку остатка водой, фильтрацию осадка с его последующей двукратной кристаллизацией из DMF. Таким образом нами был

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

В ^1H и ^{13}C ЯМР спектрах соединения **53a** в $\text{DMSO-}d_6$ наблюдали наличие трех наборов сигналов аналогичных протонов или атомов углерода, что свидетельствует о неэквивалентности всех трех тиосемикарбазоновых фрагментов $=\text{N-NH-C(S)-NH-CH(Ph)-CH}_2\text{-C(Me)}$ (Рисунок 12). Так, в ^1H ЯМР спектре протоны NH-N давали три синглетных сигнала при 10.89, 10.06 и 9.81 м.д., протоны NH фрагмента NH-CH наблюдались в виде трех дублетов при 8.96, 8.58 и 8.44 м.д. с вицинальными константами спин-спинового взаимодействия 9.4, 10.1 и 9.2 Гц, соответственно. Большое значение этих констант свидетельствует об анти-ориентации протонов трех фрагментов NH-CH. Протоны метильных групп трех фрагментов $\text{CH}_3\text{C=N}$ проявлялись в виде трех синглетных сигналов при 2.14, 2.10 и 1.92 м.д.

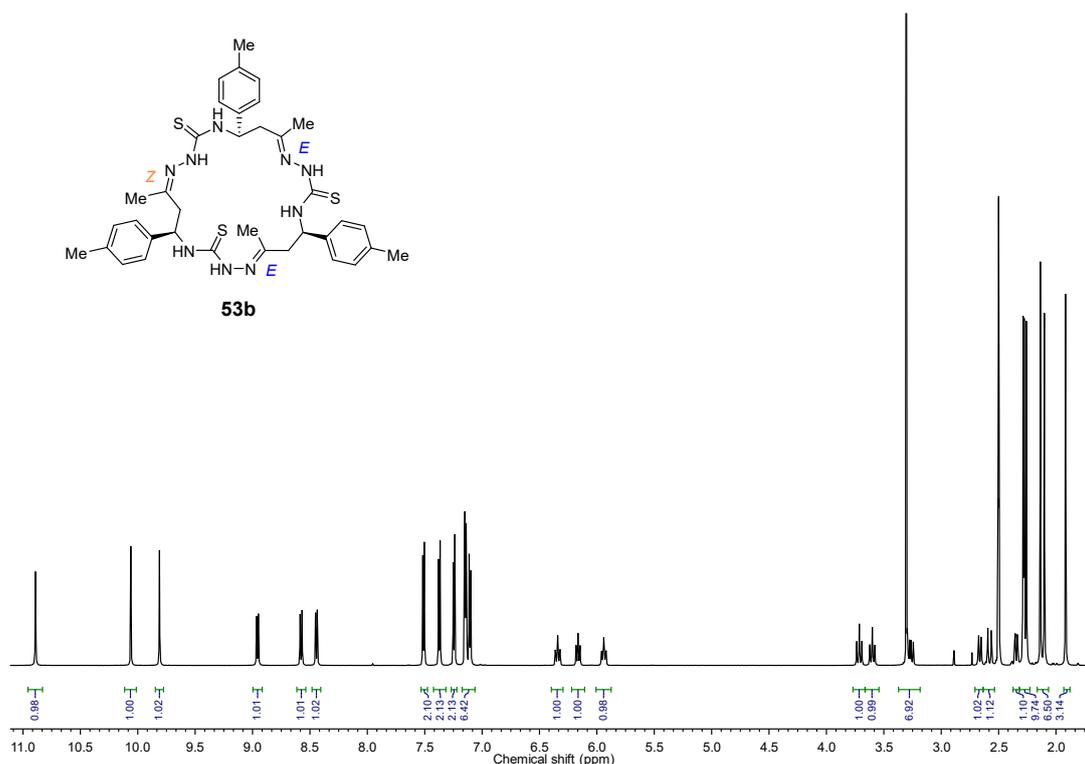


Рисунок 12

Протоны СН трех фрагментов NH-CH представляли собой три дублета дублетов дублетов при 6.34, 6.16 и 5.94 м.д. Большое значение вицинальной константы спин-спинового взаимодействия протона СН фрагментов NH-CH с одним из протонов групп CH_2 (11.6–12.9 Гц) доказывает, что указанные протоны по отношению друг к другу занимают анти-перипланарное положение. Важно отметить, что химические сдвиги трех наборов аналогичных протонов в спектре ^1H ЯМР соединения **53b** группируются следующим образом: два набора имеют

достаточно близкие значения химических сдвигов, а химические сдвиги одного набора существенно отличаются от сдвигов двух других. Например, сдвиги двух протонов NH-N достаточно близки (10.06 и 9.81 м.д.), а сдвиг оставшегося протона NH-N существенно смещен в слабое поле (10.89 м.д.). Эта закономерность объясняется тем, что два фрагмента =N-NH-C(S)-NH-CH(Ph)-CH₂-C(Me) значительно отличаются по строению от третьего фрагмента, а именно конфигурацией двойной связи C=N. Аналогичную закономерность наблюдали также в спектре ¹³C ЯМР соединения **53b**.

Дополнительная информация по структуре макроцикла **53b** получена при анализе его спектра ¹H, ¹H NOESY в DMSO-*d*₆. Наличие эффектов Оверхаузера между протонами CH₃ (2.10 м.д.) и протоном NH-N (6.34 м.д.), а также между протонами CH₃ (2.14 м.д.) и протоном NH-N (5.94 м.д.) свидетельствует об их пространственной близости, что возможно только при *E*-конфигурациях двойных связей C=N в двух тиосемикарбазоновых фрагментах, содержащих указанные протоны. В то же время эффект Оверхаузера не наблюдается между протонами CH₃ (2.10 м.д.) и протоном NH-N (6.34 м.д.), что доказывает *Z*-конфигурацию двойной связи C=N в этом тиосемикарбазоновом фрагменте.

Однозначное подтверждение структуры макроцикла **53b** сделано на основании результатов рентгеноструктурного анализа его монокристалла, полученного при медленной кристаллизации этого соединения из DMF (Рисунок 13). Это соединение кристаллизовалось в виде сольвата с тремя молекулами DMF, которые для ясности не представлены на рисунке.

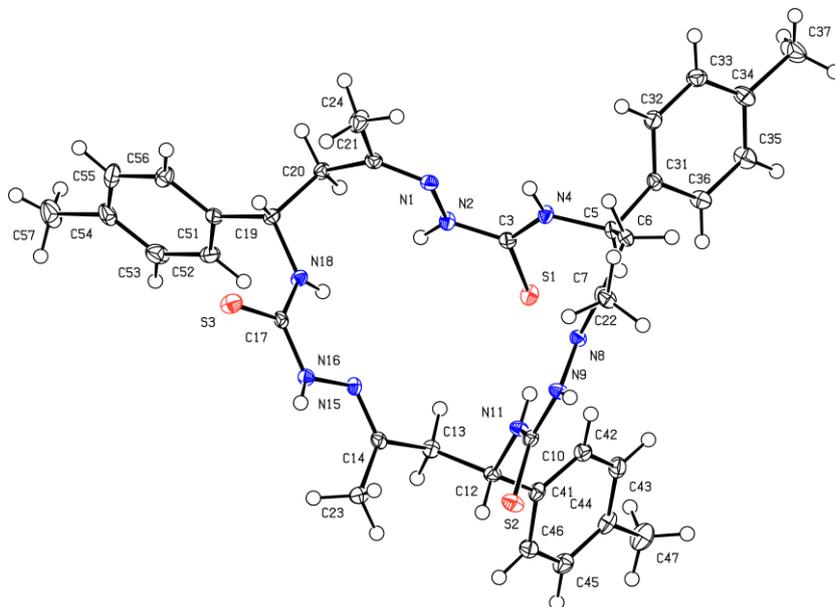


Рисунок 13

Рисунок показывает, что макроцикл **53b** представляет собой индивидуальный стереоизомер с (*Z*)-, (*E*)- и (*E*)-конфигурациями двойных связей C=N и, соответственно, с (*R*^{*})-, (*S*^{*})- и (*R*^{*})-конфигурациями стереоцентров. Таким образом, два фенильных заместителя находятся в *цис*-положении друг к другу относительно условной плоскости макроцикла, а оставшийся фенильный

заместитель ориентирован в *транс*-положении к первым двум. Кроме этого, можно видеть, что вицинальные протоны всех трех фрагментов СН-НН находятся в антиперипланарных положениях, а протоны СН-N занимают антиперипланарные положения к одному из вицинальных протонов групп СН₂ и синклиальные положения – к другому, что согласуется с данными ¹Н ЯМР спектроскопии для этого соединения в растворе в DMSO-*d*₆ (см. выше).

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

В рамках настоящей работы определённый интерес представляло исследование химических свойств и модификация полученных гетероциклов. В частности, на основе 7- и 14-членных тиосемикарбазонов могут быть получены редкие и ранее недоступные циклические тиосемикарбазиды, изотиосемикарбазоны, комплексы металлов и другие соединения.

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

Разработанные на предыдущих этапах диссертационной работы подходы к синтезу триазепинтионов стали отправной точкой для исследований в области модификаций этих соединений. В частности, триазепинтионы представляют интерес в качестве исходных в синтезе редких и малоизученных насыщенных гетероциклических структур, 1,2,4-триазепан-3-тионов. Таким образом, следующим этапом настоящей работы стала разработка методики синтеза этих соединений.

Первоначально задача по восстановлению связи С=N была решена для модельных соединений, 2-алкилзамещённых семикарбазонов. В качестве восстановителя выступал цианоборгидрид натрия, который широко применяется для избирательного иминов [227]. Реакцию семикарбазонов **15b,d-g** с NaBH₃CN проводили в MeOH в присутствии соляной кислоты при комнатной температуре в течение 1–7.5 часов (Схема 35).

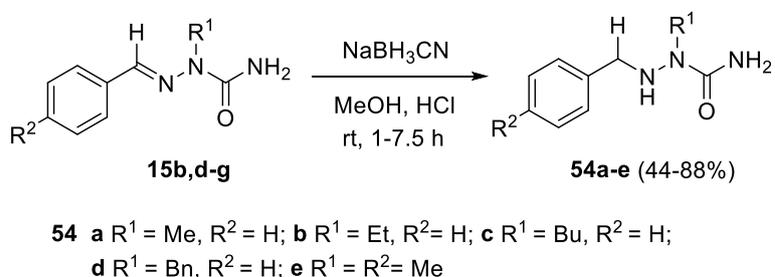
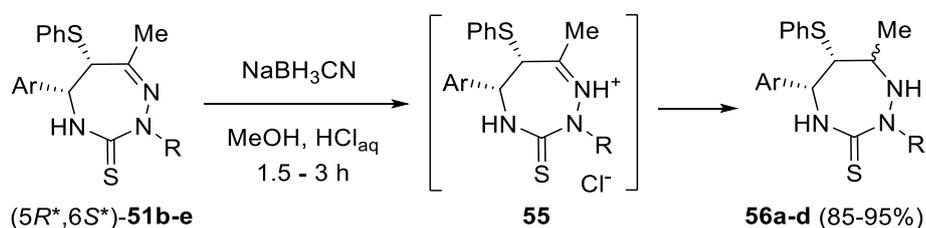


Схема 35

Кислотность среды контролировали с помощью метилоранжа, поддерживая ярко-красный цвет раствора путём прикапывания 18%-го раствора соляной кислоты в метаноле. Ход реакции

контролировали с помощью ТСХ. По окончании реакций, метанол упаривали в вакууме, к остатку добавляли раствор NaHCO_3 и растирали массу до образования однородной суспензии, после фильтрации и сушки с выходами до 88% получая 1,2-дизамещённые семикарбазиды **54a-e**.

Разработанная методика послужила основой для дальнейших исследований в области синтеза насыщенных гетероциклов на основе (тио)семикарбазидного остова. В последующей работе нашей научной группы показано, что в аналогичных условиях из тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-онов и -тионов с высокими выходами могут быть получены соответствующие триазепаны [150]. В рамках настоящей работы этот подход был применен для восстановления функционализированных триазепинтионов. Реакцию соединений ($5R^*$, $6S^*$)-**51b-e** с NaBH_3CN проводили в кислотной среде в MeOH (Схема 36).



51b,56a R = Me, Ar = Ph; **51c,56b** R = Me, Ar = 4- FC_6H_4 ;
51d,56c R = Me, Ar = 4- ClC_6H_4 ; **51e,56d** R = Et, Ar = 4- FC_6H_4 .

Схема 36

Ключевой задачей стало определение конфигурации продуктов реакции **56a-d**, содержащих два новых асимметрических центра на атомах С-7 и N-1. Анализ спектров ^1H ЯМР показал, что в ходе превращения во всех случаях образуются триазепинтионы, имеющих различные конфигурации центра С-7. При комнатной температуре в $\text{DMSO-}d_6$ наблюдалось уширение сигналов в спектрах ^1H триазепанового кольца и метильной группы при атоме С-7, что можно объяснить конфигурационной неустойчивостью атома N-1 (Рисунок 14).

Уширение сигналов, как в ароматической области, так и в алифатической, наблюдали и в спектрах ^{13}C ЯМР. Нагревание образца до $85\text{ }^\circ\text{C}$ ожидаемо приводило к увеличению скорости пирамидальной инверсии атома N-1 с сопутствующим разрешением мультиплетов других протонов, что сделало возможным дальнейший конфигурационный анализ полученных триазепантионов. В конечном счёте, при температуре $85\text{ }^\circ\text{C}$ наблюдали два набора сигналов, принадлежащих соединениям с различной конфигурацией асимметрического центра С-7 в соотношениях близких к 75:25 для **56a-c** (R = Me) и 60:40 для **56d** (R = Et). После перекристаллизации соотношения составили 86:14 и 67:33 для **56a-c** и **56d**, соответственно.

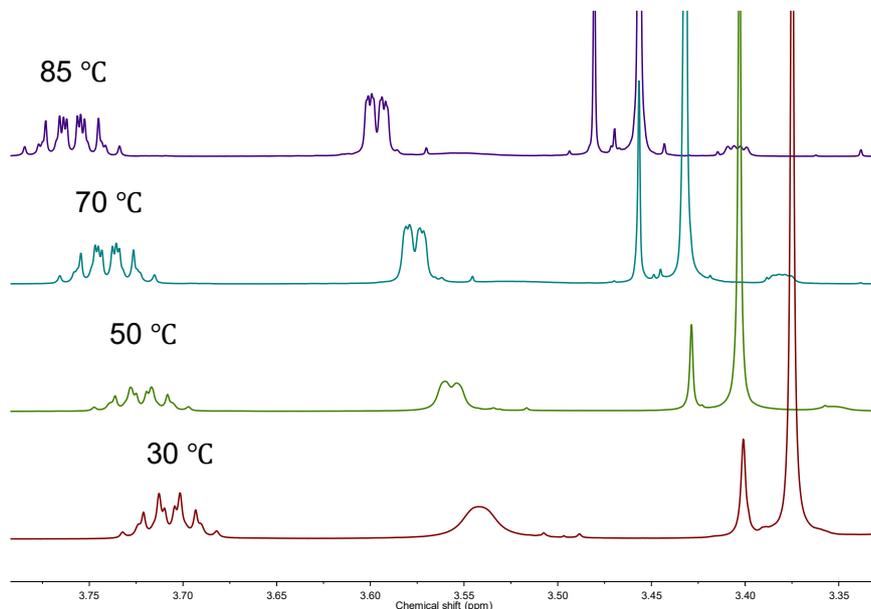


Рисунок 14

Исходя из того, что для протекания реакции необходима слабокислая среда, можно заключить, что стереоселективность определяется ориентацией заместителей в наиболее стабильной конформации N-1-протонированных триазепинов **55** (Схема 36). Исходя из данных, полученных в результате расчётов методом DFT B3LYP 6-311G++(d,p) для раствора в метаноле, в наиболее стабильной конформации протонированной формы соединения **55a** фенилтиогруппа занимает псевдоаксиальное положение, в то время как фенильный заместитель ориентирован псевдоэкваториально (Рисунок 15). Основываясь на предположении о том, что подход донора гидрид-аниона наиболее вероятен со стороны менее объёмного заместителя, псевдоаксиального атома водорода при С-5, можно сделать первичное предположение о том, что основным продуктом реакции должен быть (5*R**,6*S**,7*S**)-триазепантион **56a**.

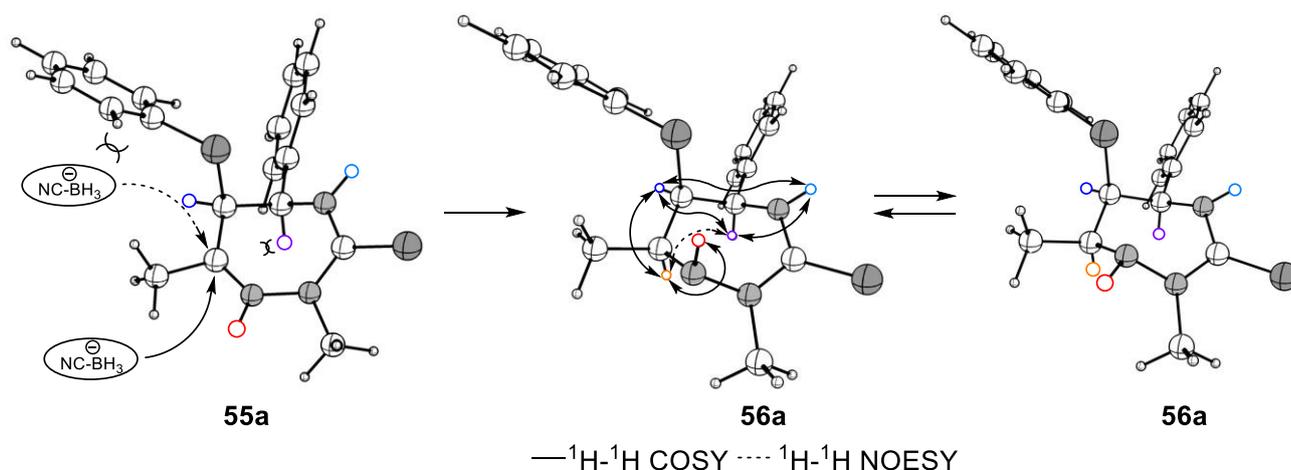


Рисунок 15

Конформационный анализ (5*R**,6*S**,7*S**)-триазепантионов на примере **56a** был проведён с помощью квантово-химического расчёта методом DFT B3LYP 6-311++(d,p) с использованием

модели поляризуемого континуума. В растворе DMSO в наиболее стабильной конформации, представляющей собой кресло, группы CH₃ и Ph находились в псевдоэкваториальных положениях, в то время как группа PhS – в псевдоосиальном. Протон N₍₄₎H при этом имеет псевдоосиальную ориентацию, а разница энергий с конформацией, в которой он занимает псевдоэкваториальное положение, составила около 2 ккал/моль.

Полученные данные согласуются с картиной, наблюдаемой в спектрах ЯМР. Эксперименты ¹H ЯМР, в том числе с развязкой от отдельных протонов, ¹³C ЯМР, HMBC, COSY и NOESY проводили при 85 °C в растворе DMSO-*d*₆. Об осиальном положении протонов Н-5 (δ = 5.00 м.д.) и Н-7 (δ = 3.71 м.д.) свидетельствует наличие соответствующих NOE-кросс-пиков. Найденные для оптимальной конформации диэдральные углы Н-5–С-5–С-6–Н-6 = 71° и Н-6–С-6–С-7–Н-7 = 63° согласуются с найденными константами ³J_{Н-5,Н-6} = 1.8 Гц и ³J_{Н-6,Н-7} = 4.3 Гц. Экваториальное положение протона Н-6 (δ = 3.54 м.д.), который в спектре представлен дублетом дублетов дублетов, подтверждается наличием дальней константы ⁴J = 0.9 Гц с протоном N₍₄₎H (δ = 6.70 м.д.). Однозначным подтверждением стереохимии основного диастереомера триазепана **56a** являлся рентгеноструктурный анализ его монокристалла, полученного при кристаллизации смеси изомеров этого соединения (89 : 11) из метанола (*Рисунок 16*).

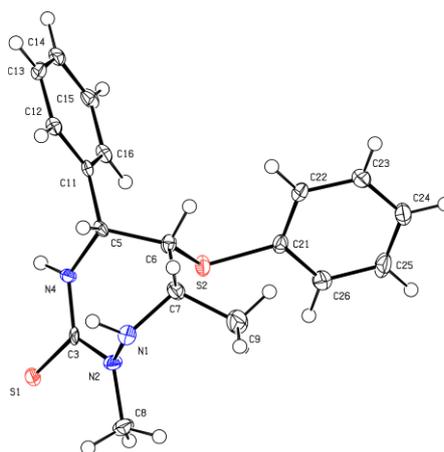


Рисунок 16

Полный анализ ¹H ЯМР спектров минорных (*5R**,*6S**,*7R**)-триазепантионов **56a-d** оказался в значительной степени осложнён их относительно низким содержанием в смеси. Сигнал протона Н-7, который в ряде случаев полностью перекрывался с сигналом Н-6 основного диастереомера, всегда представлял собой неразрешенный мультиплет. Величины вицинальных констант спин-спинового взаимодействия протона Н-6 составляли около 4.0 Гц и 2.0 Гц, что довольно близко к аналогичным значениям констант ³J_{Н-6,Н-7} и ³J_{Н-5,Н-6} для основного диастереомера, соответственно. Значение дальней константы ⁴J_{Н-6,N(4)H} = 0.8 Гц также соответствовало наблюдаемому в (*5R**,*6S**,*7S**)-триазепанах.

3.3.2. Алкилирование, восстановление и комплексообразование 14-членных циклических тиосемикарбазонов

Синтез комплексных соединений переходных металлов с (тио)семикарбазидными лигандами представляет собой одно из современных и активно развивающихся направлений органической химии. Представители этих классов соединений интересны не только благодаря уникальным структурным особенностям, но и ввиду наличия у них практически полезных свойств. Так, для некоторых комплексов изотиосемикарбазонов с Cu(II) была выявлена антипролиферативная активность [228]. В недавней работе, опубликованной в *Journal of Medicinal Chemistry*, сообщается о синтезе водорастворимых комплексов изотиосемикарбазонов, обладающих селективным противобактериальным и антипролиферативным комплексом свойств [229]. Комплексы (изотио)семикарбазонов с переходными металлами также проявляют каталитические свойства. Так, было обнаружено, что комплексы ациклических изотиосемикарбазонов проявляют высокую активность при аэробном окислении бензилового спирта до бензальдегида с участием ТЕМПО [230]. В нашей недавно опубликованной совместной работе продемонстрировано, что комплексы 14-членных бис-семикарбазонов с Ni(II), Cu(II) и Pd(II) могут использоваться в качестве катализаторов в реакциях Анри, Кнёвенагеля и окисления стирола в присутствии H₂O₂ под действием микроволнового излучения [174]. Некоторые комплексы Ni(II) и Co(III) с тетраденатными ациклическими изотиосемикарбазонами могут служить в качестве молекулярного сенсора для определения ряда однозарядных анионов, таких, как Cl⁻, I⁻, NO₃⁻ [231].

В продолжении исследований по синтезу макроциклических тиосемикарбазонов и их производных нами был получен ряд новых *S*-алкилированных макроциклов (Схема 37).

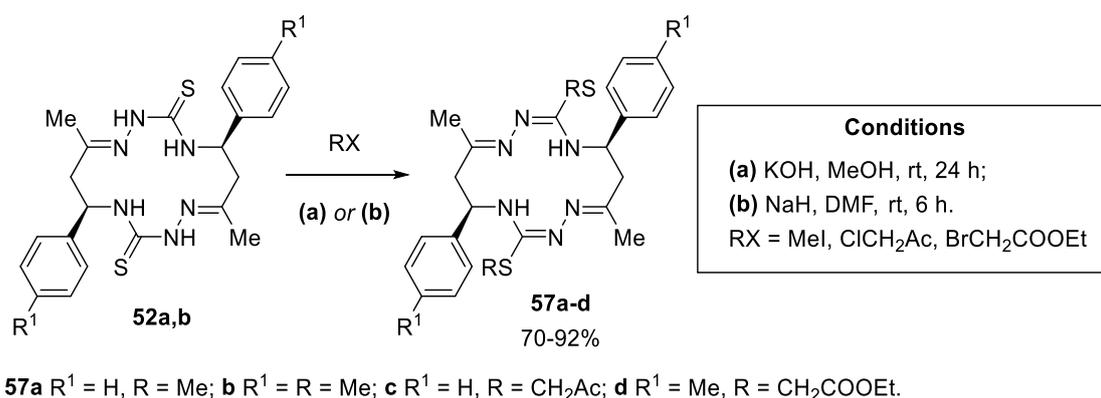


Схема 37

Реакцию смесей *цис*- и *транс*-**52a,b** с избытком MeI проводили в MeOH в присутствии KOH при комнатной температуре в течение 24 ч. Благодаря исключительно низкой растворимости *транс*-изомеров алкилированию подвергались только *цис*-**52a,b**. Полученные смеси,

содержавшие продукты *S*-алкилирования и непрореагировавшие *транс*-изомеры, нагревали с CHCl_3 и отфильтровывали, после упаривания и обработки с хорошими выходами получая *цис*-**57a,b**.

Реакцию с хлорацетоном и этилбромацетатом в присутствии гидрида натрия проводили при комнатной температуре. Из-за высокой растворимости в DMF в случае использования смесей *цис*- и *транс*-**52a,b** алкилированию подвергались оба диастереомера, поэтому в качестве исходных соединений использовали индивидуальные *цис*-изомеры **52a,b**.

В ходе дополнительных экспериментов нами показано, что при проведении *S*-алкилирования 14-членных циклических бис-тиосемикарбазонов, в частности, соединения **52b** (смесь *цис*- и *транс*-изомеров) без добавления основания, вместо ожидаемого гидроиодида бис-изотиосемикарбазона, в результате двойного сужения цикла образуется соответствующий гидрогалогенид 1,7-диалкилтио-3,4,4а,5,9,10,10а,11-октагидродипиридино[1,6-*b*:1',6'-*e*][1,2,4,5]тетразина. Так, смесь *цис*- и *транс*-изомеров соединения **52b** кипятили с избытком метилиодида в MeOH в течение 7 ч. Реакционную массу упаривали, растирали с Et_2O , отфильтровывали и высушивали, после чего кипятили с MeOH и отфильтровывали через складчатый фильтр. В результате был выделен продукт, который согласно данным ^1H ЯМР спектроскопии представлял собой дигидроиодид 3,4,4а,5,9,10,10а,11-октагидродипиридино[1,6-*b*:1',6'-*e*][1,2,4,5]тетразина **59** (Схема 38). Следует отметить, что тетразин **59** был получен в виде лишь одного диастереомера.

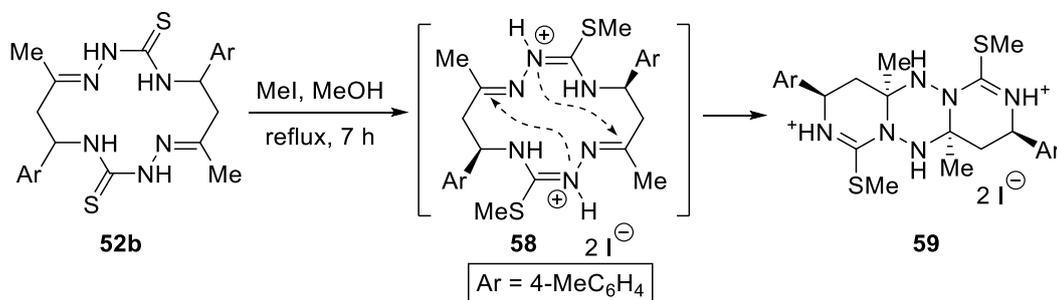


Схема 38

Образование трициклического соединения **59** при алкилировании макроцикла **52b** протекает путем первоначального алкилирования по атомам серы с образованием промежуточной соли **58a**, которая впоследствии претерпевает двойное сужение цикла (Схема 39). Предполагается, что на первой стадии происходит сложное конформационное превращение с образованием интермедиата **A**. Впоследствии происходит перенос протона, необходимый для активации реакционных центров в интермедиате **B**, который после двойного циклоприсоединения превращается в трициклический продукт **59**.

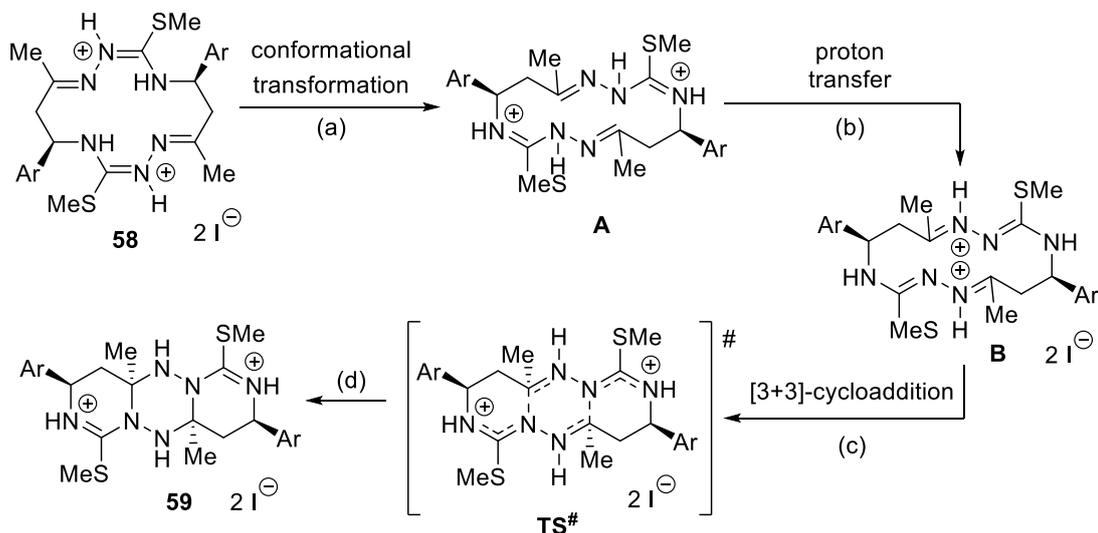


Схема 39

Как и ожидалось, при добавлении к раствору *S*-метилпроизводного **57a** в метаноле сильной кислоты $TsOH \cdot H_2O$ (2.2 экв.) образующаяся бис-изотиоурониевая соль претерпевает двойное сужение макроцикла с образованием соответствующей соли тетразина, которая после обработки водным раствором Na_2CO_3 была переведена в свободное основание **60**, которое, согласно данным ЯМР спектроскопии, представляло собой индивидуальный стереоизомер (Схема 40).

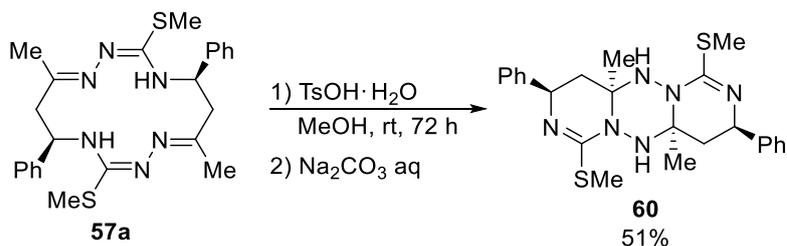


Схема 40

Спектр 1H ЯМР соединения **60** содержал сигналы попарно магнитно эквивалентных групп протонов, что свидетельствует о сохранении симметрии в ходе реакции. Сигнал протонов метильных групп ($\delta = 1.41$ м.д.) представлял собой дублет с дальней константой $^4J = 0.6$ Гц, что свидетельствовало об их аксиальной ориентации этих групп. Фенильные группы занимают экваториальные положения, что следует из большой величины вицинальной константы ($^3J = 12.4$ Гц) между протоном CH ($\delta = 4.55$ м.д.) и аксиальным протоном метиленового фрагмента.

14-Членные циклические бис-тиосемикарбазоны **52** и бис-изотиосемикарбазоны **57** имеют довольно большую внутреннюю полость и после депротонирования тиоамидных групп $N_{(4)}H$ и $N_{(11)}H$ могут хелатировать различные катионы металлов атомами азота N_1 , N_4 , N_8 и N_{11} . Действительно, при нагревании соединения *цис*-**52a** с $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (1.2 экв.) в DMF при $80^\circ C$ в течение 2 ч образуется ожидаемый комплекс **61** с выходом 86% (Схема 41).

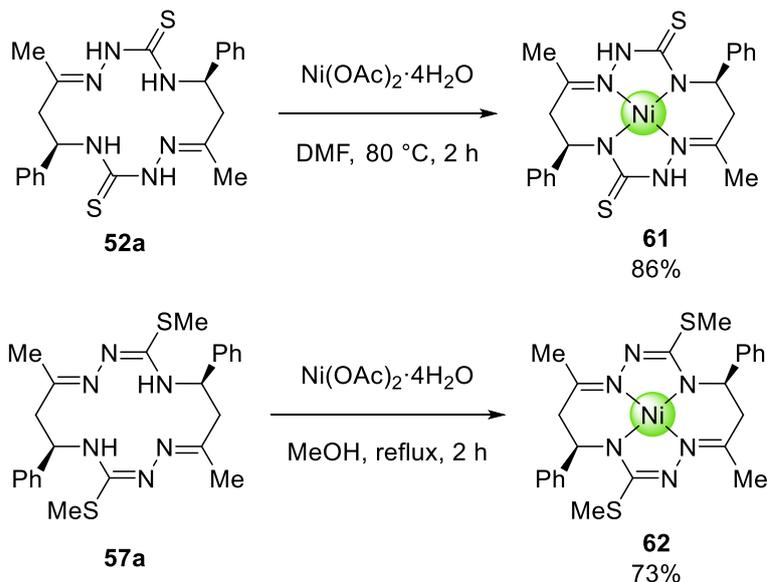


Схема 41

Структура комплекса **61** была подтверждена отсутствием сигналов внутренних тиаמידных протонов и наличием вицинальных констант спин-спинового взаимодействия протонов CH_2 только с протонами CH-N . Интересно, что эти константы составляют 4.8 и 3.0 Гц, что указывает на изменение конформации макроциклического кольца в процессе комплексообразования (для *цис*-**52a** эти константы составляют 10.5 и 3.8 Гц). Кроме того, для комплекса **61** были получены данные рентгеноструктурного анализа его монокристалла (Рисунок 17).

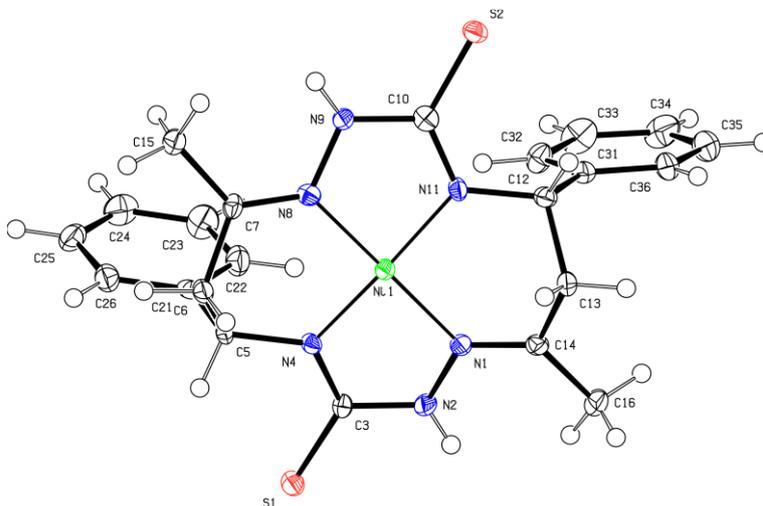


Рисунок 17

Нами показано, что макроциклический бис-изотиосемикарбазон **57a** при реакции с $\text{Ni(OAc)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в кипящем метаноле также легко образует никелевый комплекс **62** с выходом 73% (Схема 41).

3.4. Модификация 2-алкилзамещённых семикарбазонов. Синтез 2-алкилзамещённых семикарбазидов

В разделе 3.1.1 был описан двухстадийный синтез 2-алкилсемикарбазонов ацетона **17a-f** на основе коммерчески доступного гидрохлорида семикарбазиды путем его превращения в семикарбазон ацетона (**16**) с последующим алкилированием по атому N-2. В процессе этой работы мы обнаружили, что полученные семикарбазоны **17** в достаточно мягких условиях могут подвергаться гидролизу и превращаться в соответствующие 2-алкилсемикарбазиды. Хотя последние соединения являются ценными реагентами органического синтеза, до настоящего времени они были достаточно труднодоступными вследствие отсутствия простых общих способов их получения. Все описанные подходы к получению 2-алкилсемикарбазидов основаны на построении семикарбазидного фрагмента путем образования связей N-N или C-N и имеют такие недостатки, как многостадийность процедуры, трудоемкость выделения продуктов, низкие выходы, использование высокотоксичных реагентов, плохая масштабируемость и т. д. Мы предположили, что разработка удобного метода гидролиза 2-алкилсемикарбазонов ацетона и выделения полученных 2-алкилсемикарбазидов могли бы привести к созданию нового общего способа их получения, включающего 3 стадии: гидрохлорид семикарбазиды → семикарбазон ацетона → 2-алкилсемикарбазоны ацетона → 2-алкилсемикарбазиды.

Первый этап этой части исследования включал разработку метода синтеза гидрохлорида 2-метилсемикарбазиды (**63a**). Первоначально мы проводили синтез его предшественника, семикарбазона **17f** путем алкилирования сопряженного основания **17** избытком метилиодида (Схема 42).

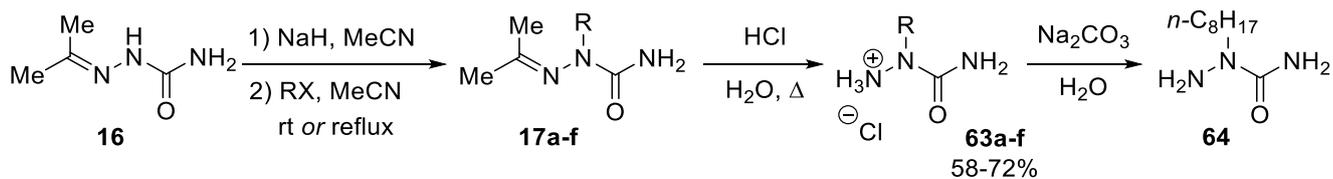


Схема 42

Таким образом, общая процедура синтеза гидрохлорида 2-метилсемикарбазиды **63a** из легкодоступного семикарбазона ацетона **16** включала обработку последнего гидридом натрия в сухом MeCN, реакцию полученного сопряжённого основания с избытком метилиодида (10 экв.) при комнатной температуре в течение 4 ч, упаривание реакционной массы, обработку остатка водным раствором HCl (15%) при 60 °C в течение 10–15 мин, удаление воды при пониженном давлении, растирание маслянистого остатка со смесью Et₂O/EtOH (1:1) до образования кристаллического осадка, его фильтрацию. В ¹H ЯМР спектре полученного таким образом

продукта содержались только сигналы протонов соединения **63a**. Однако, согласно данным элементного анализа перекристаллизованного из EtOH или MeCN продукта **63a**, он содержал значительное количество NaI (33 мол%), образовавшегося на стадии алкилирования. Очевидно, что удаление NaI путем отмывки водой в случае соединения **63a** невозможно вследствие его высокой растворимости.

Мы предположили, что оптимальным решением может стать исключение иодид-анионов из реакционной смеси путём замены алкилирующего реагента на диметилсульфат. Реакция сопряженного основания **16** с диметилсульфатом (1.06 экв.) легко протекала при комнатной температуре в течение 17 ч с образованием семикарбазона **17a**. После удаления растворителя соединение **17a** подвергалось гидролизу под действием избытка HCl согласно методике, описанной выше. Обработка полученного после упаривания остатка холодным *i*-PrOH позволила с выходом 72% (в пересчёте на семикарбазон **16**) получить кристаллический гидрохлорид 2-метилсемикарбазида **63a** (Таблица 13, строка 1).

Аналогичным образом с хорошими выходами получены гидрохлориды семикарбазидов **63b-e** (строки 2-6). Мы показали, что из этих соединений после обработки Na₂CO₃ могут быть выделены свободные основания. При алкилировании сопряженного основания **16** октилбромидом с последующим кислотным гидролизом образовавшегося соединения **17f** оказалось, что более целесообразно выделять свободное основание полученного гидрохлорида 2-октилсемикарбазида **63f**, соединение **64** (выход 58% в расчёте на **16**; строка 6), так как оно проще выделялось и легче очищалось перекристаллизацией, чем гидрохлорид **63f**.

Таблица 13. Синтез 2-алкилсемикарбазидов **63a-f** из семикарбазона ацетона (**16**).

№ п/п	RX (экв.)	Условия реакции	Продукт (после гидролиза водн. HCl)	Выход, ^a %
1	(MeO) ₂ SO ₂ (1.06)	кт, 17 ч	63a	72
2	EtBr (10.3)	кипячение, 9 ч	63b	71
3	PrBr (5.0)	кипячение, 9 ч	63c	71
4	BuBr (10.0)	кипячение, 9 ч	63d	59
5	PhCH ₂ Br (1.06)	кипячение, 6.5 ч	63e	60
6	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Br (5.0)	кипячение, 9 ч	64^b	58

^a Выход продукта в расчёте на две стадии. ^b После обработки Na₂CO₃.

4. Экспериментальная часть*

Спектры ЯМР регистрировали для растворов образцов в DMSO-*d*₆, CD₃CN, C₆D₆ или CDCl₃ на спектрометрах *Bruker DPX-300* (рабочая частота на ядрах ¹H составляет 300.13 МГц, на ядрах ¹³C – 75.48 МГц) и *Bruker Avance III 600* (рабочая частота на ядрах ¹H составляет 600.13 МГц, на ядрах ¹³C – 150.90 МГц). Химические сдвиги в спектрах приведены в миллионных долях (шкала δ) относительно остаточного сигнала протонов в DMSO-*d*₆ (2.50 м.д. для ¹H и 39.50 м.д. для ¹³C) или CDCl₃ (7.24 м.д. для ¹H и 77.23 м.д. для ¹³C). Константы спин-спинового взаимодействия указаны в герцах (Гц). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) получены с использованием ионизации распылением в электрическом поле (ESI), прибор *Bruker mikrOTOF II*. ИК-спектры регистрировали на фурье спектрофотометре *Bruker Alpha-T* в виде суспензий в вазелиновом масле, в виде таблеток в KBr или в тонком слое. Максимумы частот поглощения приведены в см⁻¹. Элементный анализ (CHN) проводили с использованием прибора *Thermo Finnigan Flash EA1112*. Рентгеноструктурный анализ монокристаллов был сделан при комнатной температуре на *STADI-VARI Pilatus 100 K* дифрактометре с использованием монохромного CuKα облучения и *Bruker KAPPA APEX II* автоматическом четырех-круговом дифрактометре, оборудованном площадным детектором.

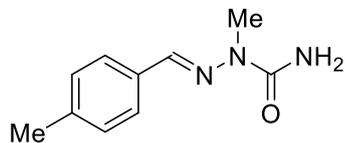
Используемые коммерчески доступные реактивы: *n*-толуолсульфохлорид, KOH (85% ω), NaOH, K₂CO₃, NaHCO₃, NaNH (60% суспензия в минеральном масле), Na₂SO₃, Na₂S₂O₃·5H₂O, Na₂SO₄, Ni(OAc)₂·2H₂O, AcONa·3H₂O, тиофенол, ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, хлорацетон, бромэтилацетат, алкилгалогениды, ароматические и алифатические альдегиды, BF₃·Et₂O, N₂H₄·H₂O, MeNHNH₂, уксусная кислота, пиридин, пиперидин, гидрохлорид семикарбазида, TsOH·H₂O, *m*-CPBA, NH₂SO₃H, H₂SO₄ (ω = 94%, ρ = 1.831 г/мл) производства *Aldrich Chemical Inc.*, *Lancaster*, *Merck*, *Alfa Aesar*, *Acros Organics* или отечественного производства. Все растворители и жидкие коммерчески доступные реагенты перед использованием перегоняли и сушили согласно общим методам. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины *Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck)*. Визуализация пластин для ТСХ осуществлялась с помощью УФ-лампы или паров I₂. Для колоночной хроматографии использовали силикагель *Macherey-Nagel 60* (0.063–0.200 мм).

Семикарбазоны **14a-g** получали согласно литературным методикам. Содержание *m*-CPBA определяли иодометрическим титрованием [232]. Насыщенный раствор HCl в CHCl₃ (0.55 г / 100 мл при 20 °C) получали пропусканием сухого газообразного HCl через CHCl₃. Раствор HCl и изотиоцианаты **37a-e** и **40a-h** хранили при охлаждении (-15 °C). Этилгидразин [236], сульфидат натрия, фенилтиоацетон, тозилацетон, бензальацетоны [233–235] и их замещённые аналоги [217–

* В этом разделе используется независимая нумерация таблиц

223], семикарбазоны [239] получали согласно методикам, описанным в литературе. Квантовохимические расчеты проводились в программе Gaussian 16 Rev. A [237]. Конформационный поиск проводили с использованием программ Crest 3.0.2 и xtb 6.6.1 для вычислений методом GFN2-xtb [238].

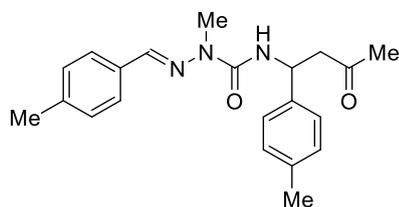
(*E*)-2-метилсемикарбазон 4-метилбензальдегида (**15b**)



К суспензии NaH (0.109 г, 4.54 ммоль) в сухом MeCN (15 мл) при перемешивании добавили семикарбазон (*E*)-**14b** (0.792 г, 4.47 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К полученной светло-желтой суспензии добавили раствор MeI (3.200 г, 22.54 ммоль) в сухом MeCN (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч 20 мин. Растворитель упарили, к твердому остатку добавили H₂O (8 мл), полученную суспензию охладили, осадок отфильтровали, промыли ледяной H₂O, петролейным эфиром, после высушивания получая **15b** (0.808 г, 95%, белый порошок). Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 179–179.5 °С (EtOH) [Лит. [32] 178–179 °С (EtOH)]; ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.70–7.76 (2H, м, ArH), 7.64 (1H, с, CH=N), 7.17–7.23 (2H, м, ArH), 6.89 (1H, ушир.с, NH), 6.64 (1H, ушир.с, NH), 3.22 (3H, с, NCH₃), 2.32 (3H, с, CH₃ в 4-CH₃C₆H₄); ¹³C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 156.4 (C=O), 138.4 (C), 136.7 (CH=N), 132.5 (C), 129.1 (2CH), 126.9 (2CH), 27.7 (NCH₃), 21.0 (CH₃ в 4-CH₃C₆H₄); ИК (тонкий слой) ν, см⁻¹: 3472 (с), 3344 (ср, ушир), 3265 (ушир, с), 3197 (ушир, с), 3124 (ушир, сл) (ν NH), 3060 (сл) (ν CH_{аром}), 1682 (ос) (амид-I), 1608 (с) (ν C=N), 1573 (с) (δ_s NH₂), 1510 (сл) (ν CC_{аром}), 819 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₀H₁₃N₃O, %: C, 62.81; H, 6.85; N, 21.97; Найдено, %: C, 62.67; H, 6.92; N, 21.80.

(*E*)-2-Метил-4-{[1-(4-метилфенил)-3-оксо]бут-1-ил}семикарбазон 4-метилбензальдегида (**15c**)

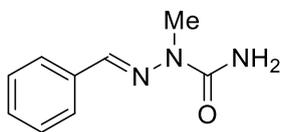


Соединение **15c** (2.231 г, 98%, светло-желтый порошок) было получено из семикарбазона (*E*)-**14c** [10] (2.192 г, 6.50 ммоль), NaH (0.172 г, 7.17 ммоль) и MeI (9.308 г, 65.58 ммоль) в сухом MeCN (20 мл) (кт, 2 ч) согласно методике, приведённой для соединения **15b**. Аналитически чистый образец получали кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 143.5–146.5 °С (EtOH); ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.71–7.76 (2H, м, ArH), 7.72 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, NH), 7.69 (1H, с, CH=N), 7.22–7.28 (4H, м, ArH), 7.08–7.14 (2H, м, ArH), 5.22 (1H, д.д.д, ³J = 8.8, ³J = 7.6, ³J = 5.7 Гц, CH-N), 3.23 (3H, с, NCH₃), 3.21 (1H, д.д, ²J = 16.5, ³J = 7.6 Гц, H_A в CH₂), 2.98 (1H, д.д, ²J = 16.5, ³J = 5.7 Гц, H_B в CH₂), 2.34 (3H, с, CH₃ в 4-CH₃C₆H₄), 2.25 (3H, с, CH₃ в 4-CH₃C₆H₄), 2.09 (3H, с, CH₃ в Ac); ¹³C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 207.1 (C=O в Ac), 154.5 (NHC=O), 140.3 (C), 138.6 (C), 137.2 (CH=N), 135.7 (C), 132.3 (C), 129.2 (2CH), 128.7 (2CH),

126.8 (2CH), 126.2 (2CH), 49.7 (CH-N), 48.7 (CH₂), 30.4 (CH₃ в Ac), 28.3 (NCH₃), 20.9 (CH₃ в 4-CH₃C₆H₄), 20.6 (CH₃ в 4-CH₃C₆H₄); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3344 (ушир, с), 3020 (ушир, с) (ν NH), 1720 (с) (ν C=O в Ac), 1653 (ос) (амид-I), 1611 (ср) (ν C_{аром}), 1599 (с) (ν C=N), 1508 (ос) (амид-II), 817 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₂₁H₂₅N₃O₂, %: C, 71.77; H, 7.17; N, 11.96; Найдено, %: C, 71.63; H, 7.17; N, 11.70.

(E)-2-Метилсемикарбазон бензальдегида (15d)

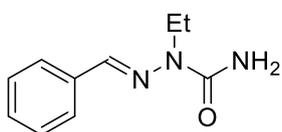


Соединение **15d** (0.209 г, 72%, белый порошок) было получено из семикарбазона (*E*)-**14d** (0.269 г, 1.65 ммоль), NaH (0.040 г, 1.67 ммоль) и MeI (2.340 г, 16.49 ммоль) в сухом MeCN (10 мл) (кт, 1.5 ч), согласно

методике, приведённой для соединения **15b**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 163.5–164 °С (EtOH) [Лит. [11] 163–164 °С (EtOH)]; ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 7.81–7.87 (2H, м, ArH), 7.68 (1H, с, CH=N), 7.30–7.43 (3H, м, ArH), 6.91 (1H, ушир.с, NH), 6.69 (1H, ушир.с, NH), 3.24 (3H, с, CH₃); ¹³C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 156.4 (C=O), 136.6 (CH=N), 135.2 (C), 128.8 (CH), 128.5 (2CH), 126.9 (2CH), 27.8 (CH₃); ИК (тонкий слой) ν , см⁻¹: 3446 (с), 3431 (с), 3281 (ушир, с), 3212 (ушир, с) (ν NH), 3059 (сл) (ν CH_{аром}), 1656 (ос) (амид-I), 1600 (с) (ν C=N), 1579 (с) (δ NH₂), 755 (с), 692 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₉H₁₁N₃O, %: C, 61.00; H, 6.26; N, 23.71; Найдено, %: C, 60.88; H, 6.24; N, 23.77.

(E)-2-Этилсемикарбазон бензальдегида (15e)

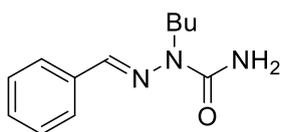


Соединение **15e** (1.493 г, 90%, белый порошок) было получено из семикарбазона (*E*)-**14d** (1.423 г, 8.72 ммоль), NaH (0.213 г, 8.88 ммоль) и EtI (6.800 г, 43.60 ммоль) в сухом MeCN (22 мл) (кт, 26 ч) согласно методике,

приведённой для соединения **15b**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 138–140 °С (AcOEt) [Лит. [12] 137.5–139 °С (EtOH–H₂O)]; ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 7.82–7.87 (2H, м, ArH), 7.75 (1H, с, CH=N), 7.30–7.42 (3H, м, ArH), 6.82 (1H, ушир.с, NH), 6.64 (1H, ушир.с, NH), 3.94 (2H, кв, ³J = 7.0 Гц, CH₂), 1.03 (3H, т, ³J = 7.0 Гц, CH₃); ¹³C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 156.2 (C=O), 136.0 (CH=N), 135.3 (C), 128.8 (CH), 128.5 (2CH), 126.9 (2CH), 34.2 (CH₂), 11.0 (CH₃); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3482 (с), 3290 (ушир, с), 3226 (с), 3130 (ушир, ср) (ν NH), 3065 (сл), 3028 (сл) (ν CH_{аром}), 1704 (ос), 1658 (с) (амид-I), 1601 (с) (ν C=N), 1578 (с) (δ _s NH₂), 763 (с), 697 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₀H₁₃N₃O, %: C, 62.81; H, 6.85; N, 21.97; Найдено, %: C, 62.78; H, 7.01; N, 21.98.

(E)-2-Бутилсемикарбазон бензальдегида (15f)

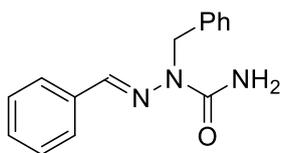


Соединение **15f** (1.736 г, 88%, белый порошок) было получено из семикарбазона (*E*)-**15d** (1.462 г, 8.96 ммоль), NaH (0.262 г, 10.92 ммоль) и BuBr (4.946 г, 26.88 ммоль) в сухом MeCN (44 мл) (кипячение, 26 ч)

согласно методике, приведённой для соединения **15b**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 91.5–92 °C (EtOH–H₂O, 1:1 v/v) [Лит. [12,13] 89–90 °C (C₆H₆-петролейный эфир)]; ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.81–7.87 (2H, м, ArH), 7.72 (1H, с, CH=N), 7.30–7.42 (3H, м, ArH), 6.83 (1H, ушир.с, NH), 6.62 (1H, ушир.с, NH), 3.89 (2H, т, ³J = 7.2 Гц, NCH₂), 1.22–1.50 (4H, м, CH₂CH₂), 0.90 (3H, т, ³J = 7.2 Гц, CH₃); ¹³C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 156.5 (C=O), 136.0 (CH=N), 135.3 (C), 128.8 (CH), 128.5 (2CH), 126.9 (2CH), 39.1 (NCH₂), 27.3 (CH₂), 19.6 (CH₂), 13.8 (CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3455 (с), 3290 (ушир, с), 3226 (ушир, с) (ν NH), 3061 (сл), 3024 (сл) (ν CH_{аром}), 1672 (ос) (амид-I), 1594 (с) (ν C=N), 1581 (с) (δ_s NH₂), 1509 (сл) (ν C_{аром}), 756 (с), 692 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₂H₁₇N₃O, %: C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16; Найдено, %: C, 65.80; H, 7.91; N, 19.18.

(E)-2-Бензилсемикарбазон бензальдегида (15g)

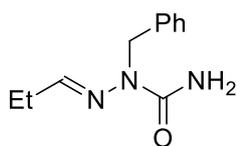


Соединение **15g** (0.979 г, 96%, белый порошок) было получено из семикарбазона (*E*)-**14d** (0.657 г, 4.03 ммоль), NaH (0.098 г, 4.08 ммоль) и BnBr (0.823 г, 4.81 ммоль) в сухом MeCN (13 мл) (кт, 19 ч) согласно

методике, приведённой для соединения **15b**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 154–155 °C (EtOH) [Лит. [14] 153–154 °C (EtOH)]; ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.69–7.75 (2H, м, ArH), 7.59 (1H, с, CH=N), 7.19–7.38 (8H, м, ArH), 7.09 (1H, ушир.с, NH), 6.85 (1H, ушир.с, NH), 5.18 (2H, с, CH₂); ¹³C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 156.8 (C=O), 137.0 (CH=N), 136.5 (C), 134.8 (C), 129.0 (CH), 128.6 (2CH), 128.5 (2CH), 126.9 (CH), 126.9 (2CH), 126.6 (2CH), 43.2 (CH₂); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3488 (с), 3349 (ср), 3264 (ушир, с), 3199 (ушир, с), 3125 (ушир, ср) (ν NH), 3086 (сл), 3027 (ср) (ν CH_{аром}), 1693 (ос) (амид-I), 1601 (ср) (ν C=N), 1575 (с) (δ_s NH₂), 1494 (ср) (ν C_{аром}), 757 (с), 734 (с), 692 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₅H₁₅N₃O, %: C, 71.13; H, 5.97; N, 16.59; Найдено, %: C, 70.87; H, 6.13; N, 16.47.

(E)-2-Бензилсемикарбазон пропаналя (15h)

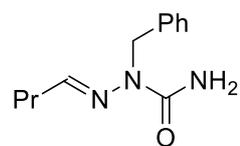


Соединение **15h** (1.202 г, 70%, белый порошок) было получено из семикарбазона **14e** (0.962 г, 8.36 ммоль) [смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 86:14], NaH (0.221 г, 9.21 ммоль) и BnBr (1.575 г, 9.21 ммоль) в

сухом MeCN (18 мл) (кт, 72 ч) согласно методике, приведённой для соединения **15b**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из смеси петролейный эфир–AcOEt (6:1).

Т.пл. 92.5–94 °С (петролейный эфир–AcOEt, 6:1 v/v); ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.27–7.34 (2H, м, ArH), 7.18–7.25 (1H, м, ArH), 7.11–7.16 (2H, м, ArH), 6.85 (1H, т, ³J = 4.8 Гц, CH=N), 6.61 (2H, ушир.с, NH₂), 4.98 (2H, с, NCH₂), 2.14 (2H, д.т, ³J = 7.5, ³J = 4.8 Гц, CH₂ в Et), 0.92 (3H, т, ³J = 7.5 Гц, CH₃); ¹³C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 156.9 (C=O), 141.6 (CH=N), 136.6 (C), 128.4 (2CH), 126.7 (CH), 126.4 (2CH), 43.0 (NCH₂), 25.4 (CH₂ в Et), 10.7 (CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3485 (с), 3337 (ср), 3267 (ушир, с), 3208 (с), 3187 (с) (ν NH), 3084 (ср), 3031 (ср), 3005 (сл) (ν CH_{аром}), 1681 (ос) (амид-I), 1631 (с) (ν C=N), 1605 (сл) (ν CC_{аром}), 1562 (с) (δ_s NH₂), 1525 (сл), 1495 (ср) (ν CC_{аром}), 736 (с), 697 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₁H₁₅N₃O, %: C, 64.37; H, 7.37; N, 20.47; Найдено, %: C, 64.51; H, 7.57; N, 20.27.

(E)-2-Бензилсемикарбазон бутаналя (15i)

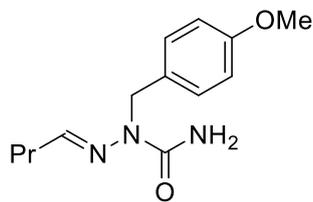


Соединение **15i** (2.588 г, 70%, белый порошок) было получено из семикарбазона **14f** (2.165 г, 16.76 ммоль) [смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 74:26], NaN (0.462 г, 19.25 ммоль) и VnCl (2.318 г, 18.31 ммоль)

в сухом MeCN (35 мл) (кипячение, 4 ч) согласно методике, приведённой для соединения **15b**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из смеси петролейный эфир–AcOEt (15:1).

Т.пл. 63.5–64 °С (петролейный эфир–AcOEt, 15:1 v/v); ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.27–7.34 (2H, м, ArH), 7.17–7.24 (1H, м, ArH), 7.10–7.16 (2H, м, ArH), 6.80 (1H, т, ³J = 5.3 Гц, CH=N), 6.60 (2H, ушир.с, NH₂), 4.99 (2H, с, NCH₂), 2.10 (2H, д.т, ³J = 7.3, ³J = 5.3 Гц, CH₂ в Pr), 1.35 (2H, кв.т, ³J = 7.4, ³J = 7.3 Гц, CH₂ в Pr), 0.74 (3H, т, ³J = 7.4 Гц, CH₃); ¹³C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 156.8 (C=O), 140.8 (CH=N), 136.5 (C), 128.4 (2CH), 126.7 (CH), 126.4 (2CH), 42.9 (NCH₂), 34.0 (CH₂), 19.6 (CH₂), 13.2 (CH₃); ИК (тонкий слой) ν, см⁻¹: 3484 (с), 3335 (ср), 3266 (ушир, с), 3209 (с), 3184 (с) (ν NH), 3084 (сл), 3030 (ср), 3002 (сл) (ν CH_{аром}), 1682 (амид-I), 1631 (ср) (ν C=N), 1567 (с) (δ_s NH₂), 1524 (сл), 1495 (ср) (ν CC_{аром}), 742 (с), 699 (ср) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₂H₁₇N₃O, %: C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16; Найдено, %: C, 65.82; H, 7.81; N, 19.06.

(E)-2-(4-Метоксибензил)семикарбазон бутаналя (15j)



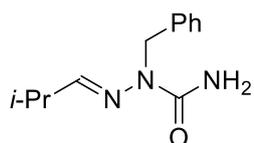
Соединение **15j** (2.734 г, 66%, белый порошок) было получено из семикарбазона **14f** (2.161 г, 16.73 ммоль) [смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 74:26], NaN (0.443 г, 18.46 ммоль) и 4-метоксибензилхлорида (2.879 г, 18.38 ммоль) в сухом MeCN (25 мл)

(кипячение, 4 ч) согласно методике, приведённой для соединения **15b**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из смеси петролейный эфир–AcOEt (10:3)

Т.пл. 89.5–90 °С (петролейный эфир–AcOEt, 10:3 v/v); ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.04–7.10 (2H, м, ArH), 6.84–6.89 (2H, м, ArH), 6.83 (1H, т, ³J = 5.3 Гц, CH=N), 6.56 (2H, ушир.с, NH₂), 4.91 (2H, с, NCH₂), 3.71 (3H, с, OCH₃), 2.10 (2H, д.т, ³J = 7.3, ³J = 5.3 Гц, CH₂ в Pr), 1.37 (2H, кв.т,

$^3J = 7.4$, $^3J = 7.3$ Гц, CH₂ в Pr), 0.76 (3H, т, $^3J = 7.4$ Гц, CH₃); ¹³C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 158.1 (C), 156.8 (C=O), 140.7 (CH=N), 128.3 (C), 127.7 (2CH), 113.9 (2CH), 55.0 (OCH₃), 42.3 (NCH₂), 34.0 (CH₂), 19.6 (CH₂), 13.2 (CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3490 (с), 3352 (ср), 3268 (ушир, с), 3188 (ушир, с), 3140 (ср) (ν NH), 3070 (сл), 3036 (сл) (ν CH_{аром}), 1696 (ос) (амид-I), 1625 (ср) (ν C=N), 1615 (ср) (ν CС_{аром}), 1581 (с) (δ_s NH₂), 1513 (с) (ν CС_{аром}), 1239 (с), 1036 (ν C-O), 801 (ср) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₃H₁₉N₃O₂, %: C, 62.63; H, 7.68; N, 16.85; Найдено, %: C, 62.71; H, 7.71; N, 16.75.

(*E*)-2-Бензилсемикарбазон 2-метилпропаналя (**15k**)

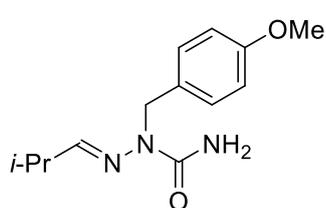


Соединение **15k** (3.936 г, 72%, белый порошок) было получено из семикарбазона (*E*)-**14g** (3.236 г, 25.05 ммоль), NaH (0.691 г, 28.79 ммоль) и ВпCl (3.495 г, 27.61 ммоль) в сухом MeCN (72 мл) (кипячение, 4 ч) согласно

методике, приведённой для соединения **15b**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из смеси EtOH–H₂O (5:8).

Т.пл. 93–93.5 °С (EtOH–H₂O, 5:8 v/v); ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.27–7.34 (2H, м, ArH), 7.17–7.24 (1H, м, ArH), 7.10–7.16 (2H, м, ArH), 6.78 (1H, д, $^3J = 4.8$ Гц, CH=N), 6.58 (2H, ушир.с, NH₂), 4.99 (2H, с, NCH₂), 2.38 (1H, дублет септетов, $^3J = 6.9$, $^3J = 4.8$ Гц, CH в *i*-Pr), 0.92 (6H, д, $^3J = 6.9$ Гц, 2CH₃); ¹³C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 156.9 (C=O), 145.6 (CH=N), 136.5 (C), 128.4 (2CH), 126.7 (CH), 126.4 (2CH), 42.9 (NCH₂), 30.9 (CH в *i*-Pr), 19.8 (2CH₃); ИК (тонкий слой) ν, см⁻¹: 3477 (с), 3345 (ср), 3265 (ушир, с), 3185 (ушир, с) (ν NH), 3065 (сл), 3029 (сл) (ν CH_{аром}), 1686 (с) (амид-I), 1629 (ср) (ν C=N), 1574 (с) (δ_s NH₂), 1525 (сл), 1495 (сл) (ν CС_{аром}), 733 (с), 697 (ср) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₂H₁₇N₃O, %: C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16; Найдено, %: C, 65.70; H, 7.77; N, 19.31.

(*E*)-2-(4-Метоксибензил)семикарбазон 2-метилпропаналя (**15l**)



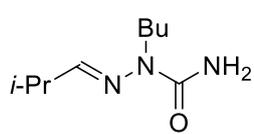
Соединение **15l** (2.288 г, 78%, белый порошок) было получено из семикарбазона (*E*)-**14g** (1.522 г, 11.78 ммоль), NaH (0.311 г, 12.96 ммоль) и 4-метоксибензилхлорида (2.016 г, 12.87 ммоль) в сухом MeCN (35 мл) (кипячение, 4 ч) согласно методике, приведённой для соединения **15b**.

Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из смеси петролейный эфир–AcOEt (10:3).

Т.пл. 105.5–106 °С (петролейный эфир–AcOEt, 10:3 v/v); ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.04–7.10 (2H, м, ArH), 6.84–6.89 (2H, м, ArH), 6.82 (1H, д, $^3J = 4.8$ Гц, CH=N), 6.54 (2H, ушир.с, NH₂), 4.90 (2H, с, NCH₂), 3.71 (3H, с, OCH₃), 2.38 (1H, дублет септетов, $^3J = 6.8$, $^3J = 4.8$ Гц, CH в *i*-Pr), 0.93 (6H, д, $^3J = 6.8$ Гц, 2CH₃); ¹³C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 158.0 (C), 156.9 (C=O), 145.5 (CH=N), 128.3 (C), 127.8 (2CH), 113.8 (2CH), 55.0 (OCH₃), 42.3 (NCH₂), 30.9 (CH в *i*-Pr), 19.8 (2CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3482 (с), 3346 (ср), 3276 (ушир, с), 3210 (ушир, с), 3128 (ушир, ср) (ν

NH), 3072 (сл), 3054 (сл), 3012 (сп) (ν CH_{аром}), 1684 (ос) (амид-I), 1628 (сп) (ν C=N), 1614 (сп) (ν CС_{аром}), 1572 (с) (δ_s NH₂), 1510 (с) (ν CС_{аром}), 1241 (с), 1032 (с) (ν C-O), 810 (сп) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₃H₁₉N₃O₂, %: С, 62.63; Н, 7.68; N, 16.85; Найдено, %: С, 62.65; Н, 7.68; N, 16.94.

(E)-2-Бутилсемикарбазон 2-метилпропаналя (15m)

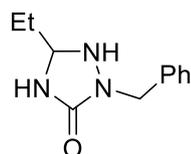


Соединение **15m** (2.094 г, 97%, прозрачное светло-жёлтое масло) было получено из семикарбазона (*E*)-**14g** (1.497 г, 11.59 ммоль), NaN (0.320 г, 13.34 ммоль) и BuBr (3.240 г, 23.64 ммоль) в сухом MeCN (25 мл) (кипячение, 4 ч)

согласно методике, приведённой для соединения **15b**, но без обработки упаренной реакционной массы.

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 6.93 (1H, д, ³J = 4.8 Гц, CH=N), 6.31 (2H, ушир.с, NH₂), 3.70 (2H, т, ³J = 7.3 Гц, NCH₂), 2.50 (1H, дублет септетов, ³J = 6.9, ³J = 4.8 Гц, CH в *i*-Pr, сигналы частично перекрываются с сигналами DMSO-*d*₅), 1.29–1.35 (2H, м, CH₂ в Bu), 1.21–1.27 (2H, м, CH₂ в Bu), 1.06 (6H, д, ³J = 6.9 Гц, два CH₃ в *i*-Pr), 0.87 (3H, т, ³J = 7.3 Гц, CH₃ в Bu); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 156.53 (C=O), 144.31 (CH=N), 38.49 (NCH₂), 31.10 (CH в *i*-Pr), 27.15 (CH₂ в Bu), 19.86 (CH₃ в *i*-Pr), 19.44 (CH₂ в Bu), 13.63 (CH₃ в Bu); ИК (тонкий слой) ν , см⁻¹: 3483 (с), 3282 (ушир, с), 3216 (ушир, с), 3139 (ушир, сп) (ν NH), 1685 (ос) (амид-I), 1628 (с) (ν C=N), 1571 (ос) (δ_s NH₂), 1052 (с); HRMS (ESI-TOF): Вычислено для C₉H₂₀N₃O [M+H]⁺, *m/z*: 186.1601; Найдено, *m/z*: 186.1609. Вычислено для ¹³C₁C₈H₂₀N₃O [M+H]⁺, *m/z*: 187.1634; Найдено, *m/z*: 187.1630.

2-Бензил-5-этил-1,2,4-триазолидин-3-он (18b)

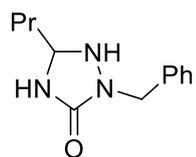


К эмульсии TfOH (0.727 г, 4.84 ммоль) в сухом CHCl₃ (25 мл) добавили **15h** (0.903 г, 4.40 ммоль) и сухой CHCl₃ (15 мл), получив прозрачный раствор. Через несколько минут после начала реакции наблюдали образование белого осадка.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. К полученной суспензии добавили насыщенный раствор NaHCO₃ (20 мл), перемешивая до образования двух прозрачных слоёв. Органический слой отделили, промыли H₂O (2 × 18 мл), отфильтровали через Na₂SO₄, упарили при пониженном давлении, получив смесь **18b** и дигидротриазолона **19b** (0.825 г, 91%, светло-жёлтый порошок) в соотношении 96:4, соответственно.

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 7.22–7.35 (5H, м, ArH), 7.19 (1H, ушир.с, N₍₄₎H), 5.21 (1H, ушир.неразр.д, N₍₄₎H), 4.39 (1H, д, ²J = 15.4 Гц, H_A в NCH₂), 4.25 (1H, д.т, ³J = 10.3, ³J = 5.9 Гц, H-5), 4.19 (1H, д, ²J = 15.4 Гц, H_B в NCH₂), 1.39 (2H, д.кв, ³J = 7.5, ³J = 5.9 Гц, CH₂ в Et), 0.81 (3H, т, ³J = 7.5 Гц, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 162.71 (ушир, C-3), 138.05 (C), 128.15 (2CH), 127.70 (2CH), 126.91 (CH), 69.79 (C-5), 49.48 (NCH₂), 27.29 (ушир, CH₂ в Et), 8.70 (CH₃).

2-Бензил-5-пропил-1,2,4-триаколидин-3-он (18с)

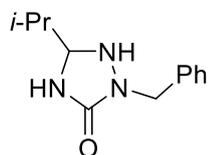


Смесь триаколидинона **18с**, дигидротриазолона **19с** и семикарбазона **15i** (0.743 г, 98%, светло-жёлтый порошок) в соотношении 97:2:1, соответственно, получали реакцией **15i** (0.762 г, 3.48 ммоль) с TfOH (0.574 г, 3.83 ммоль) в сухом CHCl₃ (32

мл) (кт, 20 ч) с последующей нейтрализацией насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл) согласно методике, приведённой для соединения **18b**.

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.23–7.34 (5H, м, ArH), 7.17 (1H, ушир.с, N₍₄₎H), 5.19 (1H, ушир.неразр.д, N₍₁₎H), 4.38 (1H, д, ²J = 15.4 Гц, H_A в NCH₂), 4.31 (1H, д.т, ³J = 10.5, ³J = 6.0 Гц, H-5), 4.20 (1H, д, ²J = 15.4 Гц, H_B в NCH₂), 1.20–1.40 (4H, м, CH₂CH₂), 0.83 (3H, т, ³J = 7.3, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 162.79 (ушир, C-3), 138.02 (C), 128.13 (2CH), 127.74 (2CH), 126.90 (CH), 68.42 (C-5), 49.42 (NCH₂), 36.40 (ушир, CH₂ в Pr), 17.33 (CH₂ в Pr), 13.74 (CH₃).

2-Бензил-5-изопропил-1,2,4-триаколидин-3-он (18d)

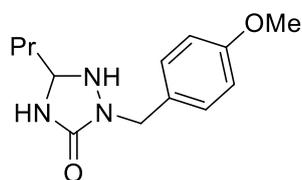


Смесь триаколидинона **18d**, дигидротриазолона **19d** и семикарбазона **15k** (0.575 г, 96%) в соотношении 97:2:1, соответственно, получали реакцией **15k** (0.599 г, 2.73 ммоль) с TfOH (0.450 г, 3.00 ммоль) в сухом CHCl₃ (25 мл) (кт, 20 ч) с

последующей нейтрализацией насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл) согласно методике, приведённой для соединения **18b**.

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.22–7.35 (6H, м, N₍₄₎H и ArH), 5.29 (1H, ушир.неразр.д, N₍₁₎H), 4.41 (1H, д, ²J = 15.4, H_A в NCH₂), 4.15 (1H, д, ²J = 15.4, H_B в NCH₂), 4.07 (1H, д.д, ³J = 10.2, ³J = 6.5 Гц, H-5), 1.51 (1H, дублет септетов, ³J = 6.7, ³J = 6.5 Гц, CH в *i*-Pr), 0.82 (3H, д, ³J = 6.7 Гц, CH₃ в *i*-Pr), 0.79 (3H, д, ³J = 6.7, CH₃ в *i*-Pr); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 162.51 (C-3), 138.11 (C), 128.14 (2CH), 127.65 (2CH), 126.87 (CH), 73.40 (C-5), 49.81 (NCH₂), 32.33 (CH в *i*-Pr), 17.31 (CH₃ в *i*-Pr), 17.17 (CH₃ в *i*-Pr).

2-(4-Метоксибензил)-5-пропил-1,2,4-триаколидин-3-он (18е)

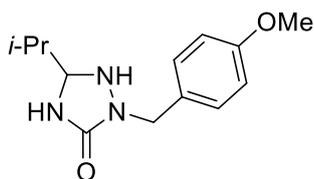


Смесь триаколидинона **18е** и дигидротриазолона **19е** (0.457 г, 100%) в соотношении 96:4, соответственно, получали реакцией **15j** (0.457 г, 1.83 ммоль) с TfOH (0.313 г, 2.09 ммоль) в сухом CHCl₃ (17 мл) (кт, 20 ч) с последующей нейтрализацией насыщенным водным раствором NaHCO₃

(15 мл) согласно методике, приведённой для соединения **18b**.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.17–7.23 (2H, м, ArH) 7.12 (1H, ушир.с, N₍₄₎H), 6.85–6.91 (2H, м, ArH), 5.08 (1H, ушир.д, ³J = 10.3 Гц, N₍₁₎H), 4.28 (1H, д, ²J = 15.1 Гц, H_A в NCH₂), 4.23–4.31 (1H, м, H-5, сигналы частично перекрываются с сигналами протона NCH_A), 4.13 (1H, д, ²J = 15.1 Гц, H_B в NCH₂), 3.73 (3H, с, OCH₃), 1.18–1.38 (4H, м, CH₂CH₂ в Pr), 0.82 (3H, т, ³J = 7.0 Гц, CH₃ в Pr).

5-Изопропил-2-(4-метоксибензил)-1,2,4-триаколидин-3-он (18f)

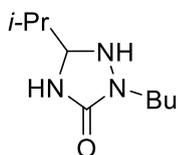


Смесь триаколидинона **18f**, дигидротриазолона **19f** и семикарбазона **15l** (0.640 г, 100%) в соотношении 95:3:2, соответственно, получали реакцией **15l** (0.641 г, 2.57 ммоль) с TfOH (0.424 г, 2.83 ммоль) в сухом CHCl₃ (24 мл) (кт, 20 ч) с последующей нейтрализацией насыщенным

водным раствором NaHCO₃ (15 мл) согласно методике, приведённой для соединения **18b**.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.27 (1H, ушир.с, N₍₄₎H), 7.17–7.23 (2H, м, ArH), 6.85–6.91 (2H, м, ArH), 5.18 (1H, д, ³J = 10.2 Гц, N₍₁₎H), 4.32 (1H, д, ²J = 15.0 Гц, H_A в NCH₂), 4.09 (1H, д, ²J = 15.0 Гц, H_B в NCH₂), 4.03 (1H, д,д, ³J = 10.2, ³J = 6.4 Гц, H-5), 3.73 (3H, с, OCH₃), 1.49 (1H, дублет септетов, ³J = 6.7, ³J = 6.4 Гц, CH в *i*-Pr), 0.81 (3H, д, ³J = 6.7 Гц, CH₃ в *i*-Pr), 0.78 (3H, д, ³J = 6.7 Гц, CH₃ в *i*-Pr).

2-Бутил-5-изопропил-1,2,4-триаколидин-3-он (18g)

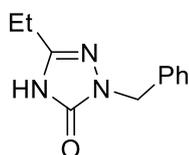


Смесь триаколидинона **18g**, дигидротриазолона **19g** и семикарбазона **15m** (1.143 г, 95%) в соотношении 89:10:1, соответственно, получали реакцией **15m** (1.206 г, 6.51 ммоль) с TfOH (1.071 г, 7.14 ммоль) в сухом CHCl₃ (60 мл) (кт, 20 ч) с

последующей нейтрализацией насыщенным водным раствором NaHCO₃ (25 мл) согласно методике, приведённой для соединения **18b**.

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.07 (1H, ушир.с, N₍₄₎H), 5.26 (1H, ушир.неразр.д, N₍₁₎H), 4.04 (1H, д,д, ³J = 10.2, ³J = 6.4 Гц, H-5), 3.14–3.19 (1H, м, H_A в NCH₂), 2.93–2.98 (1H, м, H_B в NCH₂), 1.56 (1H, дублет септетов, ³J = 6.7, ³J = 6.4 Гц, CH в *i*-Pr), 1.39–1.49 (2H, м, CH₂ в Bu), 1.22–1.32 (2H, м, CH₂ в Bu), 0.87 (3H, т, ³J = 7.4 Гц, CH₃ в Bu), 0.84 (3H, д, ³J = 6.7 Гц, CH₃ в *i*-Pr), 0.83 (3H, д, ³J = 6.7 Гц, CH₃ в *i*-Pr); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 162.44 (C-3), 73.40 (C-5), 45.33 (NCH₂), 32.39 (CH в *i*-Pr), 29.42 (CH₂ в Bu), 19.39 (CH₂ в Bu), 17.38 (CH₃ в *i*-Pr), 17.17 (CH₃ в *i*-Pr), 13.58 (CH₃ в Bu).

2-Бензил-5-этил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (19b)



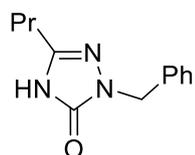
К перемешиваемому раствору **18b** (0.799 г, 3.89 ммоль) в CH₂Cl₂ (18 мл) добавили *m*-CPBA (1.398 г, 5.83 ммоль, ω = 72%) и CH₂Cl₂ (3 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Раствор перенесли в

делительную воронку и промывали водным раствором Na₂S₂O₃ (1.4 М, 2 × 25 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 20 мл), H₂O (20 мл), фильтровали через Na₂SO₄, упаривали и сушили, получая **19b** (0.636 г, 80%). Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 110–111 °С (MeCN); ¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 11.44 (1H, ушир.с, NH), 7.31–7.35 (2H, м, ArH), 7.25–7.28 (1H, м, ArH), 7.21–7.24 (2H, м, ArH), 4.77 (2H, с, NCH₂), 2.40 (2H, кв, ³J = 7.6 Гц, CH₂ в Et), 1.11 (3H, т, ³J = 7.6 Гц, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 154.32 (C-3),

147.28 (C-5), 137.53 (C), 128.38 (2CH), 127.36 (2CH), 127.22 (CH), 47.22 (NCH₂), 19.57 (CH₂ в Et), 10.67 (CH₃); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3149 (ср), 3066 (с), 3033 (с), 2977 (с), 2925 (с), 2798 (ср), 2752 (ср), 2673 (ср), 2631 (ср) (ν NH, ν CH), 1688 (ос) (амид-I), 1606 (сл) (ν CС_{аром}), 1591 (с) (ν C=N), 1498 (ср) (ν CС_{аром}), 720 (с), 694 (ср) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₁H₁₃N₃O, %: C, 65.01; H, 6.45; N, 20.68; Найдено, %: C, 65.33; H, 6.51; N, 20.47.

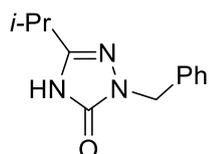
2-Бензил-5-пропил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (19c)



Соединение **19c** (0.527 г, 74%) получали путём окисления **18c** (0.717 г, 3.27 ммоль) под действием *m*-CPBA (1.213 г, 5.06 ммоль, $\omega = 72\%$) в CH₂Cl₂ (18 мл) (кт, 24 ч) согласно методике, приведённой для соединения **19b**. Аналитически чистый образец (0.436 г, белый порошок) получали очисткой **19c** (0.500 г) колоночной хроматографией на силикагеле 60 (16.57 г) с использованием смеси CHCl₃–петролейный эфир от 1:1 до 20:1, затем CHCl₃, и CHCl₃–MeOH от 6:1 до 2:1.

Т.пл. 57–79 °С; ¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 11.43 (1H, ушир.с, NH), 7.31–7.35 (2H, м, ArH), 7.24–7.28 (1H, м, ArH), 7.21–7.24 (2H, м, ArH), 4.78 (2H, с, NCH₂), 2.33–2.37 (2H, м, CH₂ в Pr), 1.53–1.60 (2H, м, CH₂ в Pr), 0.86 (3H, т, ³J = 7.4 Гц, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 154.32 (C-3), 146.11 (C-5), 137.53 (C), 128.37 (2CH), 127.29 (2CH), 127.20 (CH), 47.21 (NCH₂), 27.93 (CH₂ в Pr), 19.46 (CH₂ в Pr), 13.20 (CH₃); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3152 (ср), 3062 (ср), 2964 (с), 2926 (с), 2914 (с), 2874 (с), 2810 (ср), 2757 (ср), 2649 (ср), 2605 (ср) (ν NH, ν CH), 1689 (ос) (амид-I), 1594 (с) (ν C=N), 1500 (ср) (ν CС_{аром}), 724 (с), 694 (ср) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₂H₁₅N₃O, %: C, 66.34; H, 6.96; N, 19.34; Найдено, %: C, 66.19; H, 7.10; N, 19.26.

2-Бензил-5-изопропил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (19d)



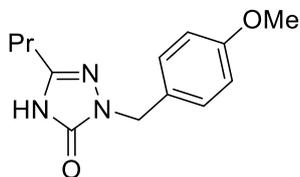
Метод А: Соединение **19d** (0.445 г, 81%) получали путём окисления **18d** (0.552 г, 2.52 ммоль) под действием *m*-CPBA (0.930 г, 3.88 ммоль, $\omega = 72\%$) в CH₂Cl₂ (14 мл) (кт, 24 ч) согласно методике, приведённой для соединения **19b**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeCN.

Метод Б: К перемешиваемому раствору **21d** (0.321 г, 0.87 ммоль), в MeCN (2 мл) добавили *m*-CPBA (0.317 г, 1.32 ммоль, $\omega = 72\%$) и MeCN (2.8 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении, полученный остаток растворили в CHCl₃ (15 мл), перенесли в делительную воронку, промыли раствором Na₂S₂O₃ (1.4 М, 2 × 25 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 10 мл), H₂O (10 мл), отфильтровали через Na₂SO₄, упарили и высушили, получая **19d** (0.144 г, 76%).

Т.пл. 89–91 °С (MeCN); ¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 11.48 (1H, ушир.с, NH), 7.31–7.35 (2H, м, ArH), 7.25–7.28 (1H, м, ArH), 7.21–7.24 (2H, м, ArH), 4.78 (2H, с, NCH₂), 2.71 (1H, септет, ³J = 7.0 Гц, CH в *i*-Pr), 1.14 (6H, д, ³J = 7.0 Гц, два CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 154.42 (C-3), 150.68 (C-5), 137.54 (C), 128.39 (2CH), 127.30 (2CH), 127.20 (CH), 47.25 (NCH₂), 26.34 (CH в *i*-

Pr), 19.70 (два CH₃); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3088 (ушир, с), 2979 (с), 2939 (ср), 2893 (ср), 2786 (ср) (ν NH, ν CH), 1697 (ос), 1664 (с) (амид-I), 1602 (сл) (ν C_{аром}), 1581 (ср) (ν C=N), 1494 (ср) (ν C_{аром}), 745 (с), 712 (с) (δ C_{аром}). Вычислено для C₁₂H₁₅N₃O, %: C, 66.34; H, 6.96; N, 19.34; Найдено, %: C, 66.34; H, 6.96; N, 19.34.

2-(4-Метоксибензил)-5-пропил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (19e)

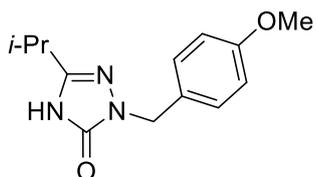


Соединение **19e** (0.368 г, 85%) получали путём окисления **18e** (0.455 г, 1.82 ммоль) под действием *m*-CPBA (0.657 г, 2.74 ммоль, ω = 72%) в CH₂Cl₂ (10 мл) (кт, 24 ч) согласно методике, приведённой для соединения **19b**. Аналитически чистый образец (0.248 г, светло-желтый порошок)

получали очисткой **19e** (0.500 г) колоночной хроматографией на силикагеле 60 (12.51 г) с использованием CHCl₃, затем смеси CHCl₃-MeOH от 48:1 до 12:1.

Т.пл. 75.5–78.5 °C; ¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 11.38 (1H, ушир.с, NH), 7.15–7.18 (2H, м, ArH), 6.87–6.90 (2H, м, ArH), 4.69 (2H, с, NCH₂), 3.72 (3H, с, OCH₃), 2.32–2.36 (2H, м, CH₂ в Pr), 1.52–1.59 (2H, м, CH₂ в Pr), 0.86 (3H, т, ³J = 7.4 Гц, CH₃ в Pr); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 158.50 (C), 154.19 (C-3), 145.94 (C-5), 129.49 (C), 128.76 (2CH), 113.78 (2CH), 55.01 (OCH₃), 46.70 (NCH₂), 27.92 (CH₂ в Pr), 19.47 (CH₂ в Pr), 13.22 (CH₃ в Pr); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3151 (ср), 3072 (ушир, ср), 2961 (ср), 2935 (ср), 2874 (ср), 2840 (ср), 2786 (ушир, ср) (ν NH, ν CH), 1702 (ос) (амид-I), 1611 (ср) (ν C_{аром}), 1588 (ср) (ν C=N), 1515 (с) (ν C_{аром}), 1252 (с), 1029 (ср) (ν C-O), 815 (ср) (δ C_{аром}); HRMS (ESI-TOF): Вычислено для C₁₃H₁₈N₃O₂, [M+H]⁺, *m/z*: 248.1394; Найдено, *m/z*: 248.1399.

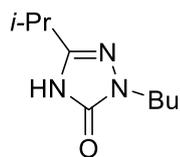
5-Изопропил-2-(4-Метоксибензил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (19f)



Соединение **19f** (0.563 г, 88%) получали путём окисления **18f** (0.621 г, 2.49 ммоль) под действием *m*-CPBA (0.892 г, 3.72 ммоль, ω = 72%) в CH₂Cl₂ (14 мл) (кт, 24 ч) согласно методике, приведённой для соединения **19b**. Аналитически чистый образец (светло-желтый порошок) получали кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 122.5–124 °C (MeCN); ¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 11.44 (1H, ушир.с, NH), 7.16–7.19 (2H, м, ArH), 6.87–6.90 (2H, м, ArH), 4.70 (2H, с, NCH₂), 3.72 (3H, с, OCH₃), 2.70 (1H, септет, ³J = 7.0 Гц, CH в *i*-Pr), 1.13 (6H, д, ³J = 7.0 Гц, два CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 158.50 (C), 154.31 (C-3), 150.51 (C-5), 129.51 (C), 128.78 (2CH), 113.80 (2CH), 55.01 (OCH₃), 46.74 (NCH₂), 26.34 (CH в *i*-Pr), 19.72 (два CH₃); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3087 (ушир, с), 3017 (ушир, с), 2973 (с), 2936 (ср), 2901 (ср), 2841 (ср), 2796 (ср), 2697 (ср) (ν NH, ν CH), 1699 (ос), 1662 (с) (амид-I), 1611 (м) (ν C_{аром}), 1599 (ср) (ν C=N), 1513 (с) (ν C_{аром}), 1249 (с), 1033 (с) (ν C-O), 813 (с) (δ C_{аром}). Вычислено для C₁₃H₁₇N₃O, %: C, 63.14; H, 6.93; N, 16.99; Найдено, %: C, 63.15; H, 7.04; N, 16.99.

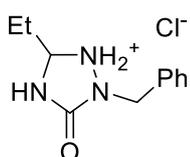
2-Бутил-5-изопропил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (19g)



Соединение **19g** (0.540 г, 77%) получали путём окисления **18g** (0.705 г, 3.80 ммоль) под действием *m*-CPBA (1.363 г, 5.69 ммоль, $\omega = 72\%$) в CH_2Cl_2 (21 мл) (кт, 24 ч) согласно методике, приведённой для соединения **19b**. Аналитически чистый образец (0.319 г, бесцветное масло) получали очисткой **19g** (0.500 г) колоночной хроматографией на силикагеле 60 (19.79 г) с использованием смеси CHCl_3 –петролейный эфир от 1:6 до 1:1, затем CHCl_3 , и CHCl_3 –MeOH 9:1.

^1H ЯМР (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 11.32 (1H, ушир.с, NH), 3.54 (2H, т, $^3J = 7.0$ Гц, NCH_2), 2.70 (1H, септет, $^3J = 7.0$ Гц, CH в *i*-Pr), 1.54–1.59 (CH_2 в Bu), 1.21–1.28 (CH_2 в Bu), 1.14 (6H, д, $^3J = 7.0$ Гц, CH_3 в *i*-Pr), 0.87 (3H, т, $^3J = 7.4$ Гц, CH_3 в Bu); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 154.22 (C-3), 150.16 (C-5), 43.14 (NCH_2), 30.32 (CH_2 в Bu), 26.32 (CH в *i*-Pr), 19.76 (CH_3 в *i*-Pr), 19.13 (CH_2 в Bu), 13.38 (CH_3 в Bu); ИК (тонкий слой) ν , cm^{-1} : 3478 (ушир, ср), 3351 (ушир, с), 3093 (ушир, ос), 2967 (ос), 2936 (ос), 2875 (ос), 2799 (ушир, ср), 2619 (ушир, ср) (ν NH, ν CH), 1694 (ос) (амид-I), 1584 (с) (ν C=N); HRMS (ESI-TOF): Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z : 184.1444; Найдено, m/z : 184.1453. Вычислено для $^{13}\text{C}\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z : 185.1477; Найдено, m/z : 185.1478.

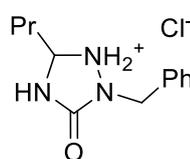
Гидрохлорид 2-бензил-5-этил-1,2,4-триазаолидин-3-она (20b)



К суспензии NaH (0.053 г, 2.22 ммоль) в сухом MeCN (6 мл) добавили семикарбазон **14e** (0.241 г, 2.09 ммоль), полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, после чего добавили раствор VnBr (0.395 г, 2.31 ммоль) в сухом MeCN (2 мл) и кипятили в течение 9 ч. Реакционную массу охладили, отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении. К полученному семикарбазону **15h** добавили 15 мл насыщенного раствора HCl в CHCl_3 (0.083 г HCl, 2.26 ммоль) и перемешивали в течение 43 ч при комнатной температуре. Полученную суспензию упарили при пониженном давлении, растёрли с сухим CHCl_3 , отфильтровали, промыли сухим CHCl_3 , после сушки получая смесь соединений **20b** и **19b** в соотношении 94:6, соответственно (0.309 г, 61% в расчёте на **14e**) в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.28–7.39 (5H, м, ArH), 4.64 (1H, т, $^3J = 6.1$ Гц, H-5), 4.57 (1H, д, $^2J = 15.5$ Гц, H_A в NCH_2), 4.45 (1H, д, $^2J = 15.5$ Гц, H_B в NCH_2), 1.60–1.75 (2H, м, CH_2 в Et), 0.89 (3H, т, $^2J = 7.5$ Гц, CH_3).

Гидрохлорид 2-бензил-5-пропил-1,2,4-триазаолидин-3-она (20c)

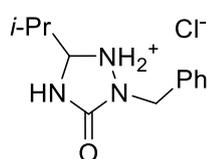


Смесь соединений **20c** и **19c** (0.532 г, 69%, белый порошок) в соотношении 86:14, соответственно, получали из семикарбазона **14f** (0.390 г, 3.02 ммоль), NaH (0.080 г, 3.33 ммоль) и VnBr (0.573 г, 3.35 ммоль) в сухом MeCN (8 мл) (кипячение, 4 ч) с последующей циклизацией полученного семикарбазона **15i** под действием 20

мл насыщенного раствора HCl в CHCl₃ (0.110 г HCl, 3.01 ммоль) согласно методике, приведённой для соединения **20b**.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.29–7.38 (5H, м, ArH), 4.67 (1H, т, ³*J* = 6.2 Гц, H-5), 4.56 (1H, д, ²*J* = 15.5 Гц, H_A в NCH₂), 4.43 (1H, д, ²*J* = 15.5 Гц, H_B в NCH₂), 1.58–1.67 (2H, м, CH₂ в Pr), 1.22–1.45 (2H, м, CH₂ в Pr), 0.86 (3H, т, ³*J* = 7.3 Гц, CH₃).

Гидрохлорид 2-бензил-5-изопропил-1,2,4-триаколидин-3-она (**20d**)

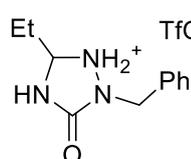


Смесь соединений **20d** и **19d** (0.274 г, 46%, белый порошок) в соотношении 81:19, соответственно, получали из семикарбазона **14g** (0.298 г, 2.30 ммоль), NaN (0.061 г, 2.54 ммоль) и VnBr (0.432 г, 2.52 ммоль) в сухом MeCN (8 мл) (кипячение, 2.5 ч) с последующей циклизацией полученного семикарбазона **15k**

под действием 20 мл насыщенного раствора HCl в CHCl₃ (0.110 г HCl, 3.01 ммоль) в течение 45 ч согласно методике, приведённой для соединения **20b**.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.20–7.40 (5H, м, ArH), 4.55 (1H, л, ²*J* = 15.5 Гц, H_A в NCH₂), 4.39 (1H, д, ³*J* = 6.6 Гц, H-5), 4.41 (1H, д, ²*J* = 15.5 Гц, H_B в NCH₂), 1.85 (1H, дублет септетов, ³*J* = 6.7, ³*J* = 6.6 Гц, CH в *i*-Pr), 0.90 (3H, д, ³*J* = 6.7 Гц, CH₃ в *i*-Pr), 0.87 (3H, д, ³*J* = 6.7 Гц, CH₃ в *i*-Pr).

Гидротрифлат 2-бензил-5-этил-1,2,4-триаколидин-3-она (**21b**)

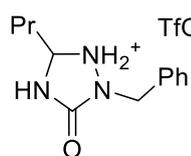


К эмульсии TfOH (0.252 г, 1.68 ммоль) в сухом CHCl₃ (10 мл) при перемешивании добавили семикарбазон **15h** (0.308 г, 1.50 ммоль) и сухой CHCl₃ (3 мл). Через несколько минут после начала реакции наблюдали образование белого осадка. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 20 ч. Осадок отфильтровали, промыли сухим CHCl₃ и высушили, получив смесь **21b** и **19b** (0.479 г, 85%, белый порошок) в соотношении 98:2, соответственно.

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.36–7.48 (2H, м, ArH), 7.30–7.35 (3H, м, ArH), 4.66 (1H, т, ³*J* = 6.0 Гц, H-5), 4.54 (1H, д, ²*J* = 15.6 Гц, H_A в NCH₂), 4.31 (1H, д, ²*J* = 15.6 Гц, H_B в NCH₂), 1.63 (2H, д.кв, ³*J* = 7.5, ³*J* = 6.0 Гц, CH₂ в Et), 0.89 (3H, т, ³*J* = 7.5 Гц, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 159.72 (C-3), 136.31 (C), 128.47 (2CH), 128.10 (2CH), 127.62 (CH), 120.70 (кв, ¹*J*_{C-F} = 322.4 Гц, CF₃), 69.40 (C-5), 49.87 (NCH₂), 25.92 (CH₂ в Et), 8.35 (CH₃).

Гидротрифлат 2-бензил-5-пропил-1,2,4-триаколидин-3-она (**21c**)



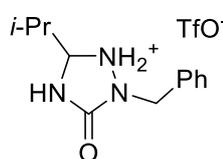
Смесь соединений **21c** и **19c** (0.848 г, 98%, белый порошок) в соотношении 97:3, соответственно, была получена циклизацией семикарбазона **15i** (0.489 г, 2.23 ммоль) под действием TfOH (0.373 г, 2.49 ммоль) в сухом CHCl₃ (22 мл) (кт, 20

ч) согласно методике, приведённой для соединения **21b**.

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.29–7.39 (5H, м, ArH), 4.66 (1H, т, ³*J* = 6.1 Гц, H-5), 4.52 (1H, д, ²*J* = 15.6 Гц, H_A в NCH₂), 4.29 (1H, д, ²*J* = 15.6, H_B в NCH₂), 1.51–1.60 (2H, м, CH₂ в Pr), 1.25–

1.39 (2H, м, CH₂ в Pr), 0.87 (3H, т, ³J = 7.2, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 160.18 (ушир, C-3), 136.53 (C), 128.41 (2CH), 128.06 (2CH), 127.51 (CH), 120.68 (кв, ¹J_{C-F} = 322.3 Гц, CF₃), 68.09 (C-5), 49.78 (NCH₂), 34.93 (ушир, CH₂ в Pr), 17.03 (CH₂ в Pr), 13.54 (CH₃).

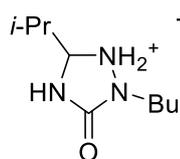
Гидротрифлат 2-бензил-5-изопропил-1,2,4-триаколидин-3-она (21d)



Смесь соединений **21d** и **19d** (0.640 г, 92%, белый порошок) в соотношении 97:3, соответственно, была получена циклизацией семикарбазона **15k** (0.412 г, 1.88 ммоль) под действием TfOH (0.309 г, 2.06 ммоль) в сухом CHCl₃ (17 мл) (кт, 20 ч) согласно методике, приведённой для соединения **21b**.

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.34–7.38 (2H, м, ArH), 7.28–7.33 (3H, м, ArH), 4.52 (1H, д, ²J = 15.6 Гц, H_A в NCH₂), 4.37 (1H, д, ³J = 6.6 Гц, H-5), 4.26 (1H, д, ²J = 15.6 Гц, H_B в NCH₂), 1.73 (1H, дублет септетов, ³J = 6.7, ³J = 6.6 Гц, CH в *i*-Pr), 0.89 (3H, д, ³J = 6.7, CH₃ в *i*-Pr), 0.85 (3H, д, ³J = 6.7 Гц, CH₃ в *i*-Pr); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 160.53 (C-3), 136.90 (C), 128.37 (2CH), 127.93 (2CH), 127.39 (CH), 120.68 (кв, ¹J_{C-F} = 322.4 Гц, CF₃), 73.14 (C-5), 49.95 (NCH₂), 31.63 (CH в *i*-Pr), 17.14 (CH₃ в *i*-Pr), 17.06 (CH₃ в *i*-Pr).

Гидротрифлат 2-бутил-5-изопропил-1,2,4-триаколидин-3-она (21g)

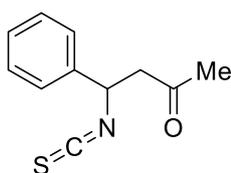


Смесь соединений **21g** и **19g** (0.380 г, 97%, светло-жёлтый порошок) в соотношении 96:4, соответственно, была получена циклизацией семикарбазона **15m** (0.412 г, 2.22 ммоль) под действием TfOH (0.376 г, 2.51 ммоль) в сухом CHCl₃ (20 мл) (кт, 20 ч) согласно методике, приведённой для соединения **21b**.

соединения **21b**.

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 4.51 (1H, д, ³J = 6.8 Гц, H-5), 3.31–3.37 (1H, м, H_A в NCH₂), 3.12–3.17 (1H, м, H_B в NCH₂), 1.86 (1H, дублет септетов, ³J = 6.8, ³J = 6.7 Гц, CH в *i*-Pr), 1.49–1.55 (2H, м, CH₂ в Bu), 1.25–1.37 (2H, м, CH₂ в Bu), 0.93 (3H, д, ³J = 6.7 Гц, CH₃ в *i*-Pr), 0.92 (3H, д, ³J = 6.7 Гц, CH₃ в *i*-Pr), 0.89 (3H, т, ³J = 7.4, CH₃ в Bu); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 159.54 (C-3), 120.67 (кв, ¹J_{C-F} = 322.3 Гц, CF₃), 72.88 (C-5), 45.98 (NCH₂), 31.25 (CH в *i*-Pr), 28.97 (CH₂ в Bu), 19.19 (CH₂ в Bu), 17.08 (CH₃ в *i*-Pr), 16.89 (CH₃ в *i*-Pr), 13.44 (CH₃ в Bu).

4-Изотиоцианато-4-фенилбутан-2-он (37a)



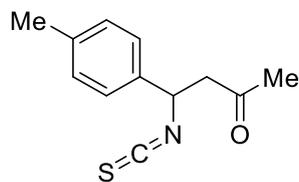
К смеси бензальацетона **36a** (1.425 г, 9.75 ммоль) и NH₄NCS (4.497 г, 59.08 ммоль) в H₂O (1.70 мл) при нагревании на водяной бане (30–35 °С) добавили раствор 94% H₂SO₄ (3.103 г, 29.61 ммоль) в H₂O (1.70 мл). Полученную эмульсию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч.

Реакционную массу, представляющую собой густое желтое масло с небольшим количеством воды, растерли со смесью эфира (40 мл) и CH₂Cl₂ (20 мл), перенесли в делительную воронку и нейтрализовали путём порционного добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃.

Органический слой отделили, отфильтровали через вату, промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3×15 мл), H_2O (3×15 мл), рассолом (2×15 мл), и сушили над Na_2SO_4 в течение ночи при 5°C . Растворитель упарили при пониженном давлении, а остаток (1.787 г, непрозрачное оранжевое масло) очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (36 г) с градиентным элюированием (петролейный эфир– CHCl_3 , от 6:1 до 3:1). Полученные фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении, выделяя 0.753 г (основная фракция) и 0.491 г (минорная фракция) смесей **36a** и **37a** в соотношении 99:1 и 71:29, соответственно, в виде прозрачных светло-желтых масел с суммарным выходом **37a** 58%.

$n_D^{20} = 1.5774$; ^1H ЯМР (600.13 МГц, CDCl_3) δ : 7.34–7.38 (2H, м, ArH), 7.28–7.33 (3H, м, ArH), 5.27 (1H, д.д., $^3J = 8.5$, $^3J = 5.0$ Гц, CH-N), 3.13 (1H, д.д., $^2J = 17.3$, $^3J = 8.5$ Гц, H_A в CH_2), 2.87 (1H, д.д., $^2J = 17.3$, $^3J = 5.0$ Гц, H_B в CH_2), 2.15 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, CDCl_3) δ : 203.78 (C=O), 138.52 (C), 134.52 (ушир, N=C=S), 129.23 (2CH), 128.75 (CH), 126.12 (2CH), 56.79 (CH-N), 51.72 (CH_2), 30.62 (CH_3); ИК (тонкий слой) ν , cm^{-1} : 3088 (сл), 3064 (сл), 3032 (сл) (ν $\text{CH}_{\text{аром}}$), 2110 (ушир, ос), 2079 (ушир, ос) (ν NCS), 1720 (с) (ν C=O), 1604 (сл), 1495 (ср) (ν $\text{CC}_{\text{аром}}$), 755 (ср), 699 (с) (δ $\text{CH}_{\text{аром}}$); HRMS (ESI-TOF): Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z : 206.0634; Найдено, m/z : 206.0633.

4-Изотиоцианато-4-(4-метилфенил)бутан-2-он (**37b**)

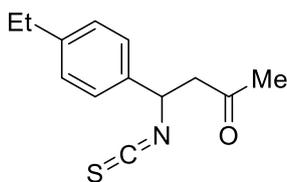


Неочищенный изотиоцианат **37b** (1.762 г, непрозрачное оранжевое масло) получали из соединения **36b** (1.476 г, 9.21 ммоль), NH_4NCS (4.243 г, 55.74 ммоль), и 94% H_2SO_4 (4.243 г, 27.69 ммоль) в H_2O (3.30 мл) (6 ч, кт) согласно методике, приведённой для **37a**. Полученный

экстракт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (41 г) с градиентным элюированием (петролейный эфир– CHCl_3 , от 6:1 до 3:1), выделяя 0.238 г (первая минорная фракция), 0.223 г (вторая минорная фракция) и 0.828 г (основная фракция) смесей **36b** и **37b** в соотношении 99:1, 99:2, и 70:30 в виде прозрачных светло-желтых масел с суммарным выходом **37b** 54%.

$n_D^{20} = 1.5707$; ^1H ЯМР (600.13 МГц, CDCl_3) δ : 7.14–7.17 (2H, м, ArH), 7.17–7.20 (2H, м, ArH), 5.22 (1H, д.д., $^3J = 8.4$, $^3J = 5.1$ Гц, CH-N), 3.12 (1H, д.д., $^2J = 17.2$, $^3J = 8.4$ Гц, H_A в CH_2), 2.86 (1H, д.д., $^2J = 17.2$, $^3J = 5.1$ Гц, H_B в CH_2), 2.33 (3H, с, CH_3 в 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.15 (3H, с, CH_3 в Ac); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, CDCl_3) δ : 203.91 (C=O), 138.62 (C), 135.54 (C), 134.19 (ушир, N=C=S), 129.84 (2CH), 126.04 (2CH), 56.60 (CH-N), 51.67 (CH_2), 30.63 (CH_3 в Ac), 21.26 (CH_3 в 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); ИК (тонкий слой) ν , cm^{-1} : 3053 (сл), 3026 (сл) (ν $\text{CH}_{\text{аром}}$), 2107 (ушир, ос), 2065 (ушир, ос) (ν NCS), 1719 (с) (ν C=O), 1613 (сл), 1515 (ср) (ν $\text{CC}_{\text{аром}}$), 805 (с) (δ $\text{CH}_{\text{аром}}$); HRMS (ESI-TOF): Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z : 220.0791; Найдено, m/z : 220.0785.

4-Изотиоцианато-4-(4-этилфенил)бутан-2-он (37с)

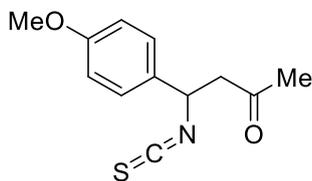


Неочищенный изотиоцианат **37с** (1.680 г, непрозрачное оранжевое масло) получали из соединения **36с** (1.414 г, 8.12 ммоль), NH_4NCS (3.737 г, 49.09 ммоль), и 94% H_2SO_4 (2.587 г, 24.73 ммоль) в H_2O (2.90 мл) (6 ч, кт) согласно методике, приведённой для **37а**. Полученный экстракт очищали

колоночной хроматографией на силикагеле 60 (41 г) с градиентным элюированием (петролейный эфир– CHCl_3 , от 6:1 до 3:1), выделяя 0.564 г (минорная фракция) и 0.609 г (основная фракция) смесей **36с** и **37с** в соотношении 99:1 и 70:30, соответственно, в виде прозрачных светло-желтых масел с суммарным выходом **37с** 54%.

$n_D^{20} = 1.5643$; ^1H ЯМР (600.13 МГц, CDCl_3) δ : 7.17–7.20 (2H, м, ArH), 7.20–7.23 (2H, м, ArH), 5.24 (1H, д.д., $^3J = 8.5$, $^3J = 5.0$ Гц, CH-N), 3.13 (1H, д.д., $^2J = 17.3$, $^3J = 8.5$ Гц, H_A в $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.86 (1H, д.д., $^2J = 17.3$, $^3J = 5.0$ Гц, H_B в $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.63 (2H, кв., $^3J = 7.6$ Гц, CH_2 в Et), 2.15 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.21 (3H, т, $^3J = 7.6$ Гц, CH_3 в Et); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, CDCl_3) δ : 203.92 (C=O), 144.94 (C), 135.74 (C), 134.11 (ушир, N=C=S), 128.67 (2CH), 126.11 (2CH), 56.60 (CH-N), 51.69 (CH_2), 30.62 (CH_3 в Ac), 28.66 (CH_2 в Et), 15.59 (CH_3 в Et); ИК (тонкий слой) ν , cm^{-1} : 3054 (сл), 3026 (сл), 3008 (сл) (ν $\text{CH}_{\text{аром}}$), 2110 (ушир, ос), 2072 (ушир, ос) (ν NCS), 1721 (с) (ν C=O), 1613 (сл), 1515 (ср) (ν $\text{CC}_{\text{аром}}$), 832 (с) (δ $\text{CH}_{\text{аром}}$); HRMS (ESI-TOF): Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OS}$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$, m/z : 251.1213; Найдено, m/z : 251.1221.

4-Изотиоцианато-4-(4-метоксифенил)бутан-2-он (37d)



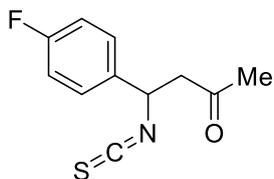
Неочищенный изотиоцианат **37d** (1.591 г, непрозрачное оранжевое масло) получали из соединения **36d** (1.430 г, 8.12 ммоль), NH_4NCS (3.738 г, 49.11 ммоль), и 94% H_2SO_4 (2.563 г, 24.38 ммоль) в H_2O (2.87 мл) (6 ч, кт) согласно методике, приведённой для **37а**, без предварительного

нагревания на водяной бане. После добавления раствора H_2SO_4 , образующиеся твердые комки растирали шпателем до однородной суспензии. Полученный экстракт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (40 г) с градиентным элюированием (петролейный эфир– CHCl_3 , от 10:1 до 3:1), выделяя 0.182 г (минорная фракция) и 1.292 г (основная фракция) смесей **36d** и **37d** в соотношении 99:1 и 35:65, соответственно, в виде прозрачных светло-желтых масел с суммарным выходом **37d** 38%.

$n_D^{20} = 1.5764$; ^1H ЯМР (600.13 МГц, CDCl_3) δ : 7.20–7.23 (2H, м, ArH), 6.85–6.89 (2H, м, ArH), 5.20 (1H, д.д., $^3J = 8.3$, $^3J = 5.3$ Гц, CH-N), 3.78 (3H, с, OCH_3), 3.12 (1H, д.д., $^2J = 17.2$, $^3J = 8.3$ Гц, H_A в CH_2), 2.86 (1H, д.д., $^2J = 17.2$, $^3J = 5.3$ Гц, H_B в CH_2), 2.14 (3H, с, CH_3 в Ac); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, CDCl_3) δ : 203.92 (C=O), 159.84 (C), 134.12 (ушир, N=C=S), 130.55 (C), 127.41 (2CH), 114.52 (2CH), 56.34 (CH-N), 55.50 (OCH_3), 51.60 (CH_2), 30.62 (CH_3 в Ac); ИК (тонкий слой) ν , cm^{-1} : 3066 (сл), 3036 (сл), 3003 (сл) ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 2108 (ушир, ос), 2066 (ушир, ос) (ν NCS), 1719 (с) (ν C=O), 1611 (с),

1586 (ср), 1515 (с) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 1251 (с), 1032 (с) (δ C-O), 833 (с) (δ $\text{C}_{\text{аром}}$); HRMS (ESI-TOF): Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, m/z : 253.1005; Найдено, m/z : 253.1009.

4-Изотиоцианато-4-(4-фторфенил)бутан-2-он (37e)

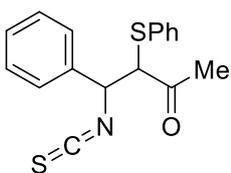


Неочищенный изотиоцианат **37e** (1.466 г, непрозрачное оранжевое масло) получали из соединения **36e** (1.176 г, 7.16 ммоль), NH_4NCS (3.2955 г, 43.29 ммоль) и 94% H_2SO_4 (2.286 г, 21.77 ммоль) в H_2O (2.50 мл) (6 ч, кт) согласно методике, приведённой для **37a**. Полученный экстракт очищали

колоночной хроматографией на силикагеле 60 (23 г) с градиентным элюированием (петролейный эфир– CHCl_3 , от 6:1 до 3:1), выделяя 0.681 г (основная фракция, твёрдое белое вещество*) и 0.637 г (минорная фракция, светло-жёлтое масло) смесей **36e** и **37e** в соотношении 99:1 и 75:25, соответственно. Суммарный выход **37e** составил 74%.

Т.пл. 35.5–36.5 °C; ^1H ЯМР (600.13 МГц, CDCl_3) δ : 7.26–7.30 (2H, м, ArH), 7.01–7.06 (2H, м, ArH), 5.26 (1H, д, д, $^3J = 8.1$, $^3J = 5.3$ Гц, CH-N), 3.12 (1H, д, д, $^2J = 17.4$, $^3J = 8.1$ Гц, H_A в CH_2), 2.86 (1H, д, д, $^2J = 17.4$, $^3J = 5.3$ Гц, H_B в CH_2), 2.15 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, CDCl_3) δ : 203.61 (C=O), 162.76 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 247.9$ Гц, C-4 в 4- FC_6H_4), 135.09 (ушир, N=C=S), 134.42 (д, $^4J_{\text{C,F}} = 3.3$ Гц, C-1 в 4- FC_6H_4), 128.02 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$ Гц, C-2 и C-6 в 4- FC_6H_4), 116.16 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 21.8$ Гц, C-3 и C-5 в 4- FC_6H_4), 56.14 (CH-N), 51.67 (CH_2), 30.59 (CH_3); ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3067 (сл), 3002 (сл) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 2186 (с), 2127 (ушир, ос), 2072 (с) (ν NCS), 1717 (с) (ν C=O), 1605 (ср), 1512 (с) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 835 (ср) (δ $\text{C}_{\text{аром}}$); HRMS (ESI-TOF): Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNNaOS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z : 246.0359; Найдено, m/z : 246.0358.

4-Изотиоцианато-4-фенил-3-(фенилтио)бутан-2-он (40a)



К перемешиваемой смеси непердельного кетона **39a** (10.718 г, 42.14 ммоль) и NH_4NCS (19.25 г, 252.89 ммоль) в H_2O (4.9 мл) добавили раствор 94% H_2SO_4 (13.192 г, 126.43 ммоль) в H_2O (10.0 мл). Полученную эмульсию перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную массу,

представлявшую собой густое желтое масло с небольшим количеством воды, растёрли со смесью Et_2O (100 мл) и CH_2Cl_2 (10 мл) и перенесли в делительную воронку, получив прозрачную органическую фазу и эмульсию с частицами осадка. Добавили H_2O (120 мл), водный слой отделили, эмульсию перенесли в отдельную колбу, а оставшийся в воронке прозрачный желтый раствор промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3 \times 50 мл) и H_2O (2 \times 50 мл). Эмульсию перенесли в делительную воронку и экстрагировали Et_2O (4 \times 50 мл), объединённый экстракт промыли раствором NaHCO_3 (3 \times 50 мл) и H_2O (2 \times 50 мл) и объединили с другим экстрактом. Объединённый экстракт частично упарили при пониженном давлении ($V_{\text{ост.}} \approx 85$ мл),

* При охлаждении (-15 °C), первоначально представляло собой светло-жёлтое масло

промыли раствором NaHCO_3 (2×50 мл), H_2O (2×50 мл) и рассолом (1×50 мл), и сушили в холодильнике над Na_2SO_4 в течение ночи. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток (10.885 г, темно-оранжевое масло) очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (258.5 г) с градиентным элюированием (петролейный эфир–*t*-BuOMe, от 78:1 до 5:1). Основная фракция (4.570 г, прозрачное желтое масло) представляла собой смесь **39a**:($3R^*$, $4R^*$)-**40a**:($3R^*$, $4S^*$)-**40a** в соотношении 59:32:9, соответственно. Минорную фракцию (прозрачное желтое масло) растёрли с петролейным эфиром, отфильтровали, промыли петролейным эфиром и сушили на фильтре, получая чистый ($3R^*$, $4S^*$)-**40a** (2.385 г, белый порошок). Суммарный выход изотиоцианата **40a** после очистки составил 34%. Аналитически чистый образец ($3R^*$, $4S^*$)-**40a** (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH при нагревании на водяной бане (45 °C). ^1H ЯМР ($3R^*$, $4S^*$)-**40a** (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.44–7.48 (2H, м, ArH в PhS), 7.33–7.44 (8H, м, ArH в Ph и PhS), 5.37 (1H, д, $^3J = 8.1$ Гц, CH-N), 4.72 (1H, д, $^3J = 8.1$ Гц, CH), 2.17 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР ($3R^*$, $4S^*$)-**40a** (150.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 200.62 (C=O), 136.52 (C), 133.12 (2CH), 132.28 (ушир, N=C=S), 130.91 (C), 129.33 (2CH), 128.75 (CH), 128.70 (CH), 128.65 (2CH), 127.19 (2CH), 61.54 (CH), 60.07 (CH-N), 28.34 (CH_3); ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3053 (ср), 3029 (сл) ($\nu \text{CH}_{\text{аром}}$), 2091 (ушир, ос) (νNCS), 1709 (ос) ($\nu \text{C=O}$), 1599 (сл), 1587 (сл), 1571 (сл) ($\nu \text{CC}_{\text{аром}}$), 845 (ср), 786 (ср) ($\delta \text{CH}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NOS}_2$, %: C, 65.14; H, 4.82; N, 4.47; Найдено, %: C, 65.09; H, 4.87; N, 4.43.

4-Изотиоцианато-3-(фенилтио)-4-(4-фторфенил)бутан-2-он (**40b**)



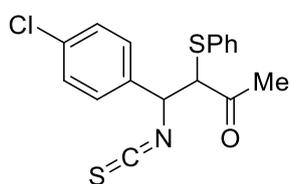
Неочищенный изотиоцианат **40b** (4.653 г, непрозрачное оранжевое масло) получали из соединения **39b** (4.312 г, 15.83 ммоль), NH_4NCS (7.239 г, 95.10 ммоль) и 94% H_2SO_4 (4.936 г, 47.31 ммоль) в H_2O (6.6 мл) (24 ч, кт) согласно методике, приведённой для соединения **40a**. Полученный экстракт очищали

колоночной хроматографией на силикагеле 60 (139.2 г) с градиентным элюированием (петролейный эфир–*t*-BuOMe, от 100:1 до 10:1). Основная фракция (2.106 г, светло-жёлтый порошок) представляла собой смесь **39b**:($3R^*$, $4R^*$)-**40b**:($3R^*$, $4S^*$)-**40b** в соотношении 75:21:4, соответственно. Минорную фракцию (прозрачное желтое масло) растёрли с петролейным эфиром, отфильтровали, промыли петролейным эфиром и сушили на фильтре, получая ($3R^*$, $4S^*$)-**40b** (0.967 г, белый порошок). Суммарный выход **40b** после очистки составил 30%. Аналитически чистый образец ($3R^*$, $4S^*$)-**40b** (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH при нагревании на водяной бане (50 °C).

^1H ЯМР ($3R^*$, $4S^*$)-**40b** (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.49–7.53 (2H, м, ArH в 4- FC_6H_4), 7.34–7.40 (5H, м, ArH в PhS), 7.18–7.23 (2H, м, ArH в 4- FC_6H_4), 5.40 (1H, д, $^3J = 8.1$ Гц, CH-N), 4.74 (1H, д, $^3J = 8.1$ Гц, CH), 2.17 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР ($3R^*$, $4S^*$)-**40b** (150.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 200.67 (C=O), 161.97 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 245.5$ Гц, C-4 в 4- FC_6H_4), 133.09 (2CH), 132.79 (д, $^4J_{\text{C,F}} = 3.2$ Гц, C-1 в 4- FC_6H_4),

132.50 (ушир, N=C=S), 130.84 (C), 129.49 (д, $^3J_{C,F} = 8.4$ Гц, C-2 и C-6 в 4-FC₆H₄), 129.35 (2CH), 128.76 (CH), 115.51 (д, $^2J_{C,F} = 21.8$ Гц, C-3 и C-5 в 4-FC₆H₄), 61.47 (CH), 59.38 (CH-N), 28.26 (CH₃); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3058 (сл), 3041 (сл) (ν CH_{аром}), 2029 (ушир, ос) (ν NCS), 1712 (ос) (ν C=O), 1600 (сп), 1573 (сл), 1441 (сп) (ν CC_{аром}), 845 (с), 749 (ос), 688 (сп) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₆H₁₅FNOS₂, %: C, 65.14; H, 4.82; N, 4.47; Найдено, %: C, 61.49; H, 4.17; N, 4.27.

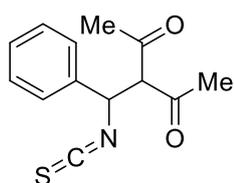
4-Изотиоцианато-3-(фенилтио)-4-(4-хлорфенил)бутан-2-он (40с)



Неочищенный изотиоцианат **40с** (3.663 г, непрозрачное оранжевое масло) получали из соединения **39с** (3.790 г, 13.12 ммоль), NH₄NCS (5.978 г, 78.53 ммоль) и 94% H₂SO₄ (4.078 г, 39.09 ммоль) в H₂O (4.6 мл) (24 ч, кт) согласно методике, приведённой для **40а**. Полученный экстракт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (110.0 г) с градиентным элюированием (петролейный эфир–*t*-BuOMe, от 100:1 до 17:1). Основная фракция (2.106 г, жёлтый порошок) представляла собой смесь **39с**:(*3R**,*4R**)-**40с**:(*3R**,*4S**)-**40с** в соотношении 84:10:6, соответственно. Минорную фракцию (прозрачное желтое масло) растёрли с петролейным эфиром, отфильтровали, промыли петролейным эфиром и сушили на фильтре, получая (*3R**,*4S**)-**40с** (0.631 г, белый порошок). Суммарный выход **40с** после очистки составил 22%. Аналитически чистый образец (*3R**,*4S**)-**40с** (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH при нагревании на водяной бане (50 °C).

¹H ЯМР (*3R**,*4S**)-**40с** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 7.47–7.50 (2H, м, ArH в 4-ClC₆H₄), 7.42–7.45 (2H, м, ArH в 4-ClC₆H₄), 7.34–7.39 (5H, м, ArH в PhS), 5.42 (1H, д, $^3J = 8.0$ Гц, CH-N), 4.75 (1H, д, $^3J = 8.0$ Гц, CH), 2.19 (3H, с, CH₃); ¹³C ЯМР (*3R**,*4S**)-**40с** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 200.68 (C=O), 135.51 (C), 133.34 (C), 133.05 (2CH), 132.7 (ушир, N=C=S), 130.8 (C), 129.34 (2CH), 129.15 (2CH), 128.74 (CH), 128.62 (2CH), 61.38 (CH), 59.44 (CH-N), 28.26 (CH₃); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3062 (сл), 3030 (сл), 3041 (сл) (ν CH_{аром}), 2116 (ушир, ос) (ν NCS), 1707 (ос) (ν C=O), 1594 (сп), 1576 (с) (ν CC_{аром}), 837 (сп), 743 (с), 692 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₆H₁₅ClNOS₂, %: C, 58.69; H, 4.06; N, 4.03; Найдено, %: C, 58.65; H, 3.94; N 4.05.

3-Ацетил-4-изотиоцианато-4-фенилбутан-2-он (40d)



К перемешиваемой смеси 3-бензилиденпентан-2,4-диона **39d** (1.120 г, 5.95 ммоль) и NH₄NCS (2.727 г, 35.82 ммоль) добавили раствор 94% H₂SO₄ (1.868 г, 17.90 ммоль) в H₂O (2.1 мл). Полученную эмульсию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную массу растёрли с CH₂Cl₂ (20 мл) и отфильтровали через вату в делительную воронку. Органический слой промыли H₂O (1 × 10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3 × 20 мл), H₂O (3 × 20 мл), фильтровали через Na₂SO₄ и сушили над Na₂SO₄ в течение 10–15 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток (1.132 г, темно-оранжевое масло) очищали флеш-хроматографией

на силикагеле 60 (11.3 г) с градиентным элюированием (петролейный эфир–*t*-BuOMe, от 42:1 до 10:1). Основную фракцию концентрировали, твердый остаток растёрли с петролейным эфиром, отфильтровали, промыли петролейным эфиром и сушили на фильтре, получая **40d** (0.502 г, 34%, белый порошок). Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH при нагревании на водяной бане (50 °C).

¹H ЯМР (600.13 МГц, CDCl₃) δ: 7.30–7.41 (5H, м, ArH), 5.42 (1H, д, ³J = 10.5 Гц, CH-N), 4.31 (1H, дублет септетов, ³J = 10.5, ⁴J = 0.4 Гц, CH), 2.34 (3H, д, ⁴J = 0.4 Гц, CH₃), 1.90 (3H, д, ⁴J = 0.4 Гц, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, CDCl₃) δ: 199.58 (C=O), 199.55 (C=O), 137.26 (ушир, N=C=S), 136.35 (C), 129.49 (CH), 129.45 (2CH), 127.09 (2CH), 74.98 (CH), 60.21 (CH-N), 31.13 (CH₃), 29.57 (CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3059 (сл), 3045 (сл) (ν CH_{аром}), 2104 (ушир, ос) (ν NCS), 1735 (ос) (ν C=O), 1601 (сл), 1586 (сл), 1456 (сп) (ν CС_{аром}), 1066 (сл) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₃H₁₃NO₂S, %: C, 63.13; H, 5.30; N, 5.66; Найдено, %: C, 63.12; H, 5.27; N, 5.61.

3-Ацетил-4-изотиоцианато-4-(4-фторфенил)бутан-2-он (40e)

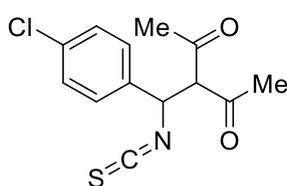


Неочищенный изотиоцианат **40e** (1.852 г, непрозрачное оранжевое масло) получали из соединения **39e** (1.802 г, 8.74 ммоль), NH₄NCS (3.999 г, 52.54 ммоль), и 94% H₂SO₄ (2.700 г, 25.87 ммоль) в H₂O (3.1 мл) (2 ч, кт) согласно методике, приведённой для **40d**. Полученный экстракт очищали

непосредственно после сушки над Na₂SO₄ в течение 10-15 мин флеш-хроматографией на силикагеле 60 (18.5 г) с градиентным элюированием (петролейный эфир–*t*-BuOMe, от 50:1 до 5:1), выделяя **40e** (0.9670 г, 40%, белый порошок). Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH при нагревании на водяной бане (50 °C).

¹H ЯМР (600.13 МГц, CDCl₃) δ: 7.30–7.34 (2H, м, ArH), 7.05–7.10 (2H, м, ArH), 5.42 (1H, д, ³J = 10.5 Гц, CH-N), 4.28 (1H, дублет септетов, ³J = 10.5, ⁴J = 0.4 Гц, CH), 2.35 (3H, д, ⁴J = 0.4 Гц, CH₃), 1.94 (3H, д, ⁴J = 0.4 Гц, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, CDCl₃) δ: 199.36 (C=O), 199.34 (C=O), 163.12 (д, ¹J_{C,F} = 247.5 Гц, C-4 в 4-FC₆H₄), 137.87 (ушир, N=C=S), 132.35 (д, ⁴J_{C,F} = 3.4 Гц, C-1 в 4-FC₆H₄), 129.02 (д, ³J_{C,F} = 8.4 Гц, C-2 и C-6 в 4-FC₆H₄), 116.49 (д, ²J_{C,F} = 21.9 Гц, C-3 и C-5 в 4-FC₆H₄), 75.11 (д, ⁵J_{C,F} = 0.79 Гц, CH), 59.50 (д, ⁵J_{C,F} = 0.58 Гц, CH-N), 31.12 (CH₃), 29.55 (CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3080 (сл), 3069 (сл), 3045 (сл) (ν CH_{аром}), 2093 (ушир, ос) (ν NCS), 1735 (ос) (ν C=O), 1605 (сп), 1512 (с), 1420 (сп) (ν CС_{аром}), 1087 (сп) (δ CH_{аром}), 847 (с) (δ C-F). Вычислено для C₁₃H₁₂FNO₂S, %: C, 58.85; H, 4.56; N, 5.51; Найдено, % C, 58.81; H, 4.46; N, 5.32.

3-Ацетил-4-изотиоцианато-4-(4-хлорфенил)бутан-2-он (40f)

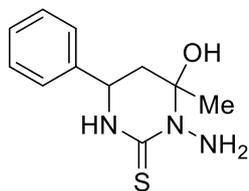


Неочищенный изотиоцианат **40f** (1.148 г, непрозрачное оранжевое масло) получали из соединения **39f** (1.081 г, 4.85 ммоль), NH₄NCS (2.214 г, 29.08 ммоль) и 94% H₂SO₄ (1.512 г, 14.49 ммоль) в H₂O (1.7 мл) (2 ч, кт) согласно методике, приведённой для **40d**. Полученный экстракт очищали

непосредственно после сушки над Na_2SO_4 в течение 10-15 мин флеш-хроматографией на силикагеле 60 (11.3 г) с градиентным элюированием (петролейный эфир–*t*-BuOMe, от 42:1 до 10:1), выделяя **40f** (0.373 г, 27%, белый порошок). Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH при нагревании на водяной бане (50 °C).

^1H ЯМР (600.13 МГц, CDCl_3) δ : 7.34–7.38 (2H, м, ArH), 7.25–7.29 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналом CHCl_3), 5.42 (1H, д, $^3J = 10.5$ Гц, CH-N), 4.27 (1H, д, $^3J = 10.5$ Гц, CH), 2.35 (3H, с, CH_3), 1.95 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, CDCl_3) δ : 199.27 (C=O), 199.23 (C=O), 138.06 (ушир, N=C=S), 135.48 (C), 134.99 (C), 129.66 (2CH), 128.53 (2CH), 74.94 (CH), 59.52 (CH-N), 31.14 (CH_3), 29.57 (CH_3); ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3055 (сл) (ν $\text{CH}_{\text{аром}}$), 2102 (ушир, ос) (ν NCS), 1733 (ос) (ν C=O), 1596 (сл), 1579 (сл), 1412 (ср) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 1017 (сл) (δ $\text{CH}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$, %: C, 55.42; H, 4.29; N, 4.97; Найдено, % C, 55.46; H, 4.38; N, 5.04.

1-Амино-6-гидрокси-6-метил-4-фенилгексагидропиримидин-2-тион (**42a**)



Смесь изотиоцианата **37a** и кетона **36a** (97:3, 2.826 г) получали из **36a** (3.539 г, 24.21 ммоль), NH_4NCS (11.150 г, 146.48 ммоль) и 94% H_2SO_4 (7.723 г, 73.70 ммоль) в H_2O (8.5 мл) (кт, 6 ч) аналогично методике, приведённой для синтеза чистого **37a**, за исключением того, что экстракт очищали колоночной

хроматографией на силикагеле 60 (39.6 г), с использованием смеси петролейный эфир– CHCl_3 (3:1) в качестве элюента.

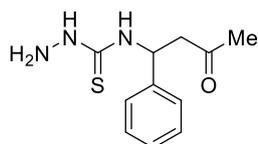
К перемешиваемому раствору смеси **36a** и **37a** (2.682 г **37a**, 13.06 ммоль) в EtOH (23 мл) при охлаждении на ледяной бане прикапывали раствор $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.652 г, 13.02 ммоль) в EtOH (16 мл). Образующуюся суспензию перемешивали при охлаждении в течение 1 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток растёрли с петролейным эфиром (15 мл), охладили, осадок отфильтровали, промыли холодной водой и петролейным эфиром, получая 2.959 г (52% в расчёте на **36a**) пиримидин **42a** в виде белого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали перекристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 118–119.5 °C (EtOH); ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3254 (ушир, ос), 3176 (ушир, ос) (ν NH), 3067 (сл), 3052 (сл) (ν $\text{CH}_{\text{аром}}$), 1619 (с) (δ NH_2), 1587 (сл) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 1515 (тиоамид-II), 1498 (сл) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 1477 (тиоамид-II), 1054 (с) (ν C-O), 762 (с), 699 (с) (δ $\text{CH}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$, %: C, 55.67; H, 6.37; N, 17.71; Найдено, %: C, 55.77; H, 6.46; N, 17.58.

В растворе $\text{DMSO}-d_6$ полученное соединение существует в виде равновесной смеси двух диастереомеров, ($4R^*,6S^*$)-**42a**/($4R^*,6R^*$)-**42a** = 80:20 и ациклического изомера, 4-[(3-оксо-1-фенил)бут-1-ил]тиосемикарбазида (**41a**), в соотношении 81:19.

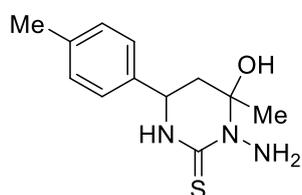
^1H ЯМР ($4R^*,6S^*$)-**42a** (600.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.30 (1H, ушир. д, $^4J = 2.1$ Гц, $\text{N}_{(3)}\text{H}$), 7.26–7.38 (5H, м, ArH), 6.28 (1H, д, $^4J = 1.2$ Гц, OH), 4.98 (2H, ушир.с, NH_2), 4.58 (1H, д.д, $^3J = 12.1$, $^3J = 4.2$ Гц, H-4), 2.07 (1H, д.д.д, $^2J = 13.4$, $^3J = 4.2$, $^4J = 2.1$ Гц, $\text{H}_{\text{eq}}-5$), 2.00 (1H, д.д.д, $^2J = 13.4$, $^3J = 12.1$,

$^4J = 1.2$ Гц, H_{ax-5}), 1.50 (3H, с, CH_3); 1H ЯМР ($4R^*,6R^*$)-**42a** (600.13 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 8.11 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.26–7.38 (5H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов других изомеров), 6.05 (1H, с, OH), 5.05 (2H, ушир.с, NH_2), 4.51 (1H, д.д, $^3J = 11.1$, $^3J = 4.4$ Гц, H-4), 2.20 (1H, д.д.д, $^2J = 13.3$, $^3J = 4.4$, $^4J = 1.8$ Гц, H_{eq-5}), 2.14 (1H, д.д.кв, $^2J = 13.3$, $^3J = 11.1$, $^4J = 0.7$ Гц, H_{ax-5}), 1.55 (3H, д, $^4J = 0.7$ Гц, CH_3); ^{13}C ЯМР ($4R^*,6S^*$)-**42a** (150.90 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 178.38 (C-2), 141.22 (C), 128.38 (2CH), 127.49 (CH), 126.53 (2CH), 82.13 (C-6), 51.20 (C-4), 44.65 (C-5), 27.17 (CH_3); ^{13}C ЯМР ($4R^*,6R^*$)-**42a** (150.90 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 176.02 (C-2), 141.36 (C), 128.29 (2CH), 127.41 (CH), 126.41 (2CH), 83.67 (C-6), 52.21 (C-4), 44.66 (C-5), 25.71 (CH_3).



1H ЯМР **41a** (600.13 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 8.74 (1H, ушир.с, NH-N), 8.27 (1H, ушир.неразр.д, NH, частично перекрывается с сигналом $N_{(3)}H$ основного циклического изомера), 7.26–7.38 (4H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов других изомеров), 7.20–7.23 (1H, м, ArH), 5.87 (1H, неразр.д.д.д, CH-N), 4.51 (2H, ушир.с, NH_2), 3.18 (1H, д.д, $^2J = 16.7$, $^3J = 7.0$ Гц, H_A в CH_2), 2.99 (1H, д.д, $^2J = 16.7$, $^3J = 6.1$ Гц, H_B в CH_2), 2.09 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР **41a** (150.90 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 206.69 (C=O), 180.71 (ушир, C=S), 142.37 (C), 128.06 (2CH), 126.68 (CH), 126.55 (2CH), 52.46 (CH-N), 48.46 (CH_2), 30.17 (CH_3).

1-Амино-6-гидрокси-6-метил-4-(4-метилфенил)гексагидропиримидин-2-тион (**42b**)



Смесь изотиоцианата **37b** и кетона **36b** (96:4, 2.209 г) получали из **36b** (2.481 г, 15.49 ммоль), NH_4NCS (7.120 г, 93.53 ммоль) и 94% H_2SO_4 (4.935 г, 47.09 ммоль) в H_2O (5.6 мл) (кт, 6 ч) аналогично методике, приведённой для синтеза чистого **37b**, за исключением того, что экстракт очищали

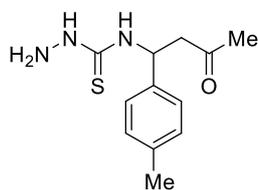
колоночной хроматографией на силикагеле 60 (28.0 г), с использованием смеси петролейный эфир– $CHCl_3$ (3:1) в качестве элюента.

К перемешиваемому раствору смеси **36b** и **37b** (2.111 г **37b**, 9.62 ммоль) в EtOH (24 мл) при охлаждении на ледяной бане прикапали раствор $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0.479 г, 9.57 ммоль) в EtOH (5 мл). Образующуюся суспензию перемешивали при охлаждении в течение 1 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток растёрли с петролейным эфиром (20 мл), охладили, осадок отфильтровали, промыли холодной водой и петролейным эфиром, получая 2.113 г (54% в расчёте на **36b**) пиримидин **42b** в виде белого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали перекристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 134–135 °С (EtOH); ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3259 (ушир, ос), 3174 (с) (ν NH), 3059 (сл), 3035 (сл) (ν $CH_{аром}$), 1617 (с) (δ NH_2), 1513 (с), 1478 (с) (тиоамид-II), 1052 (с) (ν C-O), 815 (с) (δ $CH_{аром}$). Вычислено для $C_{12}H_{17}N_3OS$, %: C, 57.34; H, 6.82; N, 16.72; Найдено, %: C, 57.33; H, 6.99; N, 16.73.

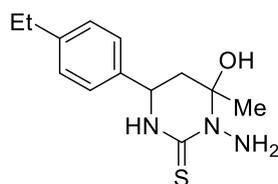
В растворе DMSO-*d*₆ полученное соединение существует в виде равновесной смеси двух диастереомеров, (4*R**,6*S**)-**42b**/(4*R**,6*R**)-**42b** = 81:19 и 4-[1-(4-метилфенил)-3-оксобут-1-ил]тиосемикарбазида (**41b**), в соотношении 83:17.

¹H ЯМР (4*R**,6*S**)-**42b** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.22 (1H, ушир.д, ⁴*J* = 2.1 Гц, N₍₃₎H), 7.18–7.21 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного циклического изомера), 7.14–7.17 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного циклического изомера), 6.26 (1H, д, ⁴*J* = 1.2 Гц, OH), 4.97 (2H, ушир.с, NH₂), 4.54 (1H, д.д, ³*J* = 12.0, ³*J* = 4.2 Гц, H-4), 2.29 (3H, с, CH₃ в 4-CH₃C₆H₄), 2.04 (1H, д.д.д, ²*J* = 13.4, ³*J* = 4.2, ⁴*J* = 2.1 Гц, H_{eq}-5), 1.97 (1H, д.д.д, ²*J* = 13.4, ³*J* = 12.0, ⁴*J* = 1.2 Гц, H_{ax}-5), 1.50 (3H, с, 6-CH₃); ¹H ЯМР (4*R**,6*R**)-**42b** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.04 (1H, ушир.с, N₍₃₎H), 7.18–7.21 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного циклического изомера), 7.14–7.17 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного циклического изомера), 6.04 (1H, с, OH), 5.04 (2H, ушир.с, NH₂), 4.47 (1H, д.д, ³*J* = 11.2, ³*J* = 4.4 Гц, H-4), 2.29 (3H, с, CH₃ в 4-CH₃C₆H₄), 2.16 (1H, д.д.д, ²*J* = 13.3, ³*J* = 4.4, ⁴*J* = 1.8 Гц, H_{eq}-5), 2.11 (1H, д.д, ²*J* = 13.3, ³*J* = 11.2 Гц, H_{ax}-5), 1.54 (3H, с, 6-CH₃); ¹³C ЯМР (4*R**,6*S**)-**42b** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 178.30 (C-2), 138.15 (C), 136.62 (C), 128.91 (2CH), 126.44 (2CH), 82.14 (C-6), 50.89 (C-4), 44.63 (C-5), 27.19 (6-CH₃), 20.62 (CH₃ в 4-CH₃C₆H₄); ¹³C ЯМР (4*R**,6*R**)-**42b** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 175.95 (C-2), 138.27 (C), 136.55 (C), 128.84 (2CH), 126.31 (2CH), 83.70 (C-6), 52.07 (C-4), 44.65 (C-5), 25.69 (6-CH₃), 20.62 (CH₃ в 4-CH₃C₆H₄).



¹H ЯМР **41b** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.72 (1H, ушир.с, NH-N), 8.20 (1H, ушир.неразр.д, NH, частично перекрывается с сигналом протона N₍₃₎H основного циклического изомера), 7.21–7.24 (2H, м, ArH), 7.09–7.12 (2H, м, ArH), 5.82 (1H, неразр.д.д.д, CH-N), 4.50 (2H, ушир.с, NH₂), 3.15 (1H, д.д, ²*J* = 16.5, ³*J* = 6.9 Гц, H_A в CH₂), 2.97 (1H, д.д, ²*J* = 16.5, ³*J* = 6.3 Гц, H_B в CH₂), 2.26 (3H, с, CH₃ в 4-CH₃C₆H₄), 2.07 (3H, с, CH₃ в Ac); ¹³C ЯМР **41b** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 206.71 (C=O), 180.61 (ушир, C=S), 139.28 (C), 135.77 (C), 128.62 (2CH), 126.46 (2CH), 52.24 (CH-N), 48.48 (CH₂), 30.19 (CH₃ в Ac), 20.55 (CH₃ в 4-CH₃C₆H₄).

1-Амино-6-гидрокси-6-метил-4-(4-этилфенил)гексагидропиримидин-2-тион (**42c**)



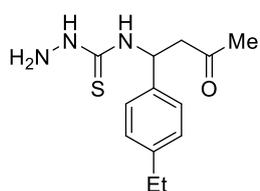
Смесь изотиоцианата **37c** и кетона **36c** (92:8, 2.425 г) получали из **36c** (2.757 г, 15.82 ммоль), NH₄NCS (7.286 г, 95.71 ммоль) и 94% H₂SO₄ (5.120 г, 48.86 ммоль) в H₂O (5.6 мл) (кт, 6 ч) аналогично методике, приведённой для синтеза чистого **37c**, за исключением того, что экстракт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (26.0 г), с использованием смеси петролейный эфир–CHCl₃ (3:1) в качестве элюента.

К перемешиваемому раствору смеси **36c** и **37c** (2.277 г **37c**, 9.76 ммоль) в EtOH (20 мл) при охлаждении на ледяной бане прикапали раствор N₂H₄·H₂O (0.495 г, 9.89 ммоль) в EtOH (7 мл). Образующуюся суспензию перемешивали при охлаждении в течение 1 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток растёрли с петролейным эфиром (20 мл), охладили, осадок отфильтровали, промыли холодной водой и петролейным эфиром, получая 2.333 г (56% в расчёте на **36c**) пиримидин **42c** в виде белого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали перекристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 123–125 °С (EtOH); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3259 (с), 3226 (ушир, ос), 3171 (с) (ν NH), 3065 (сл), 3018 (сл) (ν CH_{аром}), 1621 (с) (δ NH₂), 1524 (с), 1482 (с) (тиоамид-II), 1059 (с) (ν C-O), 827 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₃H₁₉N₃OS, %: С, 58.84; Н, 7.22; N, 15.83; Найдено, %: С, 58.75; Н, 7.40; N, 15.75.

В растворе DMSO-*d*₆ полученное соединение существует в виде равновесной смеси двух диастереомеров, (4*R**,6*S**)-**42c**/(4*R**,6*R**)-**42c** = 81:19 и ациклического изомера, 4-[3-оксо-1-(4-этилфенил)бут-1-ил]тиосемикарбазида (**41c**), в соотношении 85:15.

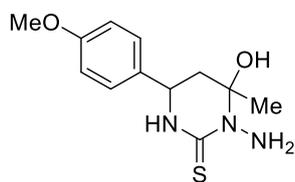
¹H ЯМР (4*R**,6*S**)-**42c** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 8.23 (1H, ушир.д, ⁴*J* = 2.0 Гц, N₍₃₎H), 7.21–7.24 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного циклического изомера), 7.18–7.21 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного циклического изомера), 6.26 (1H, д, ⁴*J* = 1.2 Гц, OH), 4.97 (2H, ушир.с, NH₂), 4.55 (1H, д.д, ³*J* = 12.1, ³*J* = 4.2 Гц, H-4), 2.59 (2H, кв, ³*J* = 7.6 Гц, CH₂ в Et), 2.05 (1H, д.д.д, ²*J* = 13.4, ³*J* = 4.2, ⁴*J* = 2.0 Гц, H_{eq}-5), 1.99 (1H, д.д.д, ²*J* = 13.4, ³*J* = 12.1, ⁴*J* = 1.2 Гц, H_{ax}-5), 1.50 (3H, с, 6-CH₃), 1.17 (3H, т, ³*J* = 7.6 Гц, CH₃ в Et); ¹H ЯМР (4*R**,6*R**)-**42c** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 8.04 (1H, ушир.с, N₍₃₎H), 7.21–7.24 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного циклического изомера), 7.18–7.21 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного циклического изомера), 6.05 (1H, с, OH), 5.05 (2H, ушир.с, NH₂), 4.47 (1H, д.д, ³*J* = 11.3, ³*J* = 4.4 Гц, H-4), 2.59 (2H, кв, ³*J* = 7.6 Гц, CH₂ в Et), 2.16 (1H, д.д.д, ²*J* = 13.3, ³*J* = 4.4, ⁴*J* = 1.8 Гц, H_{eq}-5), 2.12 (1H, д.д, ²*J* = 13.3, ³*J* = 11.3 Гц, H_{ax}-5), 1.54 (3H, с, 6-CH₃), 1.17 (3H, т, ³*J* = 7.6 Гц, CH₃ в Et); ¹³C ЯМР (4*R**,6*S**)-**42c** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 178.33 (C-2), 143.02 (C), 138.45 (C), 127.75 (2CH), 126.50 (2CH), 82.13 (C-6), 50.93 (C-4), 44.67 (C-5), 27.77 (CH₂ в Et), 27.19 (6-CH₃), 15.59 (CH₃ в Et); ¹³C ЯМР (4*R**,6*R**)-**42c** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 175.94 (C-2), 142.94 (C), 138.55 (C), 127.68 (2CH), 126.38 (2CH), 83.69 (C-6), 52.11 (C-4), 44.64 (C-5), 27.77 (CH₂ в Et), 25.67 (6-CH₃), 15.56 (CH₃ в Et).



¹H ЯМР **41c** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 8.72 (1H, ушир.с, NH-N), 8.21 (1H, ушир.неразр.д, NH, сигнал частично перекрывается с сигналом протона N₍₃₎H основного циклического изомера), 7.24–7.27 (2H, м, ArH), 7.12–7.15 (2H, м, ArH), 5.83 (1H, неразр.д.д.д, CH-N), 4.50 (2H, ушир.с, NH₂), 3.16 (1H,

д.д, $^2J = 16.6$, $^3J = 7.1$ Гц, H_A в CH_2), 2.98 (1H, д.д, $^2J = 16.6$, $^3J = 6.2$ Гц, H_B в CH_2), 2.56 (2H, кв, $^3J = 7.6$ Гц, CH_2 в Et), 2.08 (3H, с, CH_3 в Ac), 1.16 (3H, т, $^3J = 7.6$ Гц, CH_3 в Et, сигналы частично перекрываются с сигналами соответствующих протонов других изомеров); ^{13}C ЯМР **41c** (150.90 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 206.71 (C=O), 180.67 (ушир. C=S), 142.14 (C), 139.57 (C), 127.45 (2CH), 126.53 (2CH), 52.24 (CH-N), 48.49 (CH_2), 30.16 (CH_3 в Ac), 27.71 (CH_2 в Et), 15.56 (CH_3 в Et).

1-Амино-6-гидрокси-6-метил-4-(4-метоксифенил)гексагидропиримидин-2-тион (**42d**)



Смесь изотиоцианата **37d** и кетона **36d** (73:27, 2.035 г) получали из **36d** (3.368 г, 19.11 ммоль), NH_4NCS (8.806 г, 115.68 ммоль) и 94% H_2SO_4 (6.091 г, 58.13 ммоль) в H_2O (6.7 мл) (кт, 6 ч) аналогично методике, приведённой для синтеза чистого **37d**, за исключением того, что экстракт очищали

колоночной хроматографией на силикагеле 60 (34.2 г), с использованием смеси петролейный эфир– $CHCl_3$ (3:1) в качестве элюента.

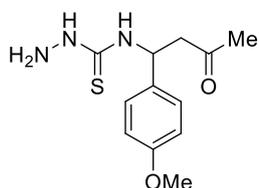
К перемешиваемому раствору смеси **36d** и **37d** (1.593 г **37d**, 6.77 ммоль) в EtOH (15 мл) при охлаждении на ледяной бане прикапали раствор $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0.338 г, 6.76 ммоль) в EtOH (5 мл). Образующуюся суспензию перемешивали при охлаждении в течение 1 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток растёрли с петролейным эфиром (30 мл), охладили, осадок отфильтровали, промыли холодной водой и петролейным эфиром, получая 1.895 г (37% в пересчете на **36d**) пиримидин **42d** в виде светло-желтого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали перекристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 139.5–140 °C (MeCN); ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3258 (ушир, ос), 3241 (ушир, ос), 3178 (с) (νNH), 1619 (пл), 1611 (с) (δNH_2), 1585 (сл) ($\nu C_{аром}$), 1513 (с) (тиоамид-II, $\nu C_{аром}$), 1480 (с) (тиоамид-II), 1249 (с), 1054 (с), 1027 (с) ($\nu C-O$), 826 (с) ($\delta CH_{аром}$). Вычислено для $C_{12}H_{17}N_3O_2S$, %: C, 53.91; H, 6.41; N, 15.72; Найдено, %: C, 53.90; H, 6.43; N, 15.73.

В растворе $DMSO-d_6$ полученное соединение существует в виде равновесной смеси двух диастереомеров, $(4R^*,6S^*)\text{-42d}/(4R^*,6R^*)\text{-42d} = 81:19$ и ациклического изомера, 4-[1-(4-метоксифенил)-3-оксобут-1-ил]тиосемикарбазида (**41d**), в соотношении 84:16.

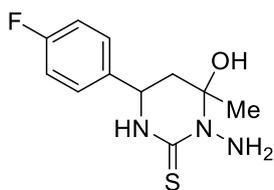
1H ЯМР $(4R^*,6S^*)\text{-42d}$ (600.13 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 8.18 (1H, ушир.д, $^4J = 1.8$ Гц, $N_{(3)}H$), 7.22–7.26 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного циклического изомера), 6.89–6.93 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного циклического изомера), 6.25 (1H, д, $^4J = 1.2$ Гц, OH), 4.96 (2H, ушир.с, NH_2), 4.53 (1H, д.д, $^3J = 11.5$, $^3J = 4.7$ Гц, H-4), 3.74 (3H, с, OCH_3), 2.02 (1H, д.д.д, $^2J = 13.3$, $^3J = 4.7$, $^4J = 1.8$ Гц, H_{eq-5}), 1.99 (1H, д.д.д, $^2J = 13.3$, $^3J = 11.5$, $^4J = 1.2$ Гц, H_{ax-5}), 1.50 (3H, с, 6- CH_3); 1H ЯМР $(4R^*,6R^*)\text{-42d}$ (600.13 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 8.00 (1H, ушир.с, $N_{(3)}H$), 7.22–7.26 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного циклического изомера), 6.89–6.93 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами

ароматических протонов основного циклического изомера), 6.05 (1H, с, OH), 5.04 (2H, ушир.с, NH₂), 4.46 (1H, д.д, ³J = 10.2, ³J = 5.5 Гц, H-4), 3.74 (3H, с, OCH₃), 2.09–2.16 (2H, м, H_{eq}-5 и H_{ax}-5), 1.54 (3H, с, 6-CH₃); ¹³C ЯМР (4R*,6S*)-**42d** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 178.21 (C-2), 158.57 (C), 132.98 (C), 127.77 (2CH), 113.76 (2CH), 82.18 (C-6), 55.06 (OCH₃), 50.57 (C-4), 44.59 (C-5), 27.21 (6-CH₃); ¹³C ЯМР (4R*,6R*)-**42d** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 175.87 (C-2), 158.63 (C), 133.07 (C), 127.78 (2CH), 113.70 (2CH), 83.76 (C-6), 55.05 (OCH₃), 51.77 (C-4), 44.67 (C-5), 25.72 (6-CH₃).



¹H ЯМР **41d** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.70 (1H, ушир.с, NH-N), ~8.16 (1H, ушир.неразр.д, NH, сигнал частично перекрывается с сигналом протона N₍₃₎H основного циклического изомера), 7.26–7.29 (2H, м, ArH), 6.84–6.87 (2H, м, ArH), 5.80 (1H, неразр.д.д, CH-N), 4.49 (2H, ушир.с, NH₂), 3.72 (3H, с, OCH₃), 3.14 (1H, д.д, ²J = 16.5, ³J = 6.9 Гц, H_A в CH₂), 2.97 (1H, д.д, ²J = 16.5, ³J = 6.5 Гц, H_B в CH₂), 2.08 (3H, с, CH₃ в Ac); ¹³C ЯМР **41d** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 206.70 (C=O), 180.52 (ушир. C=S), 158.07 (C), 134.27 (C), 127.64 (2CH), 113.47 (2CH), 54.99 (OCH₃), 51.98 (CH-N), 48.56 (CH₂), 30.18 (CH₃ в Ac).

1-Амино-6-гидрокси-6-метил-4-(4-фторфенил)гексагидропиримидин-2-тион (**42e**)



Смесь изотиоцианата **37e** и кетона **36e** (91:9, 3.407 г) получали из **36e** (3.729 г, 22.71 ммоль), NH₄NCS (10.466 г, 137.49 ммоль) и 94% H₂SO₄ (7.235 г, 69.05 ммоль) в H₂O (8 мл) (кт, 6 ч) аналогично методике, приведённой для синтеза чистого **37e**, за исключением того, что экстракт очищали

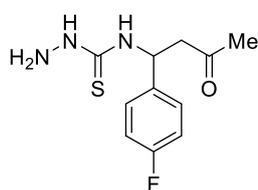
колоночной хроматографией на силикагеле 60 (41.1 г), с использованием смеси петролейный эфир–CHCl₃ (3:1) в качестве элюента.

К перемешиваемому раствору смеси **36e** и **37e** (3.176 г **37e**, 14.23 ммоль) в EtOH (25 мл) при охлаждении на ледяной бане прикапали раствор N₂H₄·H₂O (0.713 г, 14.24 ммоль) в EtOH (18 мл). Образующуюся суспензию перемешивали при охлаждении в течение 1 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток растёрли с петролейным эфиром (30 мл), охладили, осадок отфильтровали, промыли холодной водой и петролейным эфиром, получая 3.965 г (68% в расчёте на **36e**) пиримидин **42e** в виде белого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали перекристаллизацией из MeOH, нагревание производили на водяной бане (45 °С).

Т.пл. 107–107.5 °С (MeOH); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3256 (с), 3226 (ушир, ос), 3165 (с) (ν NH), 3065 (сл), 3012 (сл) (ν CH_{аром}), 1619 (с) (δ NH₂), 1606 (с) (ν CС_{аром}), 1523 (с) (тиоамид-II), 1512 (с) (ν CС_{аром}), 1481 (с) (тиоамид-II), 1236 (с) (ν C-F), 1060 (с) (ν C-O), 841 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₁H₁₄FN₃OS, %: С, 51.75; Н, 5.53; N, 16.46; Найдено, %: С, 51.64; Н, 5.45; N, 16.41.

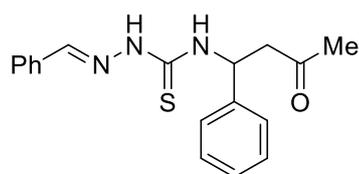
В растворе DMSO-*d*₆ полученное соединение существует в виде равновесной смеси двух диастереомеров, (4R*,6S*)-**42e**/(4R*,6R*)-**42e** = 80:20 и ациклического изомера, 4-[3-оксо-1-(4-фторфенил)бут-1-ил]тиосемикарбазида (**41e**), в соотношении 81:19.

^1H ЯМР ($4R^*,6S^*$)-**42e** (600.13 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.32 (1H, ушир.д, $^4J = 2.0$ Гц, $\text{N}_{(3)}\text{H}$), 7.34–7.38 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного циклического изомера), 7.14–7.20 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного циклического изомера), 6.29 (1H, д, $^4J = 1.2$ Гц, OH), 4.97 (2H, ушир.с, NH_2), 4.59 (1H, д.д, $^3J = 11.9$, $^3J = 4.2$ Гц, H-4), 2.06 (1H, д.д.д, $^2J = 13.4$, $^3J = 4.2$, $^4J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{eq}}-5$), 2.00 (1H, д.д.д, $^2J = 13.4$, $^3J = 11.9$, $^4J = 1.2$ Гц, $\text{H}_{\text{ax}}-5$), 1.51 (3H, с, CH_3); ^1H ЯМР ($4R^*,6R^*$)-**42e** (600.13 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.16 (1H, ушир.с, $\text{N}_{(3)}\text{H}$), 7.34–7.38 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного циклического изомера), 7.14–7.20 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного циклического изомера), 6.05 (1H, с, OH), 5.04 (2H, ушир.с, NH_2), 4.53 (1H, д.д, $^3J = 11.0$, $^3J = 4.3$ Гц, H-4), 2.19 (1H, д.д.д, $^2J = 13.4$, $^3J = 4.3$, $^4J = 1.8$ Гц, $\text{H}_{\text{eq}}-5$), 2.13 (1H, д.д, $^2J = 13.4$, $^3J = 11.0$ Гц, $\text{H}_{\text{ax}}-5$), 1.54 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР ($4R^*,6S^*$)-**42e** (150.90 МГц, DMSO- d_6) δ : 178.29 (C-2), 161.48 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 243.1$ Гц, C-4 в 4- FC_6H_4), 137.28 (д, $^4J_{\text{C,F}} = 3.0$ Гц, C-1 в 4- FC_6H_4), 128.64 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 8.2$ Гц, C-2 и C-6 в 4- FC_6H_4), 115.08 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 21.4$ Гц, C-3 и C-5 в 4- FC_6H_4), 82.15 (C-6), 50.51 (C-4), 44.46 (C-5), 27.16 (6- CH_3); ^{13}C ЯМР ($4R^*,6R^*$)-**42e** (150.90 МГц, DMSO- d_6) δ : 176.02 (C-2), 161.40 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 242.9$ Гц, C-4 в 4- FC_6H_4), 137.49 (д, $^4J_{\text{C,F}} = 3.0$ Гц, C-1 в 4- FC_6H_4), 128.60 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 8.1$ Гц, C-2 и C-6 в 4- FC_6H_4), 114.96 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 21.3$ Гц, C-3 и C-5 в 4- FC_6H_4), 83.66 (C-6), 51.54 (C-4), 44.32 (C-5), 25.83 (6- CH_3).



^1H ЯМР **41e** (600.13 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.75 (1H, ушир.с, NH-N), ~8.29 (1H, ушир.неразр.д, NH, сигнал частично перекрывается с сигналом протона $\text{N}_{(3)}\text{H}$ основного циклического изомера), 7.38–7.42 (2H, м, ArH), 7.09–7.14 (2H, м, ArH), 5.86 (1H, неразр.д.д.д, CH-N), 4.51 (2H, ушир.с, NH_2), 3.18 (1H, д.д, $^2J = 16.7$, $^3J = 7.1$ Гц, H_A в CH_2), 3.00 (1H, д.д, $^2J = 16.7$, $^3J = 6.2$ Гц, H_B в CH_2), 2.09 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР **41e** (150.90 МГц, DMSO- d_6) δ : 206.61 (C=O), 180.70 (ушир, C=S), 160.98 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 242.5$ Гц, C-4 в 4- FC_6H_4), 138.66 (д, $^4J_{\text{C,F}} = 3.0$ Гц, C-1 в 4- FC_6H_4), 128.47 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 8.2$ Гц, C-2 и C-6 в 4- FC_6H_4), 114.69 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 21.2$ Гц, C-3 и C-5 в 4- FC_6H_4), 51.84 (CH-N), 48.40 (CH_2), 30.15 (CH_3 в Ac).

(E)-1-бензильден-4-[(3-оксо-1-фенил)бут-1-ил]тиосемикарбазид (**45a**)

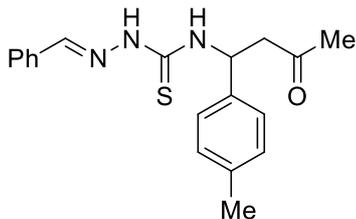


К раствору бензальдегида (0.504 г, 4.20 ммоль) в MeOH (5.3 мл) при перемешивании добавили **42a** (0.623 г, 2.62 ммоль). Образующуюся густую суспензию перемешивали в течении 24 ч при комнатной температуре. Растворитель упарили при пониженном давлении, твердый остаток растёрли в петролейном эфире, охлаждали, отфильтровали и промыли петролейным эфиром и холодным Et₂O, получая тиосемикарбазон **45a** (0.757 г, 85%) в виде

белого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали перекристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 144–144.5 °С (разлож., MeCN); ¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 11.60 (1H, ушир.с, NH–N), 8.78 (1H, д, ³J = 9.0 Гц, NHC), 8.10 (1H, с, CH=N), 7.77–7.82 (2H, м, ArH), 7.39–7.46 (5H, м, ArH), 7.31–7.35 (2H, м, ArH), 7.21–7.26 (1H, м, ArH), 6.02 (1H, д.д.д, ³J = 9.0, ³J = 7.1, ³J = 6.0 Гц, CH–N), 3.31 (1H, д.д, ²J = 16.8, ³J = 7.1 Гц, H_A в CH₂), 3.13 (1H, д.д, ²J = 16.8, ³J = 6.0 Гц, H_B в CH₂), 2.14 (3H, с, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 206.94 (C=O), 176.75 (C=S), 142.61 (CH=N), 141.98 (C), 133.96 (C), 129.92 (CH), 128.68 (2CH), 128.15 (2CH), 127.21 (2CH), 126.81 (CH), 126.57 (2CH), 53.00 (CH), 48.03 (CH₂), 30.31 (CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3346 (с), 3151 (ушир, с) (ν NH), 3090 (сл), 3076 (сл), 3055 (сл), 3047 (сл), 3026 (сл) (ν CH_{аром}), 1705 (с) (ν C=O в Ac), 1601 (сл) (ν C=N), 1583 (сл), 1576 (сл) (ν CC_{аром}), 1533 (ос), 1519 (ос) (тиоамид-II), 1500 (ср), 1488 (ср) (ν CC_{аром}), 755 (с), 698 (с), 690 (с) (δ CH_{аром}); HRMS (ESI-TOF): Вычислено для C₁₈H₂₀N₃OS [M+H]⁺, *m/z*: 326.1322; Найдено, *m/z*: 326.1320. Вычислено для C₁₈H₂₀N₃NaOS [M+Na]⁺, *m/z*: 348.1141; Найдено, *m/z*: 348.1134.

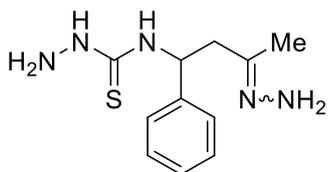
(E)-1-бензилиден-4-[1-(4-метилфенил)-3-оксобут-1-ил]тиосемикарбазид (45b)



Соединение **45b** (1.228 г, 71%) получают из бензальдегида (1.221 г, 10.16 ммоль) и соединения **42b** (1.223 г, 4.87 ммоль) в 8 мл MeOH (кТ, 24 ч) согласно методике, описанной для соединения **45a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получают перекристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 135–135.5 °С (MeCN); ¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 11.58 (1H, ушир.с, NH–N), 8.72 (1H, д, ³J = 9.1 Гц, NHC), 8.10 (1H, с, CH=N), 7.71–7.76 (2H, м, ArH), 7.40–7.47 (3H, м, ArH), 7.27–7.30 (2H, м, ArH), 7.11–7.15 (2H, м, ArH), 5.97 (1H, д.д.д, ³J = 9.0, ³J = 7.0, ³J = 6.2 Гц, CH–N), 3.28 (1H, д.д, ²J = 16.7, ³J = 7.0 Гц, H_A в CH₂), 3.11 (1H, д.д, ²J = 16.7, ³J = 6.2 Гц, H_B в CH₂), 2.26 (3H, с, CH₃ в 4-MeC₆H₄), 2.12 (3H, с, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 206.99 (C=O), 176.64 (C=S), 142.54 (CH=N), 138.92 (C), 135.91 (C), 133.96 (C), 129.90 (CH), 128.69 (2CH), 128.67 (2CH), 127.19 (2CH), 126.49 (2CH), 52.80 (CH), 48.01 (CH₂), 30.34 (CH₃), 20.55 (CH₃ в 4-MeC₆H₄); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3338 (с), 3310 (с), 3299 (с), 3184 (ушир, с) (ν NH), 3056 (ср), 3039 (сл) (ν CH_{аром}), 1622 (с), 1615 (с) (ν C=N, δ NH₂), 1578 (сл) (ν CC_{аром}), 1519 (ос) (тиоамид-II), 825 (ос) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₉H₂₁N₃OS, %: С, 67.23; Н, 6.24; N, 12.38; Найдено, %: С, 67.37; Н, 6.35; N, 12.49.

Гидразон 4-[(3-оксо-1-фенил)бут-1-ил]тиосемикарбазида (**44a**)

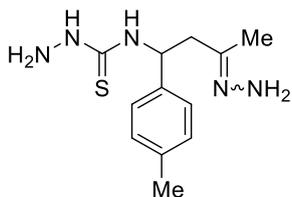


К суспензии **42a** (21.673 г, 91.32 ммоль) в EtOH (250 мл) при перемешивании добавили раствор $N_2H_4 \cdot H_2O$ (45.652 г, 0.912 моль) в EtOH (25 мл) и кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 1 ч. Раствор охладили, растворитель упарили

при пониженном давлении, маслянистый остаток соупарили с толуолом (1x50 мл). Твердый остаток растёрли в H_2O , отфильтровали и промыли холодной водой (1 л) и петролейным эфиром, получая **44a** (20.223 г, 88%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 90:10, соответственно. Аналитически чистый образец (соотношение изомеров не изменилось, белый порошок) получали кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 130.5–131.5 °C (MeCN); 1H ЯМР (*E*)-**44a** (600.13 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.67 (1H, ушир.с, $NHNH_2$), 8.14 (1H, ушир.с, $NHCH$, сигнал перекрывается с аналогичным сигналом минорного изомера), 7.27–7.34 (4H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного изомера), 7.18–7.22 (1H, м, ArH), 5.66 (1H, неразр.м, CHN, сигналы частично перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера), 5.56 (2H, ушир.с, NH_2N), 4.49 (2H, ушир.с, NH_2NH , сигнал перекрывается с аналогичным сигналом минорного изомера), 2.65 (1H, д.д, $^2J = 14.4$, $^3J = 7.8$ Гц, CH_A в $CH_2C=N$), 2.62 (1H, д.д, $^2J = 14.3$, $^3J = 6.5$ Гц, CH_B в $CH_2C=N$), 1.60 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР (*E*)-**44a** (150.90 МГц, DMSO- d_6) δ : 180.67 (C=S), 144.73 (C=N), 144.20 (C), 127.98 (2CH), 126.57 (2CH), 126.58 (CH), 54.50 (CHN), 44.63 (CH_2), 14.04 (CH_3); 1H ЯМР (*Z*)-**44a** (600.13 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.73 (1H, ушир.с, $NHNH_2$), 8.05 (1H, ушир.с, $NHCH$, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами основного изомера), 7.39–7.43 (2H, м, ArH), 7.37–7.23 (3H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного и минорного изомеров), 5.76 (2H, ушир.с, NH_2N , сигнал перекрывается с сигналом CHN), 5.67 (1H, неразр.м, CHN, сигналы перекрываются с сигналом NH_2N и аналогичными сигналами основного изомера), 4.51 (2H, ушир.с, NH_2NH , сигнал перекрывается с аналогичным сигналом основного изомера), 3.00 (1H, д.д, $^2J = 14.4$, $^3J = 9.0$ Гц, CH_A в $CH_2C=N$), 2.42 (1H, д.д, $^2J = 14.4$, $^3J = 6.7$ Гц, CH_B в $CH_2C=N$), 1.67 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР (*Z*)-**44a** (150.90 МГц, DMSO- d_6) δ : 142.72 (C=N), 143.13 (C), 128.17 (2CH), 126.94 (CH), 126.70 (2CH), 53.45 (CHN), 35.03 (CH_2), 22.89 (CH_3), сигнал C=S в спектре ^{13}C ЯМР соединения (*Z*)-**44a** не наблюдали; ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3371 (с), 3362 (с), 3292 (с), 3183 (ушир, с) (ν NH), 3054 (сл), 3038 (ср), 3032 (ср) (ν $CH_{аром}$), 1629 (с) (ν C=N, δ NH_2), 1602 (сл) (ν $CC_{аром}$), 1526 (ос) (тиоамид-II), 1493 (сл) (ν $CC_{аром}$), 756 (ос), 702 (с) (δ $CH_{аром}$). Вычислено для $C_{11}H_{17}N_5S$, %: C, 52.56; H, 6.82; N, 27.86; Найдено, %: C, 52.45; H, 7.04; N, 27.88.

Гидразон 4-[1-(4-метилфенил)-3-оксобут-1-ил]тиосемикарбазида (**44b**)



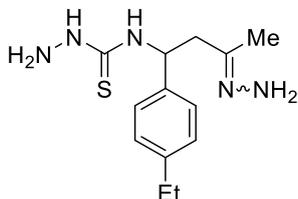
Методика А: Гидразон **44b** (14.318 г, 93%) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров (89:11) получали из **42b** (14.618 г, 58.16 ммоль), $N_2H_4 \cdot H_2O$ (29.101 г, 0.581 моль) в EtOH (176 мл) (кипячение, 1 ч) согласно методике, приведённой для соединения **44a**.

Методика Б: К охлаждаемому на ледяной бане раствору 4-изотиоцианато-4-(4-метилфенил)бутан-2-она **37b** (2.151 г, 9.81 ммоль) в EtOH (20 мл) в течение 3 мин при перемешивании прикапывали раствор $N_2H_4 \cdot H_2O$ (4.917 г, 98.23 ммоль) в EtOH (9 мл). Ледяную баню убрали, полученную суспензию кипятили при перемешивании в течение 1 ч. Раствор охладили, растворитель упарили при пониженном давлении, маслянистый остаток соупарили с толуолом (3x10 мл). Твердый остаток растёрли с водой, отфильтровали, промыли холодной водой и петролейным эфиром, получая соединение **44b** (2.237 г, 86 %) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров (86:14). Аналитически чистый образец (соотношение изомеров 94:6, белый порошок) получали кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 144–145 °С (MeCN); 1H ЯМР (*E*)-**44b** (600.13 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.64 (1H, ушир.с, $NHNH_2$), 8.07 (1H, ушир.с, $NHCH$, сигнал перекрывается с аналогичным сигналом минорного изомера), 7.17–7.22 (2H, м, ArH), 7.06–7.12 (2H, м, ArH), 5.60 (1H, неразр.м, CHN, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера), 5.55 (2H, ушир.с, NH_2N), 4.47 (2H, ушир.с, NH_2NH , сигнал перекрывается с аналогичным сигналом минорного изомера), 2.63 (1H, д.д, $^2J = 14.5$, $^3J = 7.7$ Гц, CH_A в $CH_2C=N$), 2.59 (1H, д.д, $^2J = 14.5$, $^3J = 6.5$ Гц, CH_B в $CH_2C=N$), 2.26 (3H, с, CH_3 в 4-MeC₆H₄, сигнал перекрывается с аналогичным сигналом минорного изомера), 1.60 (3H, с, CH_3); 1H ЯМР (*Z*)-**44b** (600.13 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.71 (1H, ушир.с, $NHNH_2$), 7.97 (1H, ушир.с, $NHCH$, сигнал перекрывается с аналогичным сигналом основного изомера), 7.27–7.31 (2H, м, ArH), 7.12–7.15 (2H, м, ArH), 5.75 (2H, ушир.с, NH_2N), 5.67 (1H, неразр.м, CHN, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами основного изомера), 4.49 (2H, ушир.с, NH_2NH , сигнал перекрывается с аналогичным сигналом основного изомера), 2.98 (1H, д.д, $^2J = 14.3$, $^3J = 8.8$ Гц, CH_A в $CH_2C=N$), 2.40 (1H, д.д, $^2J = 14.3$, $^3J = 7.1$ Гц, CH_B в $CH_2C=N$), 2.28 (3H, с, CH_3 в 4-MeC₆H₄, сигнал перекрывается с аналогичным сигналом основного изомера), 1.64 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР (*E*)-**44b** (150.90 МГц, DMSO- d_6) δ : 180.57 (C=S), 144.30 (C=N), 140.04 (C), 135.49 (C), 128.55 (2CH), 126.49 (2CH), 54.23 (CHN), 44.64 (CH₂), 20.57 (CH₃ в 4-MeC₆H₄), 14.01 (CH₃); ^{13}C ЯМР (*Z*)-**44b** (150.90 МГц, DMSO- d_6) δ : 144.17 (C=N), 139.58 (C), 136.06 (C), 128.73 (2CH), 126.62 (2CH), 53.19 (CHN), 35.05 (CH₂), 22.93 (CH₃), 20.60 (CH₃ в 4-MeC₆H₄), сигнал C=S в спектре ^{13}C ЯМР соединения (*Z*)-**44b** не наблюдали; ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3338 (с), 3310 (с), 3299 (с), 3184 (ушир, с) (ν NH), 3056 (ср), 3039 (сл) (ν $CH_{аром}$), 1622 (с), 1615 (с) (ν C=N, δ NH₂), 1578 (сл) (ν $CC_{аром}$), 1519

(ос) (тиоамид-II), 825 (ос) (δ $\text{CH}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$, %: С, 54.31; Н, 7.22; N, 26.39; Найдено, %: С, 54.32; Н, 7.33; N, 26.41.

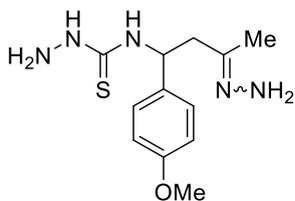
Гидразон 4-[3-оксо-1-(4-этилфенил)бут-1-ил]тиосемикарбазида (44с)



Гидразон **44с** (2.020 г, 91 %) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров (94:6) получали из **42с** (2.107 г, 7.94 ммоль), $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.974 г, 79.38 ммоль) в EtOH (24 мл) (кипячение, 1 ч) согласно методике, приведённой для соединения **44а**. Аналитически чистый образец (соотношение изомеров 83:17, белый порошок) получали кристаллизацией из MeCN .

Т.пл. 109.5–110.5 °С (MeCN); ^1H ЯМР (*E*)-**44с** (600.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.64 (1H, ушир.с, NHNH_2), 8.08 (1H, ушир.с, NHCH , сигнал перекрывается с аналогичным сигналом минорного изомера), 7.20–7.24 (2H, м, ArH), 7.11–7.14 (2H, м, ArH), 5.63 (1H, неразр.м, CHN, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера), 5.55 (2H, ушир.с, NH_2N), 4.47 (2H, ушир.с, NH_2NH , сигнал перекрывается с аналогичным сигналом минорного изомера), 2.63 (1H, д.д, $^2J = 14.4$, $^3J = 7.8$ Гц, CH_A в $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$, сигналы перекрываются с сигналами CH_B), 2.60 (1H, д.д, $^2J = 14.4$, $^3J = 7.8$ Гц, CH_B в $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$, сигналы перекрываются с сигналами CH_A и CH_2 в Et обоих изомеров), 2.56 (2H, кв, $^3J = 7.6$ Гц, CH_2 в Et, сигналы перекрываются с сигналами CH_B в $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 1.60 (3H, с, CH_3), 1.16 (3H, т, $^3J = 7.6$ Гц, CH_3 в Et, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера); ^1H ЯМР (*Z*)-**44с** (600.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.71 (1H, ушир.с, NHNH_2), 7.98 (1H, ушир.с, NHCH , сигнал перекрывается с аналогичным сигналом основного изомера), 7.30–7.33 (2H, м, ArH), 7.15–7.18 (2H, м, ArH), 5.75 (2H, ушир.с, NH_2N , сигнал перекрывается с сигналом CHN), 5.68 (1H, неразр.м, CHN, сигналы перекрываются с сигналом NH_2N и аналогичными сигналами основного изомера), 4.49 (2H, ушир.с, NH_2NH , сигнал перекрывается с аналогичным сигналом основного изомера), 2.98 (1H, д.д, $^2J = 14.4$, $^3J = 8.8$ Гц, CH_A в $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 2.56 (2H, кв, $^3J = 7.6$ Гц, CH_2 в Et, совпадает с аналогичными сигналами основного изомера и перекрывается с сигналами $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ основного изомера), 2.40 (1H, д.д, $^2J = 14.5$, $^3J = 6.8$ Гц, CH_B в $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 1.66 (3H, с, CH_3), 1.17 (3H, т, $^3J = 7.6$ Гц, CH_3 в Et, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами основного изомера); ^{13}C ЯМР (*E*)-**44с** (150.90 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 180.55 (C=S), 144.33 (C=N), 141.87 (C), 140.33 (C), 127.37 (2CH), 126.54 (2CH), 54.22 (CHN), 44.62 (CH_2 в $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 27.72 (CH_2 в Et), 15.55 (CH_3 в Et), 13.99 (CH_3); ^{13}C ЯМР (*Z*)-**44с** (150.90 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 144.22 (C=N), 142.45 (C), 139.91 (C), 127.55 (2CH), 126.67 (2CH), 53.21 (CHN), 35.01 (CH_2 в $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 27.76 (CH_2 в Et), 22.89 (CH_3), 15.60 (CH_3 в Et), сигнал C=S в спектре ^{13}C ЯМР соединения (*Z*)-**44с** не наблюдали; ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3375 (с), 3352 (с), 3312 (с), 3177 (ушир, с) (ν NH), 3052 (сл), 3025 (сл) (ν $\text{CH}_{\text{аром}}$), 1624 (с) (ν C=N, δ NH_2), 1527 (ос) (тиоамид-II), 825 (с) (δ $\text{CH}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$, %: С, 55.88; Н, 7.58; N, 25.07; Найдено, %: С, 55.85; Н, 7.80; N, 25.04.

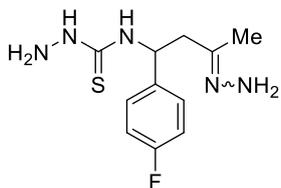
Гидразон 4-[1-(4-метоксифенил)-3-оксобут-1-ил]тиосемикарбазида (**44d**)



Гидразон **44d** (0.424 г, 85 %) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров (91:9) получали из **42d** (0.475 г, 1.78 ммоль), $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0.894 г, 17.85 ммоль) в EtOH (5 мл) (кипячение, 1 ч) согласно методике, приведённой для соединения **44a**. Аналитически чистый образец (соотношение изомеров не изменилось, белый порошок) получали кристаллизацией из AcOEt.

Т.пл. 116.5–117.5 °C (AcOEt); 1H ЯМР (*E*)-**44c** (600.13 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.62 (1H, ушир.с, $NHNH_2$), 8.04 (1H, ушир.с, $NHCH$, сигнал перекрывается с аналогичным сигналом минорного изомера), 7.22–7.26 (2H, м, ArH), 6.83–6.86 (2H, м, ArH), 5.60 (1H, неразр.м, CHN, сигналы перекрываются с сигналами NH_2N и аналогичными сигналами минорного изомера), 5.54 (2H, ушир.с, NH_2N , перекрывается с сигналом CHN), 4.46 (2H, ушир.с, NH_2NH , сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера), 3.72 (3H, с, OCH₃, сигнал перекрывается с аналогичным сигналом минорного изомера), 2.65 (1H, д.д, $^2J = 14.1$, $^3J = 7.7$ Гц, CH_A в CH₂C=N, перекрывается с сигналом CH_B), 2.60 (1H, д.д, $^2J = 14.1$, $^3J = 6.7$ Гц, CH_B в CH₂C=N), 1.60 (3H, с, CH₃); 1H ЯМР (*Z*)-**44c** (600.13 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.70 (1H, ушир.с, $NHNH_2$), 7.94 (1H, ушир.с, $NHCH$, перекрывается с аналогичным сигналом основного изомера), 7.33–7.36 (2H, м, ArH), 6.88–6.90 (2H, м, ArH), 5.76 (2H, ушир.с, NH_2N), 5.65 (1H, неразр.м, CHN, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами основного изомера), 4.48 (2H, ушир.с, NH_2NH , сигналы перекрываются с аналогичными сигналами основного изомера), 3.74 (3H, с, OCH₃, сигнал перекрывается с аналогичным сигналом основного изомера), 2.97 (1H, д.д, $^2J = 14.3$, $^3J = 8.5$ Гц, CH_A в CH₂C=N), 2.41 (1H, д.д, $^2J = 14.3$, $^3J = 7.2$ Гц, CH_B в CH₂C=N), 1.64 (3H, с, CH₃); ^{13}C ЯМР (*E*)-**44c** (150.90 МГц, DMSO- d_6) δ : 180.50 (C=S), 157.93 (C), 144.34 (C=N), 135.00 (C), 127.77 (2CH), 113.39 (2CH), 54.96 (OCH₃), 53.93 (CH), 44.60 (CH₂), 13.98 (CH₃); ^{13}C ЯМР (*Z*)-**44c** (150.90 МГц, DMSO- d_6) δ : 158.27 (C), 127.92 (2CH), 113.57 (2CH), 55.02 (OCH₃), 52.88 (CH-N), 35.06 (CH₂), 22.95 (CH₃C=N), сигналы других атомов углерода в спектре ^{13}C ЯМР соединения (*Z*)-**44d** не наблюдали; ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3376 (с), 3358 (с), 3299 (с), 3192 (ушир, с) (ν NH), 3035 (сл) (ν CH_{аром}), 1639 (пл), 1626 (с), 1610 (с) (ν C=N, δ NH₂), 1588 (ср) (ν CС_{аром}), 1526 (с) (тиоамид-II), 1512 (с) (ν CС_{аром}), 1245 (с), 1034 (с) (ν C-O), 824 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₂H₁₉N₅OS, %: C, 51.22; H, 6.79; N, 24.89; Найдено, %: C, 51.20; H, 6.79; N, 24.90.

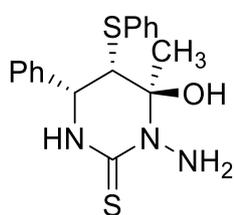
Гидразон 4-[3-оксо-1-(4-фторфенил)бут-1-ил]тиосемикарбазида (**44e**)



Гидразон **44e** (1.892 г, 90 %) в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров (85:15) получали из **42e** (2.0 г, 7.83 ммоль), $N_2H_4 \cdot H_2O$ (3.923 г, 78.37 ммоль) в EtOH (23 мл) (кипячение, 1 ч) согласно методике, приведённой для соединения **44a**. Аналитически чистый образец (соотношение изомеров 95:5, белый порошок) получали кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 154.5–155 °С (MeCN); ^1H ЯМР (*E*)-**44e** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 8.68 (1H, ушир.с, NHNH₂), 8.17 (1H, ушир.с, NHCH, сигнал перекрывается с аналогичным сигналом минорного изомера), 7.33–7.38 (2H, м, ArH), 7.08–7.13 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера), 5.66 (1H, неразр.м, CHN, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера), 5.57 (2H, ушир.с, NH₂N), 4.48 (2H, ушир.с, NH₂NH, сигнал перекрывается с аналогичным сигналом минорного изомера), 2.65 (1H, д.д, $^2J = 14.6$, $^3J = 7.7$ Гц, CH_A в CH₂C=N), 2.60 (1H, д.д, $^2J = 14.6$, $^3J = 6.7$ Гц, CH_B в CH₂C=N), 1.60 (3H, с, CH₃); ^1H ЯМР (*Z*)-**44e** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 8.74 (1H, ушир.с, NHNH₂), 8.09 (1H, ушир.с, NHCH, сигнал перекрывается с аналогичным сигналом основного изомера), 7.45–7.48 (2H, м, ArH), 7.13–7.16 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами основного изомера), 5.75 (2H, ушир.с, NH₂N), 5.66 (1H, неразр.м, CHN, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами основного изомера), 4.50 (2H, ушир.с, NH₂NH, сигнал перекрывается с аналогичным сигналом основного изомера), 2.99 (1H, д.д, $^2J = 14.3$, $^3J = 9.5$ Гц, CH_A в CH₂C=N), 2.41 (1H, д.д, $^2J = 14.3$, $^3J = 9.5$ Гц, CH_B в CH₂C=N), 1.69 (3H, с, CH₃); ^{13}C ЯМР (*E*)-**44e** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 180.67 (C=S), 160.89 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 242.1$ Гц, C-4 в 4-FC₆H₄), 144.12 (C=N), 139.34 (д, $^4J_{\text{C,F}} = 2.9$ Гц, C-1 в 4-FC₆H₄), 128.56 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 7.9$ Гц, C-2 и C-6 в 4-FC₆H₄), 114.60 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 21.0$ Гц, C-3 и C-5 в 4-FC₆H₄), 53.89 (CHN), 44.42 (CH₂), 14.07 (CH₃); ^{13}C ЯМР (*Z*)-**44e** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 144.16 (C=N), 139.07 (д, $^4J_{\text{C,F}} \sim 3.0$ Гц, C-1 в 4-FC₆H₄), 128.71 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 8.1$ Гц, C-2 и C-6 в 4-FC₆H₄), 114.79 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 21.1$ Гц, C-3 и C-5 в 4-FC₆H₄), 52.79 (CH-N), 34.81 (CH₂), 22.84 (CH₃), сигналы других атомов углерода в спектре ^{13}C ЯМР соединения (*Z*)-**44e** не наблюдали; ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3372 (с), 3361 (с), 3291 (с), 3189 (ушир, с) (ν NH), 3070 (сл), 3040 (ср) (ν CH_{аром}), 1640 (пл), 1633 (с) (ν C=N, δ NH₂), 1601 (с) (ν CС_{аром}), 1526 (с) (тиоамид-II), 1508 (с) (ν CС_{аром}), 1216 (с) (ν C-F), 837 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₁H₁₆N₅FS, %: С, 49.05; Н, 5.99; N, 26.00; Найдено, %: С, 49.07; Н, 6.26; N, 26.13.

(4R*,5S*,6R*)-1-амино-6-гидрокси-6-метил-4-фенил-5-(фенилтио)гексагидропиримидин-2-тион (48)

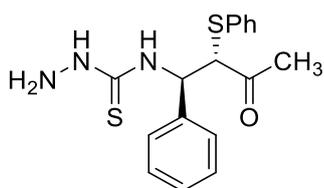


К перемешиваемому раствору (*3R**,*4S**)-**40a** (1.347 г, 4.30 ммоль) в MeCN (7 мл) при охлаждении на ледяной бане прикапали раствор N₂H₄·H₂O (0.212 г, 4.23 ммоль) в MeCN (5.9 мл). Образующуюся суспензию перемешивали при охлаждении в течение 1 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток растёрли с холодной водой (30 мл), осадок отфильтровали, промыли холодной водой и петролейным эфиром, получая (*4R**,*5S**,*6R**)-**52a** (1.384 г, 93%). Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH и последующим перемешиванием с H₂O (2.0 мл) (кт, 24 ч).

ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3251 (ос, ушир) (ν OH, ν NH), 3071 (сл) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 1623 (сп) (δ NH_2), 1582 (сл) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 1518 (ос), 1492 (с) (тиоамид-II), (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 1471 (сп) (тиоамид-II), 1068 (с) (ν C-O), 922 (ос), 762 (с), 741 (с), 702 (с) (δ $\text{C}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}_2$, %: С, 59.10; Н, 5.54; N, 12.16; Найдено, %: С, 59.16; Н, 5.59; N, 12.19.

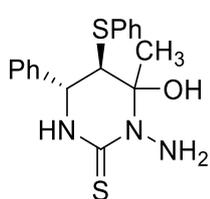
В растворе $\text{DMSO-}d_6$ полученное соединение существует в виде равновесной смеси $(4R^*,5S^*,6R^*)$ -**48** и $(1R^*,2S^*)$ -4-[(3-оксо-1-фенил-2-фенилтио)бут-1-ил]тиосемикарбазида (**47**) в соотношении 32:68, соответственно.

^1H ЯМР $(4R^*,5S^*,6R^*)$ -**48** (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.56 (1H, д, $^4J = 1.9$ Гц, $\text{N}_{(3)}\text{H}$, сигнал частично перекрывается с сигналом NH ациклического изомера), 7.36–7.39 (2H, м, ArH в PhS), 7.22–7.33 (3H, м, ArH в Ph и PhS, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов ациклического изомера), 7.09–7.05 (3H, м, PhS), 6.86 (1H, с, OH), 6.79–6.75 (2H, м, Ph), 5.33 (1H, д, $^3J = 3.3$ Гц, $\text{H}_{\text{ax-4}}$), 5.07 (2H, ушир.с, NH_2), 3.42 (1H, д.д, $^3J = 3.3$, $^4J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{eq-5}}$), 1.76 (3H, с, 6- CH_3); ^{13}C ЯМР $(4R^*,6S^*,6R^*)$ -**48** (150.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 180.83 (C-2), 137.83 (C), 135.50 (C), 130.37 (2CH), 128.71 (2CH), 127.80 (2CH), 127.62 (2CH), 127.37 (CH), 126.56 (CH), 86.39 (C-6), 61.27 (ушир, C-5), 54.26 (C-4), 25.92 (6- CH_3).



^1H ЯМР $(1R^*,2S^*)$ -**47** (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.81 (1H, ушир.с, NH), ~8.57 (1H, ушир.с, NH-N, сигнал частично перекрывается с сигналом протона $\text{N}_{(3)}\text{H}$ циклического изомера), 7.43–7.48 (4H, м, ArH в Ph и PhS), 7.22–7.33 (5H, м, ArH в Ph и PhS, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов циклического изомера), 7.18–7.22 (1H, м, ArH в Ph), 5.95 (1H, неразр.д.д, $^3J = 10.4$, $^3J = 8.2$ Гц, CH-N), 4.87 (1H, д, $^3J = 10.7$ Гц, CH), 4.57 (2H, ушир.с, NH_2), 2.03 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР $(1R^*,2S^*)$ -**47** (150.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 201.52 (C=O), 179.64 (C=S), 140.50 (C), 132.57 (2CH), 132.21 (C), 128.95 (2CH), 128.01 (2CH), 127.85 (2CH), 127.71 (CH), 127.29 (CH), 61.47 (CH), 55.73 (CH-N), 27.72 (CH_3);

$(4R^*,5R^*)$ -1-Амино-6-гидрокси-6-метил-4-фенил-5-(фенилтио)гексагидропиримидин-2-тион (48**)**



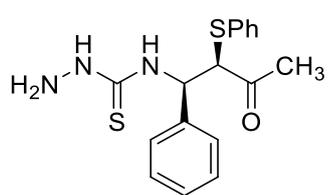
Смесь неопредельного кетона **39a**, $(3R^*,4R^*)$ -**40a** и $(3R^*,4S^*)$ -**40a** (4.541 г) в соотношении 58:33:9, соответственно, получали из **39a** (10.718 г, 42.14 ммоль), NH_4NCS (19.25 г, 252.89 ммоль) и 94% H_2SO_4 (13.192 г, 126.43 ммоль) в H_2O (14.9 мл) (кт, 24 ч), согласно методике, описанной для **40a**. Экстракт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (258.5 г), с использованием смеси петролейный эфир–*t*-BuOMe (от 78:1 до 5:1) в качестве элюента, собирая две фракции.

К перемешиваемому раствору смеси, содержащей **40a** (2.131 г, 6.80 ммоль), в MeCN (10 мл) при охлаждении на ледяной бане прикапали раствор $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.339 г, 6.77 ммоль) в MeCN (10.4 мл). Образующуюся суспензию перемешивали при охлаждении в течение 1 ч. Растворитель

упарили при пониженном давлении, остаток (прозрачное желтое масло с включениями твёрдого вещества) растёрли с петролейным эфиром (5 × 25 мл), охладили, отфильтровали, промыли охлаждённой смесью петролейный эфир-*t*-BuOMe (1:1, 3 × 5 мл), холодным *t*-BuOMe (1 × 5 мл). Высушенный неочищенный продукт (1.809 г, светло-желтый порошок) кипятили с MeOH (8 мл) в течение 0.5 мин и отфильтровали, получая (4*R**,5*R**)-**48** (1.246 г, 53% в пересчёте на **40a**, белый порошок).

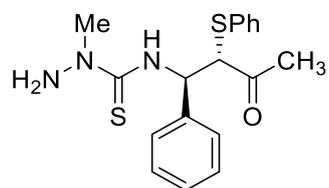
В растворе DMSO-*d*₆ полученное соединение существует в виде равновесной смеси (4*R**,5*R**,6*R**)-**48**, (1*R**,2*R**)-4-[(3-оксо-1-фенил-2-фенилтио)бут-1-ил]тиосемикарбазида (**47**) и (4*R**,5*R**,6*S**)-**48** в соотношении 55:33:11, соответственно.

¹H ЯМР (4*R**,5*R**,6*R**)-**48** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.49 (1H, ушир.с, N₍₃₎H), 7.00–7.35 (8H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов других изомеров), 6.78–6.83 (2H, м, ArH в Ph), 6.73 (1H, д, ⁴*J* = 1.2 Гц, OH), 5.06 (1H, ушир.с, NH₂), 4.47 (1H, д.д, ³*J* = 11.7, ³*J* = 0.5 Гц, H_{ax}-4), 3.44 (1H, д.д, ³*J* = 11.7, ⁴*J* = 1.1 Гц, H_{ax}-5), 1.86 (3H, неразр.д, CH₃); ¹H ЯМР (4*R**,5*R**,6*S**)-**48** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.41 (1H, ушир.д, ³*J* = 0.9 Гц, N₍₃₎H), 7.00–7.49 (10H, м, ArH в Ph и PhS, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами других изомеров), 6.47 (1H, с, OH), 5.13 (1H, ушир.с, NH₂), 4.42 (1H, д.д, ³*J* = 10.0, ⁴*J* = 1.3 Гц, H_{ax}-4), 3.58 (1H, д, ³*J* = 9.9 Гц, H_{ax}-5), 1.60 (3H, с, CH₃).



¹H ЯМР (1*R**,2*R**)-**47** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.86 (1H, ушир.с, NH), ~8.72 (1H, ушир.с, NH-N), 7.42–7.46 (2H, м, ArH), 7.35–7.39 (2H, м, ArH), 7.00–7.35 (6H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов циклических изомеров), 6.01 (1H, неразр.м, CH-N), 4.72 (1H, ушир.д, ³*J* = 8.0 Гц, CH), 4.53 (2H, ушир.с, NH₂, сигнал перекрывается с сигналами циклических изомеров), 2.15 (3H, с, CH₃).

(1*R**,2*S**)-2-Метил-4-[(3-оксо-1-фенил-2-фенилтио)бут-1-ил]тиосемикарбазид (**49a**)



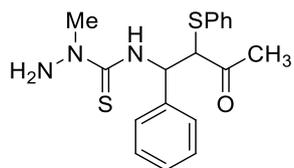
К перемешиваемому раствору (3*R**,4*S**)-**40a** (0.248 г, 0.79 ммоль) в MeCN (1.0 мл) при перемешивании на ледяной бане прикапали раствор MeNHNH₂ (0.036 г, 0.79 ммоль) в MeCN (1.4 мл). Образующуюся суспензию перемешивали при охлаждении в течение 1 ч. Растворитель

упарили, твёрдый остаток растёрли в петролейном эфире, отфильтровали, промыли холодной водой, петролейным эфиром и сушили, получая **49a** (0.227 г, 80%) в виде белого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeCN.

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.91 (1H, ушир.д, ³*J* = 9.6 Гц, NH-N), 7.42–7.46 (4H, м, ArH в Ph и PhS), 7.28–7.33 (3H, м, ArH в PhS), 7.23–7.28 (2H, м, ArH в Ph), 7.17–7.21 (1H, м, ArH в Ph), 5.89 (1H, д.д, ³*J* = 10.1, ³*J* = 9.6 Гц, CH-N), 4.99 (2H, ушир.с, NH₂), 4.87 (1H, д, ³*J* = 10.1 Гц, CH), 3.45 (3H, с, CH₃-N), 2.03 (3H, с, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 201.62 (C=O), 180.33

(C=S), 140.61 (C), 132.42 (C), 132.38 (2CH), 128.93 (2CH), 127.98 (2CH), 127.81 (2CH), 127.71 (CH), 127.23 (CH), 61.45 (CH), 57.15 (CH-N), 42.66 (CH₃-N), 27.71 (CH₃); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3310 (ср), 3279 (с) (ν NH), 3059 (сл), 3023 (сл), 3029 (сл) (ν CH_{аром}), 2913 (ср), 1713 (с) (ν C=O), 1624 (ср) (δ NH₂), 1582 (сл) (ν C_{аром}), 1518 (ос) (тиоамид-II), 1471 (сл), 1453 (сл) (ν C_{аром}), 763 (с), 700 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₈H₂₁N₃OS₂, %: C, 60.14; H, 5.89; N, 11.69; Найдено, %: C, 60.15; H, 5.87; N, 11.72.

(1R*,2S*)- и (1R*,2R*)-2-Метил-4-[(3-оксо-1-фенил-2-фенилтио)бут-1-ил]тиосемикарбазиды (49a)



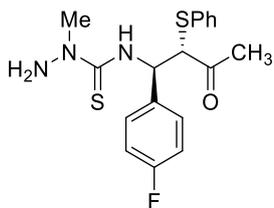
Смесь (3R*,4S*)-**40a**, (3R*,4R*)-**40a** и кетона **39a** (3.512 г) в соотношении 41:33:26, соответственно, была получена из **39a** (4.141 г, 16.28 ммоль), NH₄NCS (7.433 г, 97.65 ммоль) и 94% H₂SO₄ (5.103 г, 48.91 ммоль) в H₂O (5.7 мл) (кт, 24 ч) аналогично методике, приведённой ранее для **40a**, за

исключением того, что экстракт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (44.3 г) с использованием смеси петролейный эфир–*t*-BuOMe (от 50:1 до 14:1) в качестве элюента.

К перемешиваемому раствору смеси, содержащей (3R*,4S*)- и (3R*,4R*)-**40a** (2.735 г, 8.73 ммоль), в MeCN (23 мл) при охлаждении на ледяной бане прикапали раствор MeNHNH₂ (0.403 г, 8.74 ммоль) в MeCN (3 мл). Образующуюся суспензию перемешивали при охлаждении в течение 1 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток (прозрачное желтое масло с включениями твёрдого вещества) очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (57.3 г) с использованием смеси петролейный эфир–*t*-BuOMe (от 10:1 до 1:1), а затем CHCl₃, в качестве элюента. Основную фракцию концентрировали при пониженном давлении, остаток растёрли с эфиром (10 мл), эфир упарили, ещё раз растёрли с петролейным эфиром, осадок отфильтровали, промыли холодной водой и петролейным эфиром, сушили, получая смесь (2.068 г, 66% в пересчёте на **40a**) (1R*,2S*)-**49a** и (1R*,2R*)-**49a** в соотношении 53:47, соответственно, в виде светло-желтого порошка. Аналитически чистый образец [смесь (3R*,4S*)-**49a** и (3R*,4R*)-**49a** в соотношении 92:8, белый порошок] получали кристаллизацией из EtOH.

¹H ЯМР (1R*,2R*)-**49a** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 9.06 (1H, ушир.д, ³J = 9.7 Гц, NH-N), 7.41–7.46 (4H, м, ArH в Ph и PhS, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного изомера), 7.35–7.39 (3H, м, ArH в PhS), 7.23–7.33 (3H, м, ArH в Ph), 5.92 (1H, д.д, ³J = 9.7, ³J = 8.5 Гц, CH-N, сигналы перекрываются с сигналами основного изомера), 4.94 (2H, ушир.с, NH₂), 4.72 (1H, д, ³J = 8.5 Гц, CH), 3.42 (3H, с, CH₃-N), 2.12 (3H, с, CH₃); ¹³C ЯМР (1R*,2R*)-**49a** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 204.29 (C=O), 180.57 (C=S), 140.01 (C), 133.24 (C), 131.36 (2CH), 129.10 (2CH), 128.02 (2CH), 127.62 (2CH), 127.50 (2CH), 58.88 (CH), 58.57 (CH-N), 42.61 (CH₃-N), 28.08 (CH₃).

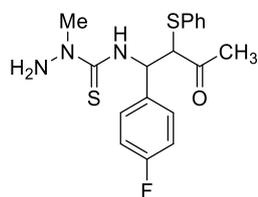
(1R*,2S*)-2-Метил-4-[[3-оксо-2-фенилтио-1-(4-фторфенил)]бут-1-ил}тиосемикарбазид (49b)



Соединение (3R*,4S*)-**49b** (0.432 г, 91%) получали из изотиоцианата (3R*,4S*)-**40b** (0.415 г, 1.25 ммоль) и MeNHNH₂ (0.057 г, 1.23 ммоль) в MeCN (3.8 мл) (ледяная баня, 1 ч) согласно методике, приведённой для (1R*,2S*)-**49a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH.

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.93 (1H, ушир.д., ³J = 9.3 Гц, NH-N), 7.46–7.50 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄), 7.42–7.46 (2H, м, ArH в PhS), 7.27–7.33 (3H, м, ArH в PhS), 7.04–7.09 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄), 5.84 (1H, д.д., ³J = 10.3, ³J = 9.3 Гц, CH-N), 4.99 (2H, ушир.с, NH₂), 4.88 (1H, д., ³J = 10.3 Гц, CH), 3.44 (3H, с, CH₃-N), 2.04 (3H, с, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 201.56 (C=O), 180.30 (C=S), 161.21 (д, ¹J_{C,F} = 243.3 Гц, C-4 в 4-FC₆H₄), 136.94 (д, ⁴J_{C,F} = 3.1 Гц, C-1 в 4-FC₆H₄), 132.64 (2CH), 132.10 (C), 129.89 (д, ³J_{C,F} = 8.1 Гц, C-2 и C-6 в 4-FC₆H₄), 128.94 (2CH), 127.85 (CH), 114.60 (д, ²J_{C,F} = 21.2 Гц, C-3 и C-5 в 4-FC₆H₄), 61.25 (CH), 56.43 (CH-N), 42.67 (CH₃-N), 27.80 (CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3320 (с), 3180 (ср) (ν NH), 3061 (сл), 3051 (сл) (ν CH_{аром}), 1697 (с) (ν C=O), 1630 (ср) (δ NH₂), 1602 (сл), 1571 (сл), 1471 (сл), 1440 (сл) (ν CС_{аром}), 1511 (ос) (тиоамид-II), 754 (с), 741 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₈H₂₀FN₃OS₂, %: C, 57.27; H, 5.34; N, 11.13; Найдено, %: C, 57.32; H, 5.18; N, 11.18.

(1R*,2S*)- и (1R*,2R*)-2-Метил-4-[[3-оксо-2-фенилтио-1-(4-фторфенил)]бут-1-ил}тиосемикарбазиды (49b)



Смесь (3R*,4S*)-**40b**, (3R*,4R*)-**40b** и кетона **39b** (2.422 г) в соотношении 39:34:27, соответственно, была получена из **39b** (3.517 г, 12.91 ммоль), NH₄NCS (5.934 г, 77.95 ммоль) и 94% H₂SO₄ (4.088 г, 39.18 ммоль) в H₂O (4.6 мл) (кт, 24 ч), аналогично методике, приведённой ранее для **40a**, за исключением того, что экстракт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (36.8 г)

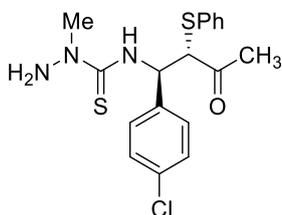
с использованием смеси петролейный эфир–*t*-BuOMe (от 50:1 до 15:1) в качестве элюента.

К перемешиваемому раствору смеси, содержащей (3R*,4S*)- и (3R*,4R*)-**40b** (1.704 г, 5.14 ммоль), в MeCN (14.8 мл) при охлаждении на ледяной бане прикапали раствор MeNHNH₂ (0.233 г, 5.05 ммоль) в MeCN (0.6 мл). Образующуюся суспензию перемешивали при охлаждении в течение 1 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток (прозрачное желтое масло) очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (38.9 г) с использованием смеси петролейный эфир–*t*-BuOMe (от 10:1 до 1:1), а затем *t*-BuOMe, в качестве элюента. Основную фракцию концентрировали при пониженном давлении, остаток растирали с эфиром (10 мл), эфир упаривали, остаток растирали с петролейным эфиром, осадок отфильтровали, промыли холодной водой и петролейным эфиром, после сушки получая смесь (1.316 г, 68% в пересчёте на **40b**) (1R*,2S*)-**49b** и (1R*,2R*)-**49b** в соотношении 52:48, соответственно, в виде светло-желтого

порошка. Аналитически чистый образец [смесь (3*R**,4*S**)-**49b** и (3*R**,4*R**)-**49b** в соотношении 77:23, белый порошок] получали кристаллизацией из MeOH.

¹H ЯМР (1*R**,2*R**)-**49b** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 9.04 (1H, ушир.д, ³*J* = 9.4 Гц, NH-N), 7.46–7.50 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного изомера), 7.27–7.36 (5H, м, ArH в PhS и 4-FC₆H₄, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного изомера), 7.09–7.14 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄), 5.90 (1H, д.д, ³*J* = 9.4, ³*J* = 9.0 Гц, CH-N), 4.93 (2H, ушир.с, NH₂), 4.73 (1H, д, ³*J* = 9.0 Гц, CH), 3.41 (3H, с, CH₃-N), 2.15 (3H, с, CH₃). ¹³C ЯМР (1*R**,2*R**)-**49b** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 204.07 (C=O), 180.48 (C=S), 161.30 (д, ¹*J*_{C,F} = 243.3 Гц, C-4 в 4-FC₆H₄), 136.28 (д, ⁴*J*_{C,F} = 3.0 Гц, C-1 в 4-FC₆H₄), 133.10 (C), 131.32 (2CH), 129.67 (д, ³*J*_{C,F} = 8.1 Гц, C-2 и C-6 в 4-FC₆H₄), 129.09 (2CH), 127.64 (CH), 114.68 (д, ²*J*_{C,F} = 21.2 Гц, C-3 и C-5 в 4-FC₆H₄), 59.69 (CH), 57.98 (CH-N), 42.64 (CH₃-N), 27.89 (CH₃).

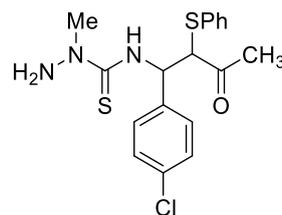
(1*R,2*S**)-2-Метил-4-[[3-оксо-2-фенилтио-1-(4-хлорфенил)]бут-1-ил]тиосемикарбазид (49c)**



Соединение (3*R**,4*S**)-**49c** (0.607 г, 88%) получали из изотиоцианата (3*R**,4*S**)-**40c** (0.610 г, 1.75 ммоль) и MeNHNH₂ (0.082 г, 1.78 ммоль) в MeCN (5.3 мл) (ледяная баня, 1 ч) согласно методике, приведённой для (1*R**,2*S**)-**49a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH.

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.93 (1H, ушир.д, ³*J* = 9.2 Гц, NH-N), 7.42–7.46 (4H, м, ArH в 4-ClC₆H₄ и PhS), 7.28–7.32 (5H, м, ArH в 4-ClC₆H₄ и PhS), 5.82 (1H, д.д, ³*J* = 10.2, ³*J* = 9.2 Гц, CH-N), 5.00 (2H, ушир.с, NH₂), 4.88 (1H, д, ³*J* = 10.2 Гц, CH), 3.44 (3H, с, CH₃-N), 2.06 (3H, с, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 201.46 (C=O), 180.32 (C=S), 139.76 (C-4 в 4-ClC₆H₄), 132.80 (2CH), 131.80 (C-1 в 4-ClC₆H₄), 131.79 (C), 129.77 (C-2 и C-6 в 4-ClC₆H₄), 128.94 (2CH), 127.93 (CH), 127.87 (C-3 и C-5 в 4-ClC₆H₄), 61.07 (CH), 56.46 (CH-N), 42.67 (CH₃-N), 27.91 (CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3313 (ср), 3289 (с) (ν NH), 3080 (сл), 3046 (сл), 3046 (сл) (ν CH_{аром}), 1700 (ос) (ν C=O), 1629 (ср) (δ NH₂), 1514 (ос) (тиоамид-II), 1068 (сл), 753 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₈H₂₀ClN₃OS₂, %: C, 54.88; H, 5.1; N, 10.76; Найдено, %: C, 54.87; H, 5.13; N, 10.61.

(1*R,2*S**)- и (1*R**,2*R**)-2-Метил-4-[[3-оксо-2-фенилтио-1-(4-хлорфенил)]бут-1-ил]тиосемикарбазиды 49c**

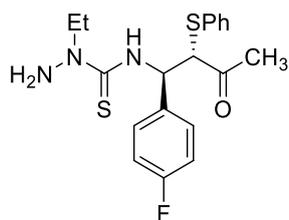


Смесь (3*R**,4*S**)- и (3*R**,4*R**)-**40c** и кетона **39c** (7.335 г) в соотношении 41:32:27, соответственно, была получена из **39c** (7.752 г, 26.84 ммоль), NH₄NCS (12.262 г, 161.09 ммоль) и 94% H₂SO₄ (8.405 г, 80.55 ммоль) в H₂O (9.5 мл) (кт, 24 ч), аналогично методике, приведённой ранее для **40a**, за исключением того, что экстракт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (103.35 г) с использованием смеси петролейный эфир-*t*-BuOMe (от 50:1 до 10:1) в качестве элюента.

К перемешиваемому раствору смеси, содержащей (3*R**,4*S**)- и (3*R**,4*R**)-**40c** (1.818 г, 5.22 ммоль) в MeCN (15 мл) при охлаждении на ледяной бане прикапали раствор MeNHNH₂ (0.242 г, 5.25 ммоль) в MeCN (1 мл). Образующуюся суспензию перемешивали при охлаждении в течение 1 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток (прозрачное желтое масло с твёрдыми включениями) очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (32.9 г) с использованием смеси петролейный эфир-*t*-BuOMe (от 10:1 до 1:1), а затем CHCl₃, в качестве элюента. Основную фракцию концентрировали при пониженном давлении, остаток растёрли с петролейным эфиром, отфильтровали, промыли холодной водой и петролейным эфиром, сушили, получая смесь (1.326 г, 64% в пересчёте на **40c**) (1*R**,2*S**)-**49c** и (1*R**,2*R**)-**49c** в соотношении 52:48, соответственно, в виде светло-желтого порошка. Аналитически чистый образец [смесь (3*R**,4*S**)-**49c** и (3*R**,4*R**)-**49c** в соотношении 48:52, белый порошок] получали кристаллизацией из MeOH.

¹H ЯМР (1*R**,2*R**)-**59c** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 9.05 (1H, ушир.д, ³*J* = 9.2 Гц, NH-N), 7.41–7.48 (4H, м, ArH в 4-ClC₆H₄ и PhS, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного изомера), 7.27–7.38 (5H, м, ArH в 4-ClC₆H₄ и PhS, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного изомера), 5.89 (1H, д.д, ³*J* = 10.2, ³*J* = 9.2 Гц, CH-N), 4.93 (2H, ушир.с, NH₂), 4.75 (1H, д, ³*J* = 8.8 Гц, CH), 3.41 (3H, с, CH₃-N), 2.15 (3H, с, CH₃); ¹³C ЯМР (1*R**,2*R**)-**59c** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 204.00 (C=O), 180.53 (C=S), 139.12 (C-4 в 4-ClC₆H₄), 133.01 (2CH), 131.82 (C-1 в 4-ClC₆H₄), 131.39 (C), 129.57 (C-2 и C-6 в 4-ClC₆H₄), 129.11 (2CH), 127.91 (CH), 127.70 (C-3 и C-5 в 4-ClC₆H₄), 59.41 (CH), 58.06 (CH-N), 42.65 (CH₃-N), 28.02 (CH₃).

(1*R,2*S**)-4-[[3-оксо-2-фенилтио-1-(4-фторфенил)]бут-1-ил]-2-этилтиосемикарбазид (49d)**



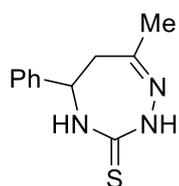
Соединение **49d** (1.130 г, 83%) в виде смеси (1*R**,2*S**)- и (1*R**,2*R**)-изомеров в соотношении 94:6, соответственно, получали из изотиоцианата (3*R**,4*S**)-**40b** (1.150 г, 3.47 ммоль) и EtNHNH₂·H₂O (0.303 г, 3.52 ммоль, *w* = 70%) в EtOH (10 мл) (ледяная баня, 1 ч) согласно методике, приведённой для (1*R**,2*S**)-**49a**. Аналитически чистый образец

[смесь (3*R**,4*S**)-**49d** и (3*R**,4*R**)-**49d** в соотношении 83:17, белый порошок] получали кристаллизацией из MeOH.

¹H ЯМР (3*R**,4*S**)-**49d** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.92 (1H, ушир.д, ³*J* = 9.2 Гц, NH), 7.45–7.50 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного изомера), 7.41–7.44 (2H, м, ArH в PhS), 7.27–7.36 (3H, м, ArH в PhS, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов минорного изомера), 7.04–7.09 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄), 5.85 (1H, д.д, ³*J* = 10.2, ³*J* = 9.2 Гц, CH-N), 4.89 (2H, ушир.с, NH₂, сигнал перекрывается с сигналами CH), 4.88 (1H, д, ³*J* = 10.2 Гц, CH, сигналы перекрываются с сигналом NH₂), 3.97 (2H, CH₂, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера), 2.04 (3H, с, CH₃), 1.12

(3H, д.д, $^3J = 7.2$, $^3J = 7.2$ Гц, CH₃ в Et); ^1H ЯМР (3R*,4R*)-**49d** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 9.04 (1H, ушир.д, $^3J = 9.3$ Гц, NH), 7.45–7.50 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного изомера), 7.27–7.36 (5H, м, ArH в PhS, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного изомера), 7.10–7.14 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄), 5.93 (1H, д.д, $^3J = 9.3$, $^3J = 8.8$ Гц, CH-N), 4.84 (2H, ушир.с, NH₂), 4.72 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, CH, сигналы перекрываются с сигналом NH₂), 3.97 (2H, CH₂, сигналы перекрываются с сигналами основного изомера), 2.14 (3H, с, CH₃), 1.09 (3H, д.д, $^3J = 7.1$ Гц, $^3J = 7.1$ Гц, CH₃ в Et); ^{13}C ЯМР (3R*,4S*)-**49d** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 201.59 (C=O), 179.67 (C=S), 161.20 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 243.4$ Гц, C-4 в 4-FC₆H₄), 136.96 (д, $^4J_{\text{C,F}} = 3.1$ Гц, C-1 в 4-FC₆H₄), 132.68 (2CH), 132.03 (C), 129.92 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 8.1$ Гц, C-2 и C-6 в 4-FC₆H₄), 128.93 (2CH), 127.87 (CH), 114.67 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 21.2$ Гц, C-3 и C-5 в 4-FC₆H₄), 61.27 (CH), 56.18 (CH-N), 48.67 (CH₂), 27.82 (CH₃), 11.21 (CH₃ в Et); ^{13}C ЯМР (3R*,4R*)-**49d** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 204.07 (C=O), 179.85 (C=S), 136.28 (д, $^4J_{\text{C,F}} = 3.1$ Гц, C-1 в 4-FC₆H₄), 133.12 (C), 131.34 (2CH), 129.65 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 7.7$ Гц, C-2 и C-6 в 4-FC₆H₄), 129.10 (2CH), 127.65 (CH), 114.70 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 21.2$ Гц, C-3 и C-5 в 4-FC₆H₄), 59.80 (CH), 57.75 (CH-N), 48.69 (CH₂), 27.86 (CH₃), 11.14 (CH₃ в Et); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3312 (ср), 3287 (с) (ν NH), 3065 (сл), 3049 (сл), 3028 (сл) (ν CH_{аром}), 1700 (с) (ν C=O), 1625 (ср) (δ NH₂), 1509 (ос) (тиоамид-II), 1455 (сл) (ν CC_{аром}), 753 (с), 700 (ср) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₉H₂₂FN₃OS₂, %: C, 58.29; H, 5.66; N, 10.73; Найдено, %: C, 58.30; H, 5.76; N, 10.76; Сигнал C-4 в 4-FC₆H₄ в спектре ^{13}C ЯМР не наблюдали.

7-Метил-5-фенил-2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тион (50a)



К суспензии K₂CO₃ (0.086 г, 0.62 ммоль) в EtOH (1.5 мл) добавили AcOH (0.076 г, 1.2 ммоль) и кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 5 мин. К полученному раствору добавили **42a** в (0.143 г, 0.60 ммоль), EtOH (0.5 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную массу

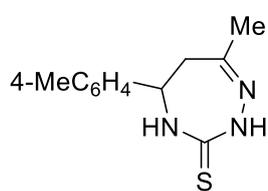
охладили, растворитель упарили при пониженном давлении, твердый остаток растёрли с водой, осадок отфильтровали, промыли водой и петролейным эфиром, после сушки получая **50a** (0.107 г, 74%*, смесь **50a** и **52a** в соотношении 98:2) с чистотой 74%. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH.

Т.пл. 198–199 °С (разл., MeOH); ^1H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 10.33 (1H, ушир.д, $^4J = 1.5$ Гц, N₍₂₎H), 8.69 (1H, неразр.д, N₍₄₎H), 7.34–7.40 (2H, м, ArH), 7.26–7.31 (1H, м, ArH), 7.20–7.24 (2H, м, ArH), 4.85 (1H, неразр.м, H-5), 2.94 (1H, д.д, $^2J = 14.1$, $^3J = 2.9$ Гц, H_A в CH₂), 2.82 (1H, д.д, $^2J = 14.1$, $^3J = 6.1$ Гц, H_B в CH₂), 1.53 (3H, с, CH₃); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 176.98 (C=S), 161.99 (C=N), 142.02 (C), 128.24 (2CH), 127.25 (CH), 125.77 (2CH), 58.75 (C-5), 39.80 (C-6), 24.82 (CH₃); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3146 (ушир, с), 3105 (ушир, с) (ν NH), 3027 (сл) (ν CH_{аром}), 1658 (ср) (ν

* Выходы и степень чистоты неочищенных соединений **50a-d** вычислены на основе данных ^1H ЯМР

C=N), 1601 (сл), 1584 (сл) (ν CС_{аром}), 1561 (с), 1544 (с) (тиоамид-II), 1183 (с) (δ_s NH), 764 (ср), 699 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₂H₁₃N₃S, %: С, 60.24; Н, 5.97; N, 19.16; Найдено, %: С, 60.28; Н, 5.83; N, 19.21.

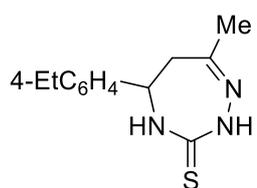
7-Метил-5-(4-метилфенил)-2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тион (50b)



Триазепинтион **50b** (0.423 г, 78%), представлявший из себя смесь **50b** и **52b** в соотношении 98:2, получали из **42b** (0.523 г, 2.08 ммоль), K₂CO₃ (0.289 г, 2.09 ммоль) и AcOH (0.250 г, 4.17 ммоль) в EtOH (7.0 мл) (кипячение, 7 ч) согласно методике, приведённой для соединения **50a**. Чистота неочищенного продукта составила 78%. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 198–198.5 °С (разл., MeOH); ¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 10.30 (1H, ушир.д, ⁴J = 2.1 Гц, N₍₂₎H), 8.66 (1H, ушир.д.неразр.д.д, N₍₄₎H), 7.15–7.20 (2H, м, ArH), 7.07–7.12 (2H, м, ArH), 4.79 (1H, неразр.м, H-5), 2.90 (1H, д.д, ²J = 14.1, ³J = 2.9 Гц, H_A в CH₂), 2.80 (1H, д.д.д, ²J = 14.1, ³J = 6.2, ⁴J = 1.1 Гц, H_B в CH₂), 2.29 (3H, с, CH₃ в 4-МеС₆Н₄), 1.54 (3H, с, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 176.90 (C=S), 161.90 (C=N), 139.07 (C), 136.34 (C), 128.77 (2CH), 125.68 (2CH), 58.48 (C-5), 39.84 (C-6), 24.92 (CH₃ в 4-МеС₆Н₄), 20.57 (CH₃); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3187 (ушир, ос) (ν NH), 1662 (ср) (ν C=N), 1578 (ср) (ν CС_{аром}), 1566 (с), 1552 (с) (тиоамид-II), 1511 (ср) (ν CС_{аром}), 1192 (с) (δ_s NH), 811 (ср) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₂H₁₅N₃S, %: С, 61.77; Н, 6.48; N, 18.01; Найдено, %: С, 61.76; Н, 6.51; N, 18.13.

7-Метил-5-(4-этилфенил)-2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тион (50c)



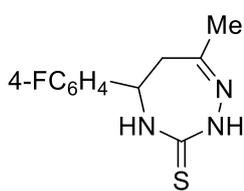
Триазепинтион **50c** (0.621 г, 78%), представлявший из себя смесь **50c** и **52c** в соотношении 99:1, получали из **42c** (0.705 г, 2.66 ммоль), K₂CO₃ (0.368 г, 2.66 ммоль) и AcOH (0.320 г, 4.32 ммоль) в EtOH (9.0 мл) (кипячение, 6 ч) согласно методике, приведённой для соединения **50a**, за исключением того,

что после упаривания растворителя остаток, представлявший собой белое масло, которое растирали с эфиром (10 мл), эфир упаривали, остаток растирали с водой, отфильтровали, промывали водой и петролейным эфиром. Чистота неочищенного продукта составила 78%. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeCN.

Т.пл. 154–155 °С (MeCN); ¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 10.30 (1H, ушир.д, ⁴J = 2.1 Гц, N₍₂₎H), 8.65 (1H, ушир.д.неразр.д.д, N₍₄₎H), 7.18–7.22 (2H, м, ArH), 7.10–7.15 (2H, м, ArH), 4.80 (1H, неразр.м, H-5), 2.90 (1H, д.д, ²J = 14.1, ³J = 2.9 Гц, H_A в CH₂), 2.81 (1H, д.д.д, ²J = 14.1, ³J = 6.3, ⁴J = 1.1 Гц, H_B в CH₂), 2.59 (2H, кв, ³J = 7.6 Гц, CH₂ в Et), 1.55 (3H, с, CH₃), 1.16 (3H, т, ³J = 7.6 Гц, CH₃ в Et); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 176.94 (C=S), 162.02 (C=N), 142.77 (C), 139.36 (C), 127.59 (2CH), 125.76 (2CH), 58.27 (C-5), 39.81 (C-6), 27.71 (CH₂ в Et), 24.85 (CH₃), 15.57 (CH₃ в Et); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3208 (ушир, с), 3162 (ушир, с), 3096 (пл) (ν NH), 1674 (ср), 1661 (ср) (ν C=N),

1610 (сл) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 1558 (с) (тиоамид-II), 1510 (сл) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 1183 (с) (δ_{s} NH), 820 (с) (δ $\text{C}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$, %: С, 63.12; Н, 6.93; N, 16.99; Найдено, %: С, 63.11; Н, 6.88; N, 17.12.

7-Метил-5-(4-фторфенил)-2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тион (50e)



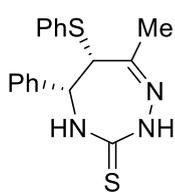
Триазепинтион **50e** (0.359 г, 60%), представлявший из себя смесь **50e** и **52e** в соотношении 91:9, получали из **42e** (0.432 г, 1.69 ммоль), K_2CO_3 (0.233 г, 1.69 ммоль) и AcOH (0.202 г, 3.36 ммоль) в EtOH (7.0 мл) (кипячение, 6 ч) согласно методике, приведённой для соединения **50a**. Чистота неочищенного

продукта составила 60%. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeCN .

Т.пл. 203.5–204 °С (разл., MeCN); ^1H ЯМР (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.36 (1H, ушир.д, $^4J = 2.0$ Гц, $\text{N}_{(2)}\text{H}$), 8.70 (1H, ушир.д.неразр.д.д, $\text{N}_{(2)}\text{H}$), 7.24–7.28 (2H, м, ArH), 7.18–7.23 (2H, м, ArH), 4.85 (1H, неразр.м, H-5), 2.92 (1H, д.д, $^2J = 14.2$, $^3J = 2.9$ Гц, H_A в CH_2), 2.82 (1H, д.д.д, $^2J = 14.1$, $^3J = 6.3$, $^4J = 1.2$ Гц, H_B в CH_2), 1.57 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 176.98 (C=S), 161.99 (C=N), 161.28 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 243.2$ Гц, C-4 в 4- FC_6H_4), 138.26 (д, $^4J_{\text{C,F}} = 2.9$ Гц, C-1 в 4- FC_6H_4), 127.81 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$ Гц, C-2 и C-6 в 4- FC_6H_4), 128.14 (CH), 115.04 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 21.5$ Гц, C-3 и C-5 в 4- FC_6H_4), 58.15 (C-5), 39.79 (C-6), 24.82 (CH_3); ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3176 (ушир, с) (ν NH), 3059 (сл) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 1672 (ср) (ν C=N), 1605 (ср) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 1561 (с) (тиоамид-II), 1510 (с) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 1223 (с) (ν C-F), 1195 (с) (δ_{s} NH), 837 (с) (δ $\text{C}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{S}$, %: С, 55.68; Н, 5.10; N, 17.71; Найдено, %: С, 55.72; Н, 5.13; N, 17.68.

(5R*,6S*)-7-Метил-5-фенил-4-(фенилтио)-2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тион

(51a)



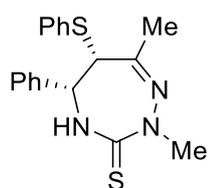
К перемешиваемому раствору AcOH (2.975 г, 49.54 ммоль) в DMSO (8.6 мл) добавили (4R*,5S*)-**48** (1.067 г, 3.09 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, после чего добавили воду (60 мл) и нейтрализовали путём порционного добавления насыщенного водного раствора

NaHCO_3 при перемешивании. Осадок отфильтровали, промыли водой и петролейным эфиром, после сушки получив неочищенный продукт (0.944 г, бежевый порошок). Полученный продукт (0.353 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (34.8 г) с использованием смеси петролейный эфир– CHCl_3 (от 6:1 до 1:1.75). Основную фракцию собирали и упаривали при пониженном давлении, после фильтрации и промывания петролейным эфиром, получая (5R*,6S*)-**51a** (0.156 г) с расчётным выходом 0.417 г (41%). Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH .

^1H ЯМР (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.66 (1H, д, $^4J = 2.0$ Гц, $\text{N}_{(2)}\text{H}$), 8.84 (1H, д.д, $^3J = 4.4$, $^4J = 2.0$ Гц, $\text{N}_{(4)}\text{H}$), 7.27–7.43 (10H, м, ArH в Ph и PhS), 4.99 (1H, д.д, $^3J = 4.4$, $^3J = 2.1$ Гц, H-5), 4.49 (1H,

неразр.д, Н-6), 1.62 (3H, с, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 176.69 (C=S), 159.19 (C=N), 138.15 (C), 133.50 (C), 130.96 (2CH), 129.41 (2CH), 128.10 (CH), 127.98 (2CH), 127.68 (CH), 127.45 (2CH), 61.60 (C-6), 55.34 (C-5), 22.85 (CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3245 (пл), 3168 (с) (ν NH), 1663 (ср) (ν C=N), 1559 (с) (тиоамид-II), 743 (ос), 699 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₇H₁₇N₃S₂, %: С, 62.35; Н, 5.23; N, 12.83; Найдено, %: С, 62.13; Н, 5.04; N, 12.83.

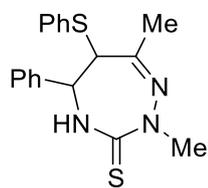
(5*R,6*S**)-2,7-Диметил-5-фенил-4-(фенилтио)-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (51b)**



К перемешиваемому раствору AcOH (1.876 г, 31.23 ммоль) в DMSO (5.6 мл) добавили (1*R**,2*S**)-**49a** (0.701 г, 1.95 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч, после чего добавили воду (10 мл) и нейтрализовали путём порционного добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ при перемешивании. Твердые комья растёрли шпателем, осадок отфильтровали, промыли водой и петролейным эфиром, перенесли в круглодонную колбу и перемешивали с водой (10 мл) в течение одной ночи, получая (5*R**,6*S**)-**51b** (0.482 г, 72%). Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH.

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.25 (1H, ушир.д.д, ³J = 2.6, ⁴J = 0.6 Гц, N(4)H), 7.40–7.44 (2H, м, ArH в PhS), 7.34–7.39 (2H, м, ArH в Ph), 7.30–7.34 (1H, м, ArH в Ph), 7.20–7.25 (3H, м, ArH в PhS), 7.06–7.10 (2H, м, ArH в Ph), 5.24 (1H, д.д, ³J = 3.3, ³J = 2.6 Гц, Н-5), 4.42 (1H, д.д, ³J = 3.5, ⁴J = 0.6 Гц, Н-6), 3.51 (3H, с, CH₃-N), 1.92 (3H, с, CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 179.33 (C=S), 167.35 (C=N), 139.27 (C), 134.17 (C), 130.94 (2CH), 129.15 (2CH), 127.91 (CH), 127.85 (2CH), 127.49 (CH), 127.46 (2CH), 64.92 (C-6), 54.67 (C-5), 44.54 (CH₃-N), 22.73 (CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3167 (ос) (ν NH), 1629 (сл) (ν C=N), 1533 (с) (тиоамид-II), 745 (ос), 715 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₈H₁₉N₃S₂, %: С, 63.31; Н, 5.61; N, 12.30; Найдено, %: С, 63.38; Н, 5.64; N, 12.37.

(5*R,6*S**)- и (5*R**,6*R**)-2,7-Диметил-5-фенил-4-(фенилтио)-2,4,5,6-тетрагидро-3*H*-1,2,4-триазепин-3-тион (51b)**

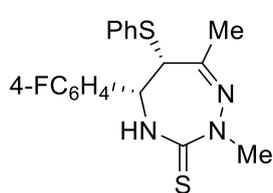


К перемешиваемому раствору AcOH (1.445 г, 24.07 ммоль) в DMSO (4.33 мл) добавили **49a** (0.538 г, 1.50 ммоль) [смесь (1*R**,2*S**)-и (1*R**,2*R**)-изомеров в соотношении 53:47]. Полученный раствор перемешивали при нагревании на масляной бане (60 °С) в течение 24 ч, охладили и добавили воду (10 мл), после чего нейтрализовали путём порционного добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ при перемешивании. Водный слой аккуратно слили, к остатку, представлявшему собой густое масло, добавили CHCl₃ (15 мл) и перенесли в делительную воронку. Экстракт промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1 × 15 мл), H₂O (2 × 15 мл), растворитель упарили при пониженном давлении, а остаток соупарили с эфиром (1 × 10 мл). Твердый остаток растёрли с водой, отфильтровали, промыли водой и петролейным эфиром, получив **51b** (0.311 г, 61%) в виде

смеси ($5R^*,6S^*$)-и ($5R^*,6R^*$)-изомеров в соотношении 57:43, соответственно. Аналитически чистый образец (0.228 г, соотношение изомеров не изменилось, прозрачное светло-желтое масло) был получен очисткой полученной смеси (0.234 г) колоночной хроматографией на силикагеле 60 (10.7 г) с использованием смеси петролейный эфир-*t*-BuOMe (от 55:1 до 2.5:1).

^1H ЯМР ($5R^*,6R^*$)-**51b** (600.13 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.82 (1H, неразр.д.д, N(4)H), 7.56 (2H, м, ArH в PhS), 7.27–7.43 (8H, м, ArH в Ph и PhS, сигналы перекрываются с сигналами протонов основного изомера), 4.89 (1H, д.д, $^3J = 5.5$, $^3J = 5.3$ Гц, H-5), 4.49 (1H, д.д, $^3J = 5.5$, $^4J = 0.8$ Гц, H-6), 3.56 (3H, с, CH₃-N), 1.54 (3H, с, CH₃); ^{13}C ЯМР ($5R^*,6R^*$)-**51b** (150.90 МГц, DMSO- d_6) δ : 179.27 (C=S), 160.18 (C=N), 140.14 (C), 132.75 (C), 132.31 (2CH), 129.36 (2CH), 128.37 (CH), 128.15 (CH), 127.79 (2CH), 126.32 (2CH), 63.37 (C-6), 54.45 (C-5), 46.81 (CH₃-N), 25.52 (CH₃).

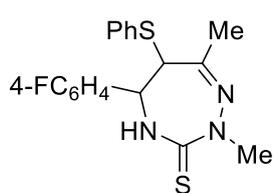
($5R^*,6S^*$)-2,7-Диметил-4-(фенилтио)-5-(4-фторфенил)-2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тион (51c)



Соединение ($5R^*,6S^*$)-**51c** (0.616 г, 87%) получали из ($1R^*,2S^*$)-**49b** (0.743 г, 1.97 ммоль) и AcOH (1.897 г, 31.60 ммоль) в DMSO (5.7 мл) (кТ, 72 ч) согласно методике, приведённой для соединения ($5R^*,6S^*$)-**51b**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH.

^1H ЯМР (600.13 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.25 (1H, ушир.д.д, $^3J = 2.3$, $^4J = 0.8$ Гц, N(4)H), 7.41–7.48 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄), 7.20–7.26 (3H, м, ArH в PhS), 7.15–7.20 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄), 7.07–7.12 (2H, м, ArH в PhS), 5.27 (1H, д.д, $^3J = 3.6$, $^3J = 2.6$ Гц, H-5), 4.37 (1H, д.д, $^3J = 3.7$, $^4J = 0.8$ Гц, H-6), 3.50 (3H, с, CH₃-N), 1.99 (3H, с, CH₃); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, DMSO- d_6) δ : 179.44 (C=S), 167.54 (C=N), 161.79 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 244.1$ Гц, C-4 в 4-FC₆H₄), 135.67 (д, $^4J_{\text{C,F}} = 2.9$ Гц, C-1 в 4-FC₆H₄), 134.16 (C), 130.94 (2CH), 129.47 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$ Гц, C-2 и C-6 в 4-FC₆H₄), 129.13 (2CH), 127.51 (CH), 114.59 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 21.5$ Гц, C-3 и C-5 в 4-FC₆H₄), 64.22 (C-6), 54.92 (C-5), 44.39 (CH₃-N), 22.77 (CH₃); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3187 (ср) (ν NH), 3073 (сл), 3050 (сл) (ν CH_{аром}), 1636 (сл) (ν C=N), 1503 (ос) (тиоамид-II), 746 (ос), 730 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₈H₁₈FN₃S₂ %: C, 60.14; H, 5.05; N, 11.69; Найдено, %: C, 60.08; H, 5.12; N, 11.64.

($5R^*,6S^*$)- и ($5R^*,6R^*$)-2,7-Диметил-4-(фенилтио)-5-(4-фторфенил)-2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тион (51c)



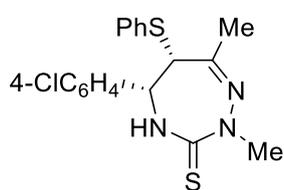
Соединение **51c** (0.973 г, 80%) [смесь ($5R^*,6S^*$)- и ($5R^*,6R^*$)-изомеров в соотношении 63:37] получали из **49b** (1.272 г, 3.37 ммоль) [смесь ($1R^*,2S^*$)- и ($1R^*,2R^*$)-изомеров в соотношении 52:48] и AcOH (3.250 г, 54.13 ммоль) в DMSO (10.2 мл) (60 °С, 24 ч) согласно методике, приведённой для ($5R^*,6S^*$)- и ($5R^*,6R^*$)-**51b**.

Аналитически чистый образец (0.452 г, соотношение изомеров не изменилось, прозрачное светло-желтое масло) получали очисткой полученной смеси (0.585 г)

колоночной хроматографией на силикагеле 60 (18.2 г) с использованием смеси петролейный эфир-*t*-BuOMe (от 60:1 до 2:1).

^1H ЯМР ($5R^*,6R^*$)-**51c** (600.13 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.82 (1H, ушир.д.д, $^3J = 5.3$, $^4J = 0.8$ Гц, N(4)H), 7.50–7.55 (2H, м, ArH в PhS), 7.37–7.41 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄), 7.31–7.37 (3H, м, ArH в PhS), 7.14–7.25 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного изомера), 4.90 (1H, д.д, $^3J = 5.8$, $^3J = 5.3$ Гц, H-5), 4.50 (1H, д.д, $^3J = 5.7$, $^4J = 0.8$ Гц, H-6), 3.55 (3H, с, CH₃-N), 1.60 (3H, с, CH₃); ^{13}C ЯМР ($5R^*,6R^*$)-**51c** (150.90 МГц, DMSO- d_6) δ : 179.50 (C=S), 160.27 (C=N), 161.54 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 244.3$ Гц, C-4 в 4-FC₆H₄), 136.33 (д, $^4J_{\text{C,F}} = 3.0$ Гц, C-1 в 4-FC₆H₄), 132.65 (C), 132.27 (2CH), 129.33 (2CH), 128.53 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$ Гц, C-2 и C-6 в 4-FC₆H₄), 128.14 (CH), 115.16 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 21.5$ Гц, C-3 и C-5 в 4-FC₆H₄), 62.80 (C-6), 54.21 (C-5), 46.65 (CH₃-N), 25.38 (CH₃).

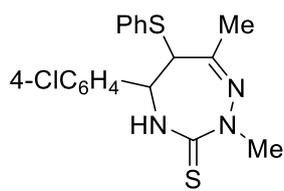
($5R^*,6S^*$)-2,7-Диметил-4-(фенилтио)-5-(4-хлорфенил)-2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тион (**51d**)



Соединение ($5R^*,6S^*$)-**51d** (0.422 г, 85%) получали из ($1R^*,2S^*$)-**49c** (0.518 г, 1.31 ммоль) и AcOH (1.263 г, 21.02 ммоль) в DMSO (3.8 мл) (кт, 72 ч) согласно методике, приведённой для соединения ($5R^*,6S^*$)-**51b** за исключением стадии обработки водой после фильтрации. Аналитически чистый (белый порошок) образец получали кристаллизацией из MeCN.

^1H ЯМР (600.13 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.24 (1H, ушир.д.д, $^3J = 2.7$, $^4J = 0.7$ Гц, N(4)H), 7.38–7.43 (4H, м, ArH в 4-ClC₆H₄), 7.20–7.25 (3H, м, ArH в PhS), 7.07–7.13 (2H, м, ArH в PhS), 5.27 (1H, д.д, $^3J = 3.8$, $^3J = 2.7$ Гц, H-5), 4.39 (1H, д.д, $^3J = 3.8$, $^4J = 0.8$ Гц, H-6), 3.50 (3H, с, CH₃-N), 1.99 (3H, с, CH₃); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, DMSO- d_6) δ : 179.47 (C=S), 167.64 (C=N), 138.51 (C), 134.05 (C), 132.54 (C), 131.00 (2CH), 129.29 (2CH), 129.12 (2CH), 127.76 (2CH), 127.54 (CH), 64.30 (C-6), 54.66 (C-5), 44.34 (CH₃-N), 22.78 (CH₃); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3169 (ушир, с) (ν NH), 1636 (сл) (ν C=N), 1529 (ос) (тиоамид-II), 748 (ос), 729 (ср) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₈H₁₈ClN₃S₂ %: C, 57.51; H, 4.83; N, 11.18; Найдено, %: C, 57.49; H, 4.63; N, 11.21.

($5R^*,6S^*$)- и ($5R^*,6R^*$)-2,7-Диметил-4-(фенилтио)-5-(4-хлорфенил)-2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тион (**51d**)

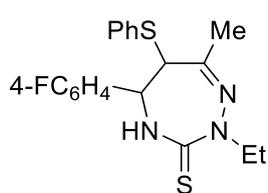


Соединение **51d** (0.785 г, 79%) [смесь ($5R^*,6S^*$)- и ($5R^*,6R^*$)-изомеров в соотношении 64:36] получали из **49c** (1.036 г, 2.63 ммоль) [смесь ($1R^*,2S^*$)- и ($1R^*,2R^*$)-изомеров в соотношении 52:48] и AcOH (2.512 г, 41.83 ммоль) в DMSO (8.3 мл) (60 °C, 24 ч) согласно методике,

приведённой для ($5R^*,6S^*$)- и ($5R^*,6R^*$)-**51b**. Аналитически чистый образец [смесь ($5R^*,6S^*$)- и ($5R^*,6R^*$)-**51d** в соотношении 93:7] был получен кристаллизацией из MeCN.

^1H ЯМР ($5R^*,6R^*$)-**51d** (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.84 (1H, неразр.д.д, $\text{N}_{(4)}\text{H}$), 7.52–7.55 (2H, м, ArH в 4- ClC_6H_4), 7.33–7.46 (5H, м, ArH в PhS, сигналы перекрываются с сигналами протонов основного изомера), 7.30–7.33 (2H, м, ArH в 4- ClC_6H_4), 4.89 (1H, неразр.м, H-5), 4.52 (1H, $^3J = 5.6$, $^3J = 0.8$ Гц, H-6), 3.55 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-N}$), 1.60 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР ($5R^*,6R^*$)-**51d** (150.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 139.06 (C), 132.60 (C), 132.44 (C), 132.30 (2CH), 129.35 (2CH), 128.36 (2CH), 128.34 (2CH), 128.17 (CH), 62.77 (C-6), 54.00 (C-5), 46.73 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 25.45 (CH_3); Сигналы C=S и C=N в спектре ^{13}C ЯМР ($5R^*,6R^*$)-**51d** не наблюдали.

7-Метил-4-(фенилтио)-5-(4-фторфенил)-2-этил-2,4,5,6-тетрагидро-3H-1,2,4-триазепин-3-тион (**51e**)



Неочищенная смесь (0.644 г, 65%*) триазепинтиона **51e** [смесь ($5R^*,6S^*$)- и ($5R^*,6R^*$)-изомеров в соотношении 90:10] и тиосемикарбазида **49d** в соотношении 85:15, соответственно, была получена из **49d** (0.879 г, 2.24 ммоль) [смесь ($1R^*,2S^*$)- и ($1R^*,2R^*$)-изомеров в соотношении 95:5] и

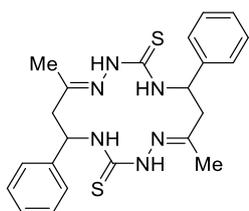
AcOH (2.202 г, 36.67 ммоль) в DMSO (7.0 мл) (кт, 72 ч) согласно методике, приведённой для ($5R^*,6S^*$)-**51b** за исключением стадии обработки водой после фильтрации. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (38.4 г) с использованием смеси петролейный эфир– CHCl_3 (от 4:1 до 1:10, затем CHCl_3). Полученные фракции концентрировали при пониженном давлении, получая **51e** в виде основной фракции (белый порошок, 0.385 г, 46%) [смесь ($5R^*,6S^*$)-**51e**:($5R^*,6R^*$)-**51e** в соотношении 91:9], минорную фракцию (прозрачное масло, 0.131 г, смесь ($5R^*,6S^*$)-**51e** : ($5R^*,6R^*$)-**51e** в соотношении 91:9) и семикарбазидов ($5R^*,6S^*$)-**49d** : ($5R^*,6R^*$)-**49d** (31:69) в соотношении 60:40. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH.

^1H ЯМР ($5R^*,6S^*$)-**51e** (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.11 (1H, д.д, $^3J = 2.8$, $^4J = 0.8$ Гц, $\text{N}_{(4)}\text{H}$), 7.41–7.46 (2H, м, ArH в 4- FC_6H_4), 7.21–7.26 (3H, м, ArH в PhS), 7.15–7.21 (2H, м, ArH в 4- FC_6H_4), 7.08–7.13 (2H, м, ArH в PhS), 5.25 (1H, д.д, $^3J = 3.6$, $^3J = 2.9$ Гц, H-5), 4.42 (1H, д.д, $^3J = 3.6$, $^4J = 0.8$ Гц, H-6), 4.24–4.16 (1H, м, $\text{CH}_2\text{-N}$, сигналы частично перекрываются с сигналами минорного изомера), 3.99–3.91 (1H, м, $\text{CH}_2\text{-N}$), 1.97 (3H, с, CH_3), 1.27 (3H, д.д, $^3J = 7.0$, $^3J = 7.0$ Гц, CH_3 в Et); ^{13}C ЯМР ($5R^*,6S^*$)-**51e** (150.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 178.37 (C=S), 167.89 (C=N), 161.82 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 244.3$ Гц, C-4 в 4- FC_6H_4), 134.16 (д, $^4J_{\text{C,F}} = 3.0$ Гц, C-1 в 4- FC_6H_4), 130.67 (2CH в PhS), 129.45 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$ Гц, C-2 и C-6 в 4- FC_6H_4), 129.15 (2CH в PhS), 127.43 (2CH), 114.62 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 21.5$ Гц, C-3 и C-5 в 4- FC_6H_4), 64.74 (C-6), 54.43 (C-5), 50.68 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 22.94 (CH_3), 12.21 (CH_3 в Et); ^1H ЯМР ($5R^*,6R^*$)-**51e** (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.80 (1H, ушир.д, $^3J = 5.7$ Гц, $\text{N}_{(4)}\text{H}$), 7.55–7.52 (2H, м, ArH в PhS), 7.41–7.28 (7H, м, ArH в 4- FC_6H_4 и PhS), 4.87 (1H, д.д, $^3J = 6.0$, $^3J = 5.3$ Гц, H-5), 4.53

* Согласно данным ^1H ЯМР

(1H, д.д, $^3J = 5.3$, $^4J = 0.9$ Гц, H-6), 4.17–4.11 (2H, м, CH₂-N, сигналы частично перекрываются с сигналами основного изомера), 1.62 (3H, с, CH₃), 1.15 (3H, д.д, $^3J = 7.0$, $^3J = 7.0$ Гц, CH₃ в Et); Описание ¹³C ЯМР-спектра соединения (5*R**,6*R**)-**51e** не приводится ввиду отсутствия большинства сигналов; ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3188 (ушир, с) (ν NH), 1638 (сл) (ν C=N), 1505 (ос) (тиоамид-II), 747 (ос) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₉H₂₀FN₃S₂ %: С, 61.10; Н, 5.40; N, 11.25; Найдено, %: С, 61.07; Н, 5.43; N, 11.27.

7,14-Диметил-5,12-дифенил-1,2,4,8,9,11-гексаазациклотетрадека-7,14-диен-3,10-дитион (52a)



К кипящему раствору гидразона **44a** (14.624 г, 58.18 ммоль) в MeCN (315 мл) при перемешивании добавили предварительно нагретый до кипения раствор TsOH·H₂O (12.231 г, 64.30 ммоль) в MeCN (70 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 2 ч с обратным холодильником. Реакционную массу

охладили, растворитель упарили при пониженном давлении, твердый остаток растёрли с насыщенным водным раствором NaHCO₃, отфильтровали, промыли ледяной водой и петролейным эфиром, после сушки получив **52a** (11.193 г, 88%) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (73:27).

Полученную смесь *цис*- и *транс*-**52a** (3.496 г) в DMF (122 мл) перемешивали в течение 10 мин при нагревании на водяной бане (60 °C). Осадок отфильтровали на складчатом фильтре (синяя лента), растворитель упарили при пониженном давлении, твердый остаток перемешивали с водой (120 мл) в течение 16 ч, после фильтрации и сушки получая *цис*-**52a** (2.184 г) в виде белого порошка. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией *цис*-**52a** (0.219 г) из смеси DMF–H₂O (5.0 мл + 1.7 мл).

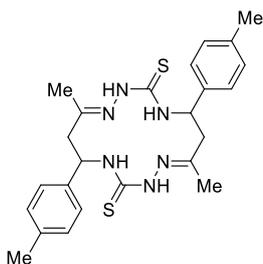
Т.пл. 263.5 °C (разлож., DMF–H₂O, 3:1 v/v); ¹H ЯМР *цис*-**52a** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 10.42 (2H, ушир.с, два NH-N), 8.82 (2H, д, $^3J = 8.1$ Гц, два NH-C), 7.41–7.44 (4H, м, два ArH), 7.35–7.39 (4H, м, два ArH), 7.25–7.28 (2H, м, два ArH), 5.63 (2H, д.д.д, $^3J = 10.5$, $^3J = 8.1$, $^3J = 3.8$ Гц, два CH-N), 2.88 (2H, д.д, $^2J = 13.4$, $^3J = 10.5$ Гц, H_A в двух CH₂), 2.82 (2H, д.д, $^2J = 13.4$, $^3J = 3.8$ Гц, H_B в двух CH₂), 1.96 (6H, с, два CH₃); ¹³C ЯМР *цис*-**52a** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 177.38 (2C=S), 152.11 (2C=N), 142.47 (2C), 128.13 (4CH), 126.77 (2CH), 126.21 (4CH), 54.65 (2CH-N), 43.72 (2CH₂), 17.17 (2CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3312 (с), 3272 (с), 3178 (ушир, с) (ν NH), 3055 (ср), 3027 (ср) (ν CH_{аром}), 1630 (ср) (ν C=N), 1601 (ср), 1586 (сл) (ν CС_{аром}), 1541 (ос) (тиоамид-II), 1512 (ср) (ν CС_{аром}), 1492 (ос) (тиоамид-II), 756 (с), 697 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₂₂H₂₆N₆S₂, %: С, 60.24; Н, 5.97; N, 19.16; Найдено, %: С 60.22, Н 5.93, N 19.17.

Таблица 1. Кристаллографические данные *цис-52a*·DMF

Параметр	Значение
Брутто-формула	C ₂₈ H ₄₀ N ₈ O ₂ S ₂
Молекулярная масса	584.80
Дифрактометр	Bruker KAPPA APEX II area-detector
Сингония	Триклинная
Пространственная группа	P $\bar{1}$
a, Å	9.5074(5)
b, Å	10.8619(6)
c, Å	15.2318(8)
α , °	75.851(2)
β , °	75.923(2)
γ , °	85.832(2)
V, Å ³	1479.30(14)
Z	2
T, K	100(2)
Плотность	1.313
F(000)	624
Цвет кристаллов	Бесцветный
μ , мм ⁻¹	0.221
Собрано отражений	26443
Независимые отражения	8615
Отражения с (I>2 σ (I))	6520
Количество параметров	336
wR ₂ (по всем отражениям)	0.0975
R ₁ (I> σ (I))	0.0430
GOF	1.053

¹H ЯМР *транс-52a* (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 10.49 (2H, ушир.с, два NH-N), 9.19 (2H, д, ³J = 8.8 Гц, два NHC), 7.34–7.38 (4H, м, два ArH, сигналы частично перекрываются с сигналами ароматических протонов основного изомера), 7.24–7.28 (6H, м, два ArH, сигналы частично перекрываются с сигналами ароматических протонов основного изомера), 5.75 (2H, д.д.д, ³J = 8.8, ³J = 4.4, ³J = 4.2 Гц, два CHN), 2.86–2.92 (4H, м, два CH₂, сигналы частично перекрываются с сигналами аналогичных протонов основного изомера), 1.65 (6H, с, два CH₃); ¹³C ЯМР *транс-52a* (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 176.96 (2C=S), 153.49 (2C=N), 140.70 (2C), 127.87 (4CH), 126.42 (2CH), 125.52 (4CH), 54.18 (2CH-N), 41.88 (2CH₂), 19.50 (2CH₃).

7,14-Диметил-5,12-ди(4-метилфенил)-1,2,4,8,9,11-гексаазациклотетрадека-7,14-диен-3,10-дитион (**52b**)

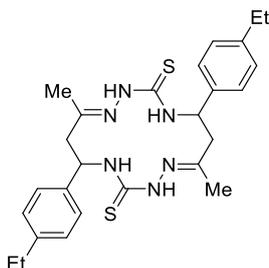


Соединение **52b** в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (76:24) (11.906 г, 94%) получали из гидразона **44b** (14.318 г, 53.95 ммоль), TsOH·H₂O (11.310 г, 59.45 ммоль) в 355 мл MeCN (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для соединения **52a**. *Цис*-изомер (2.834 г) получали из смеси *цис*- и *транс*-изомеров (4.013 г) с использованием DMF (140 мл) согласно методике, описанной для соединения **52a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией *цис*-**52b** (0.260 г) из смеси DMF–H₂O (9.0 мл + 2.2 мл).

Т.пл. 266.5 °С (разлож., DMF–H₂O, 4:1 *v/v*); ¹H ЯМР *цис*-**52b** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 10.37 (2H, ушир.с, два NH-N), 8.81 (2H, д, ³*J* = 8.1 Гц, два NH-C), 7.28–7.31 (4H, м, два ArH), 7.15–7.18 (4H, м, два ArH), 5.58 (2H, д.д.д, ³*J* = 10.3, ³*J* = 8.1, ³*J* = 3.7 Гц, два CH-N), 2.86 (2H, д.д, ²*J* = 13.6, ³*J* = 10.3 Гц, H_A в двух CH₂), 2.78 (2H, д.д, ²*J* = 13.6, ³*J* = 3.7 Гц, H_B в двух CH₂), 2.30 (6H, с, CH₃ в двух CH₃C₆H₄), 1.94 (6H, с, два CH₃C=N); ¹³C ЯМР *цис*-**52b** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 177.28 (2C=S), 152.16 (2C=N), 139.42 (2C), 135.79 (2C), 128.65 (4CH), 126.09 (4CH), 54.41 (2CH-N), 43.69 (2CH₂), 20.57 (CH₃ в двух 4-CH₃C₆H₄), 17.30 (CH₃ в двух CH₃C=N); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3312 (с), 3272 (с), 3178 (ушир, с) (ν NH), 3055 (ср), 3027 (ср) (ν CH_{аром}), 1630 (ср) (ν C=N), 1601 (ср), 1586 (сл) (ν C_{аром}), 1541 (ос) (тиоамид-II), 1512 (ср) (ν C_{аром}), 1492 (ос) (тиоамид-II), 756 (с), 697 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₂₄H₃₀N₆S₂·0.2H₂O, %: С, 61.30; Н, 6.52; N, 17.87; Найдено, %: С, 61.34; Н, 6.91; N, 17.93; HRMS (ESI-TOF): Вычислено для C₂₄H₃₁N₆S₂ [M+H]⁺, *m/z*: 467.2046; Найдено, *m/z*: 467.2035. Вычислено для C₂₄H₃₀N₆NaS₂ [M+Na]⁺, *m/z*: 489.1866; Найдено, *m/z*: 489.1857. Вычислено для C₂₄H₃₀KN₆S₂ [M+K]⁺, *m/z*: 505.1605; Найдено, *m/z*: 505.1593.

¹H ЯМР *транс*-**52b** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 10.45 (2H, ушир.с, два NH-N), 9.15 (2H, д, ³*J* = 8.8 Гц, два NH), 7.12–7.17 (8H, м, два ArH), 5.70 (2H, д.д.д, ³*J* = 8.8, ³*J* = 4.4, ³*J* = 4.2 Гц, два CH-N), 2.87 (2H, д.д, ²*J* = 14.8, ³*J* = 4.2 Гц, H_A в двух CH₂), 2.86 (2H, д.д, ²*J* = 14.8, ³*J* = 4.4 Гц, H_B в двух CH₂), 2.28 (6H, с, CH₃ в двух CH₃C₆H₄), 1.66 (6H, с, два CH₃C=N); ¹³C ЯМР *транс*-**52b** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 176.78 (2C=S), 154.12 (2C=N), 137.96 (2C), 135.87 (2C), 128.86 (4CH), 125.73 (4CH), 54.02 (2CH-N), 42.18 (2CH₂), 20.56 (CH₃ в двух 4-CH₃C₆H₄), 20.23 (CH₃ в двух CH₃C=N).

7,14-Диметил-5,12-ди(4-этилфенил)-1,2,4,8,9,11-гексаазациклотетрадека-7,14-диен-3,10-дитион (**52c**)



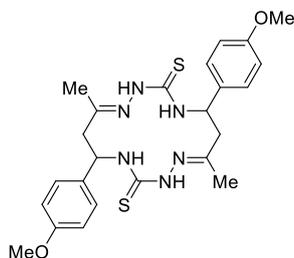
Соединение **52c** (0.605 г, 94 %) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (72:28) получали из гидразона **44c** (0.727 г, 2.60 ммоль), TsOH·H₂O (0.548 г, 2.88 ммоль) в 17 мл MeCN (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для соединения **52a**. Соединение **52c** (0.379 г) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (94:6) получали из смеси *цис*- и *транс*-изомеров (0.600 г) с

использованием DMF (41 мл) согласно методике, описанной для соединения **52a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (95:5) получали кристаллизацией смеси *цис*- и *транс*-**52c** (94:6) (0.174 г) из смеси DMF–H₂O (6.2 мл + 1.5 мл).

Т.пл. 277 °С (разлож., DMF–H₂O, 4:1 v/v); ¹H ЯМР *цис*-**52c** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 10.38 (2H, ушир.с, два NH-N), 8.80 (2H, д, ³J = 8.2 Гц, два NH-C), 7.30–7.33 (4H, м, два ArH), 7.18–7.21 (4H, м, два ArH), 5.59 (2H, д.д.д, ³J = 10.4, ³J = 8.2, ³J = 3.8 Гц, два CH-N), 2.86 (2H, д.д, ²J = 13.5, ³J = 10.4 Гц, H_A в двух CH₂), 2.79 (2H, д.д, ²J = 13.5, ³J = 3.8 Гц, H_B в двух CH₂), 2.60 (4H, кв, ³J = 7.6 Гц, CH₂ в двух C₂H₅), 1.95 (6H, с, два CH₃C=N), 1.18 (6H, т, ³J = 7.6 Гц, CH₃ в двух C₂H₅); ¹³C ЯМР *цис*-**52c** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 177.28 (2C=S), 152.15 (2C=N), 142.20 (2C), 139.72 (2C), 127.47 (4CH), 126.19 (4CH), 54.43 (2CH-N), 43.73 (CH₂ в двух CH₂C=N), 27.73 (CH₂ в двух Et), 17.22 (CH₃ в двух CH₃C=N), 15.59 (CH₃ в двух Et); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3323 (с), 3178 (ушир, с) (ν NH), 3052 (сл), 3033 (сл), 3017 (ср) (ν CH_{аром}), 1631 (ср) (ν C=N), 1613 (сл) (ν CС_{аром}), 1538 (ос) (тиоамид-II), 1510 (ср) (ν CС_{аром}), 1494 (с) (тиоамид-II), 828 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₂₆H₃₄N₆S₂·0.5H₂O, %: С, 61.99; Н, 7.00; N, 16.68; Найдено, %: С, 61.93; Н, 7.06; N, 16.59; HRMS (ESI-TOF): Вычислено для C₂₆H₃₅N₆S₂ [M+H]⁺, *m/z*: 495.2359; Найдено, *m/z*: 495.2345. Вычислено для C₂₆H₃₄N₆NaS₂ [M+Na]⁺, *m/z*: 517.2179; Найдено, *m/z*: 517.2168. Вычислено для C₂₆H₃₄KN₆S₂ [M+K]⁺, *m/z*: 533.1918; Найдено, *m/z*: 533.1900.

¹H ЯМР *транс*-**52c** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 10.46 (2H, ушир.с, два NH-N), 9.17 (2H, д, ³J = 8.8 Гц, два NH), 7.15–7.20 (8H, м, два ArH), 5.72 (2H, д.д.д, ³J = 8.8, ³J = 4.3, ³J = 4.2 Гц, два CH-N), 2.88 (2H, д.д, ²J = 14.8, ³J = 4.3 Гц, H_A в двух CH₂), 2.87 (2H, д.д, ²J = 14.8, ³J = 4.2 Гц, H_B в двух CH₂), 2.58 (4H, кв, ³J = 7.6 Гц, CH₂ в двух C₂H₅), 1.66 (6H, с, два CH₃C=N), 1.17 (6H, т, ³J = 7.6 Гц, CH₃ в двух C₂H₅); ¹³C ЯМР *транс*-**52b** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 176.76 (2C=S), 154.22 (2C=N), 142.26 (2C), 138.23 (2C), 127.67 (4CH), 125.79 (4CH), 54.01 (2CH-N), 42.08 (CH₂ в двух CH₂C=N), 27.68 (CH₂ в двух Et), 20.21 (CH₃ в двух CH₃C=N), 15.51 (CH₃ в двух Et).

7,14-Диметил-5,12-ди(4-метоксифенил)-1,2,4,8,9,11-гексаазациклотетрадека-7,14-диен-3,10-дитион (**52d**)



Соединение **52d** (0.583 г, 85 %) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (72:28) получали из гидразона **44d** (0.771 г, 2.74 ммоль), TsOH·H₂O (0.574 г, 3.01 ммоль) в 18 мл MeCN (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для соединения **52a**, за исключением того, что после фильтрации осуществляется дополнительная промывка MeCN (1 × 4 мл).

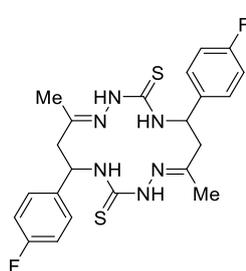
Соединение **52d** (0.178 г) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (86:14) получали из смеси *цис*- и *транс*-изомеров (0.281 г) с использованием DMF (25 мл) согласно методике, описанной для соединения **52a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) в виде смеси *цис*- и *транс*-

изомеров (95:5) получали кристаллизацией смеси *цис*- и *транс*-**52d** (86:14) (0.181 г) из смеси DMF–H₂O (6.0 мл + 0.85 мл).

Т.пл. 263.5 °С (разлож., DMF–H₂O, 6:1 v/v); ¹H ЯМР *цис*-**52a** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 10.36 (2H, ушир.с, два NH-N), 8.76 (2H, д, ³J = 8.1 Гц, два NH-C), 7.32–7.35 (4H, м, два ArH), 6.91–6.94 (4H, м, два ArH), 5.57 (2H, д.д.д, ³J = 10.6, ³J = 8.1, ³J = 3.7 Гц, два CH-N), 3.75 (6H, с, два OCH₃), 2.85 (2H, д.д, ²J = 13.4, ³J = 10.6 Гц, H_A в двух CH₂), 2.77 (2H, д.д, ²J = 13.4, ³J = 3.7 Гц, H_B в двух CH₂), 1.95 (6H, с, два CH₃C=N); ¹³C ЯМР *цис*-**52a** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 177.23 (2C=S), 158.11 (2C), 152.08 (2C=N), 134.43 (2C), 127.37 (4CH), 113.51 (4CH), 55.03 (2CH₃O), 54.07 (2CH-N), 43.77 (2CH₂), 17.15 (CH₃ в двух CH₃C=N); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3335 (с), 3319 (с), 3297 (с), 3282 (ср), 3234 (ср), 3161 (ушир, с) (ν NH), 3071 (сл), 3050 (сл), 3037 (сл), 3010 (сл) (ν CH_{аром}), 1633 (сл) (ν C=N), 1610 (с), 1585 (сл) (ν CС_{аром}), 1541 (с) (тиоамид-II), 1513 (с) (ν CС_{аром}), 1487 (с) (тиоамид-II), 830 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₂₄H₃₀N₆O₂S₂·0.25H₂O, %: С, 57.29; Н, 6.11; N, 16.70; Найдено, %: С, 57.24, Н, 6.02; N, 16.61; HRMS (ESI-TOF): Вычислено для C₂₄H₃₁N₆O₂S₂ [M+H]⁺, *m/z*: 499.1944; Найдено, *m/z*: 499.1936. Вычислено для C₂₄H₃₀N₆O₂NaS₂ [M+Na]⁺, *m/z*: 521.1764; Найдено, *m/z*: 521.1747. Вычислено для C₂₄H₃₀KO₂N₆S₂ [M+K]⁺, *m/z*: 537.1503; Найдено, *m/z*: 537.1492.

¹H ЯМР *транс*-**52d** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 10.45 (2H, ушир.с, два NH-N), 9.16 (2H, д, ³J = 8.9 Гц, два NH), 7.16–7.19 (4H, м, два ArH), 6.89–6.93 (4H, м, два ArH), 5.70 (2H, д.д.д, ³J = 8.9, ³J = 4.3, ³J = 4.2 Гц, два CH-N), 3.74 (6H, с, два OCH₃), 2.86 (2H, д.д, ²J = 14.8, ³J = 4.3 Гц, H_A в двух CH₂), 2.84 (2H, д.д, ²J = 14.8, ³J = 4.2 Гц, H_B в двух CH₂), 1.67 (6H, с, два CH₃C=N); ¹³C ЯМР *транс*-**52d** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 176.71 (2C=S), 158.09 (2C), 154.20 (2C=N), 132.85 (2C), 126.94 (4CH), 113.70 (4CH), 54.99 (2CH₃O), 53.70 (2CH-N), 42.24 (2CH₂), 20.24 (CH₃ в двух CH₃C=N).

7,14-Диметил-5,12-ди(4-фторфенил)-1,2,4,8,9,11-гексаазациклотетрадека-7,14-диен-3,10-дитион (**52e**)



Соединение **52e** (0.835 г, 92%) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (75:25) получали из гидразона **44e** (1.033 г, 3.83 ммоль), TsOH·H₂O (0.805 г, 4.23 ммоль) в 25 мл MeCN (кипячение, 2 ч) согласно методике, описанной для соединения **52a**. Соединение **52d** (0.328 г) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (95:5) получали из смеси *цис*- и *транс*-изомеров (0.457 г) с использованием DMF (50 мл) согласно методике, описанной для соединения **52a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (98:2) получали кристаллизацией смеси *цис*- и *транс*-**52d** (95:5) (0.210 г) из смеси DMF–H₂O (5.1 мл + 1.0 мл).

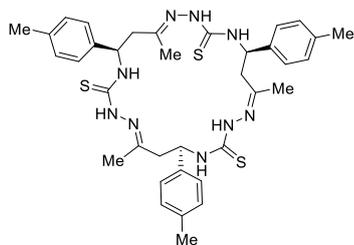
Т.пл. 287.0 °С (разлож., DMF–H₂O, 5:1 v/v); ¹H ЯМР *цис*-**52e** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 10.46 (2H, ушир.с, два NH-N), 8.75 (2H, д, ³J = 8.0 Гц, два NH-C), 7.44–7.49 (4H, м, два ArH), 7.18–7.23 (4H, м, два ArH), 5.61 (2H, д.д.д, ³J = 10.9, ³J = 8.0, ³J = 3.8 Гц, два CH-N), 2.85 (2H, д.д, ²J = 13.2, ³J =

10.9 Гц, H_A в двух CH₂), 2.79 (2H, д.д, ²J = 13.2, ³J = 3.8 Гц, H_B в двух CH₂), 1.97 (6H, с, два CH₃C=N); ¹³C ЯМР *цис-52e* (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 177.39 (2C=S), 161.08 (д, ¹J_{C,F} = 242.5 Гц, C-4 в двух 4-FC₆H₄), 151.96 (2C=N), 138.71 (д, ⁴J_{C,F} = 3.0 Гц, C-1 в двух 4-FC₆H₄), 128.18 (д, ³J_{C,F} = 8.0 Гц, C-2 и C-6 в двух 4-FC₆H₄), 114.86 (д, ²J_{C,F} = 21.3 Гц, C-3 и C-5 в двух 4-FC₆H₄), 54.09 (2CH-N), 43.78 (2CH₂), 17.01 (2CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3313 (с), 3274 (с), 3176 (ушир, с) (ν NH), 3056 (ср), 3016 (сл) (ν CH_{аром}), 1631 (ср) (ν C=N), 1604 (с) (ν CС_{аром}), 1542 (с) (тиоамид-II), 1510 (с) (ν CС_{аром}), 1492 (с) (тиоамид-II), 823 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₂₂H₂₄F₂N₆S₂·0.5H₂O, %: С, 54.64; Н, 5.21; N, 17.38; Найдено, %: С, 54.51; Н, 5.05; N, 17.26; HRMS (ESI-TOF): Вычислено для C₂₂F₂H₂₅N₆O₂S₂ [M+H]⁺, *m/z*: 475.1545; Найдено, *m/z*: 475.1536. Вычислено для C₂₂F₂H₂₄N₆O₂NaS₂ [M+Na]⁺, *m/z*: 497.1364; Найдено, *m/z*: 497.1348. Вычислено для C₂₂F₂H₂₄KO₂N₆S₂ [M+K]⁺, *m/z*: 513.1104; Найдено, *m/z*: 513.1092.

¹H ЯМР *транс-52e* (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 10.50 (2H, ушир.с, два NH-N), 9.17 (2H, д, ³J = 8.4 Гц, два NH-C), 7.28–7.32 (4H, м, два ArH), 7.15–7.20 (4H, м, два ArH), 5.69 (2H, д.д.д, ³J = 8.4, ³J = 4.5, ³J = 4.4 Гц, два CH-N), 2.88 (2H, д.д, ²J = 14.8, ³J = 4.5 Гц, H_A в двух CH₂), 2.87 (2H, д.д, ²J = 14.8, ³J = 4.4 Гц, H_B в двух CH₂), 1.69 (6H, с, два CH₃C=N); ¹³C ЯМР *транс-52e* (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 176.98 (2C=S), 161.03 (д, ¹J_{C,F} = 242.7 Гц, C-4 в двух 4-FC₆H₄), 154.09 (2C=N), 137.34 (д, ⁴J_{C,F} = 2.9 Гц, C-1 в двух 4-FC₆H₄), 127.83 (д, ³J_{C,F} = 8.1 Гц, C-2 и C-6 в двух 4-FC₆H₄), 115.02 (д, ²J_{C,F} = 21.3 Гц, C-3 и C-5 в двух 4-FC₆H₄), 53.82 (2CH-N), 42.25 (2CH₂), 20.13 (2CH₃).

(1Z,5S*,7E,12R*,14E,19R*)-7,14,21-триметил-5,12,19-три-(4-метилфенил)-

1,2,4,8,9,11,15,16,18-нонаазациклогеникоза-7,14,21-триен-3,10,17-тритион (53b)



К раствору TsOH·H₂O (4.738 г, 24.91 ммоль) в MeOH (148 мл) при перемешивании добавили гидразон **44b** (5.973 г, 22.51 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течении 2 дней. Растворитель упарили при пониженном давлении, твердый остаток растёрли с насыщенным водным раствором NaHCO₃,

отфильтровали, промыли холодной водой и петролевым эфиром, получив смесь (4.413 г) **52b** (*цис-52b:транс-52b* = 80:20) и **53b** (**52b:53b** = 56:44). Часть (1.480 г) полученной смеси отобрали и перемешивали с DMF (37 мл) при нагревании на водяной бане (60 °C) в течение 20 мин, отфильтровали на складчатом фильтре (синяя лента), высадили водой, отфильтровали, промыли водой и петролевым эфиром, получая смесь (1.263 г) *цис-52b* и **53b** (50:50). Часть (0.401 г) полученной смеси отобрали и перемешивали с DMF (8.8 мл) при нагревании на водяной бане (87 °C) до момента, когда осадок перестал растворяться. Оставшийся осадок отфильтровали через плотно набитую вату. Кристаллы отделили, отфильтровали, промыли ледяным DMF и EtOH на фильтре, получая **53b** (0.159 г) в виде сольвата с DMF. Аналитически чистый образец (**53b**·3DMF, белый порошок) получали перекристаллизацией из DMF.

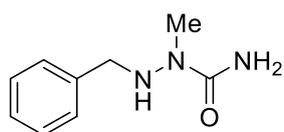
Т.пл. 209–209.5 °С (разлож., DMF); ¹Н ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 10.89 (1H, с, N₍₂₎H), 10.06 (1H, с, N₍₁₆₎H), 9.81 (1H, с, N₍₉₎H), 8.96 (1H, д, ³J = 9.5 Гц, N₍₁₈₎H), 8.58 (1H, д, ³J = 10.1 Гц, N₍₁₁₎H), 8.44 (1H, д, ³J = 9.2 Гц, N₍₄₎H), 7.50–7.53 (2H, м, ArH), 7.36–7.39 (2H, м, ArH), 7.23–7.26 (2H, м, ArH), 7.13–7.16 (4H, м, ArH), 7.09–7.12 (2H, м, ArH), 6.34 (1H, д.д.д, ³J = 12.9, ³J = 10.1, ³J = 2.7 Гц, C₍₁₂₎H), 6.16 (1H, д.д.д, ³J = 11.6, ³J = 9.2, ³J = 1.5 Гц, C₍₅₎H), 5.94 (1H, д.д.д, ³J = 12.5, ³J = 9.5, ³J = 3.1 Гц, C₍₁₉₎H), 3.71 (1H, д.д, ²J = 14.2, ³J = 10.1 Гц, C₍₁₃₎H_A), 3.60 (1H, д.д, ²J = 13.5, ³J = 12.5 Гц, C₍₂₀₎H_A), 3.27 (1H, д.д, ²J = 19.3, ³J = 11.6 Гц, C₍₆₎H_A), 2.66 (1H, д.д, ²J = 14.2, ³J = 2.7 Гц, C₍₁₃₎H_B), 2.58 (1H, д.д, ²J = 19.3, ³J = 1.5 Гц, C₍₆₎H_B), 2.35 (1H, д.д, ²J = 13.5, ³J = 3.1 Гц, C₍₂₀₎H_B), 2.29 (3H, с, CH₃ в 4-CH₃C₆H₄), 2.28 (3H, с, CH₃ в 4-CH₃C₆H₄), 2.26 (3H, с, CH₃ в 4-CH₃C₆H₄), 2.14 (3H, с, 21-CH₃), 2.10 (3H, с, 14-CH₃), 1.92 (3H, с, 7-CH₃); ¹³С ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 177.52 (C-17), 177.17 (C-10), 176.91 (C-3), 151.79 (C-14), 151.26 (C-7), 148.55 (C-21), 140.75 (C), 139.51 (C), 139.20 (C), 135.99 (C), 135.84 (C), 135.66 (C), 128.64 (2CH), 128.62 (2CH), 128.37 (2CH), 126.86 (2CH), 126.65 (2CH), 126.45 (2CH), 53.82 (C-12), 53.54 (C-19), 51.79 (C-5), 44.03 (C-13), 43.35 (C-6), 36.41 (C-20), 23.11 (21-CH₃), 20.60 (CH₃ в 4-CH₃C₆H₄), 20.59 (CH₃ в 4-CH₃C₆H₄), 20.57 (CH₃ в 4-CH₃C₆H₄), 17.74 (7-CH₃), 16.02 (14-CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3581 (с), 3364 (с), 3318 (с), 3284 (ушир, с) (ν NH), 3050 (сл), 3018 (сл) (ν CH_{аром}), 1630 (сл), 1613 (ср) (ν C=N), 1532 (ос), 1516 (с) (тиоамид-II), 810 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₃₆H₄₅N₉S₃·0.1H₂O, %: C, 61.61; H, 6.49; N, 17.96; Найдено, %: C, 61.30; H, 6.88; N, 17.82; HRMS (ESI-TOF): Вычислено для C₃₆H₄₆N₉S₃ [M+H]⁺, *m/z*: 700.3033; Найдено, *m/z*: 700.3015. Вычислено для C₃₆H₄₅N₉NaS₃ [M+Na]⁺, *m/z*: 722.2852; Найдено, *m/z*: 722.2840. Вычислено для C₃₆H₄₅KN₉S₃ [M+K]⁺, *m/z*: 738.2592; Найдено, *m/z*: 738.2583.

Таблица 2. Кристаллографические данные **53b**·3DMF

Параметр	Значение
Брутто-формула	C ₄₅ H ₆₆ N ₁₂ O ₃ S ₃
Молекулярная масса	919.27
Дифрактометр	Bruker KAPPA APEX II area-detector
Сингония	Триклинная
Пространственная группа	P $\bar{1}$
a, Å	13.8449(5)
b, Å	14.2942(6)
c, Å	14.7094(6)
α, °	67.816(2)
β, °	70.791(2)
γ, °	70.692(2)
V, Å ³	2473.52(18)
Z	2
T, K	100(2)
Плотность	1.234

F(000)	984
Цвет кристаллов	Бесцветный
μ , мм ⁻¹	0.201
Собрано отражений	92549
Независимые отражения	14384
Отражения с ($I > 2\sigma(I)$)	8990
Количество параметров	604
wR ₂ (по всем отражениям)	0.0916
R ₁ ($I > \sigma(I)$)	0.0524
GOF	1.008

1-Бензил-2-метилсемикарбазид (54a)

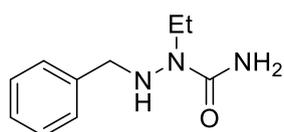


К суспензии NaBH₃CN (0.212 г, 3.38 ммоль), семикарбазона **15b** (0.399 г, 2.25 ммоль) и небольшого количества метилоранжа в MeOH (6 мл) при перемешивании и охлаждении на ледяной бане прикапывали 2N раствор

HCl в MeOH до изменения окраски индикатора на розовую, после чего баню убрали, по мере необходимости добавляя раствор кислоты для поддержания малинового цвета индикатора в течение 3 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении, осадок растёрли с насыщенным раствором NaHCO₃ (3.0 мл). Суспензию охладил, осадок отфильтровали, промыли ледяной водой. Продукт экстрагировали из маточного раствора хлороформом, экстракт высушили над Na₂SO₄ и упарили, после объединения с первой частью продукта получая **54a** (0.240 г, 59%). Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из смеси AcOEt–петролейный эфир (2:1).

Т пл. 99–101 °C (AcOEt–петролейный эфир, 2:1 v/v); ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 7.22–7.43 (5H, м, ArH), 5.97 (2H, с, NH₂), 5.03 (1H, т, ³J = 5.2 Гц, NH), 3.84 (2H, д, ³J = 5.2 Гц, CH₂), 2.93 (3H, с, CH₃); ¹³C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 159.7 (C=O), 138.0 (C), 130.0 (2CH), 128.1 (2CH), 127.1 (CH), 51.5 (CH₂), 31.4 (CH₃); ИК (тонкий слой) ν , см⁻¹: 3454 (с), 3263 (с), 3203 (ср) (ν NH), 1645 (ос) (ν C=O), 1579 (с) (ν C–аром). Вычислено для C₉H₁₃N₃O, %: C, 60.32; H, 7.31; N, 23.45; Найдено, %: C, 60.11; H, 7.08; N, 23.44.

1-Бензил-2-этилсемикарбазид (54b)



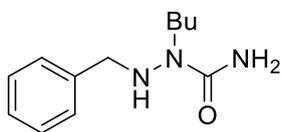
Соединение **54b** (0.362 г, 44%) получали из семикарбазона **15d** (0.806 г, 4.22 ммоль) и NaBH₃CN (0.401 г, 6.38 ммоль) в MeOH (12 мл) с порционным добавлением 2N раствора HCl в MeOH согласно методике, приведённой

для **54a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из смеси AcOEt–петролейный эфир (1:3).

Т пл. 95–96 °C (AcOEt–петролейный эфир, 1:3 v/v); ¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 7.21–7.44 (5H, м, ArH), 5.95 (2H, с, NH₂), 5.12 (1H, т, ³J = 5.0 Гц, NH), 3.82 (2H, д, ³J = 5.0 Гц, CH₂Ph), 3.39

(2H, кв, $^3J = 7.1$ Гц, CH_2 в Et), 1.03 (3H, т, $^3J = 7.1$ Гц, CH_3 в Et); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 159.2 (C=O), 138.1 (C), 128.9 (2CH), 128.1 (2CH), 127.0 (CH), 51.9 (CH_2Ph), 38.3 (CH_2 в Et), 12.6 (CH_3 в Et); ИК (тонкий слой) ν , см^{-1} : 3465 (ос), 3313 (с), 3281 (ос), 3130 (с), 3251 (с) (ν NH), 1665 (ос) (амид-I), 1576 (ос) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 1516 (амид-II). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$, %: C, 62.15; H, 7.82; N, 21.74; Найдено, %: C, 62.31; H, 8.12; N, 21.99.

1-Бензил-2-бутилсемикарбазид (54c)

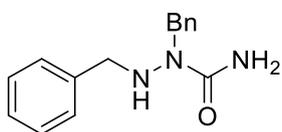


Соединение **54c** (0.874 г, 88%) получали из семикарбазона **15e** (1.02 г, 4.65 ммоль) и NaBH_3CN (0.436 г, 6.95 ммоль) в MeOH (23.0 мл) с порционным добавлением 2N раствора HCl в MeOH согласно методике, приведённой

для **54a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из смеси AcOEt –петролейный эфир (1:3).

Т пл. 80–82 °С (AcOEt –петролейный эфир, 1:3 ν/ν); ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.22–7.43 (5H, м, ArH), 5.94 (2H, с, NH_2), 5.06 (1H, ушир.т, NH), 3.82 (2H, с, CH_2 в Bu), 3.3 (2H, т, $^3J = 7.5$ Гц, NCH_2), 1.40–1.54 (2H, м, CH_2 в Bu), 1.15–1.30 (2H, м, CH_2 в Bu), 0.88 (3H, т, $^3J = 7.3$ Гц, CH_3 в Bu); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 159.3 (C=O), 136.1 (C), 128.9 (2CH), 128.07 (2CH), 127.0 (CH), 51.8 (NCH_2), 42.5 (CH_2 в Bu), 28.9 (CH_2 в Bu), 19.56 (CH_2 в Bu), 13.79 (CH_3 в Bu); ИК (тонкий слой) ν , см^{-1} : 3506 (ос), 3481 (ос), 3290 (ос), 3224 (с) (ν NH), 1703 (ос) (ν C=O), 1579 (с) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$, %: C, 65.13; H, 8.65; N, 18.99; Найдено, %: C, 65.12; H, 8.65; N, 19.16.

1,2-Дибензилсемикарбазид (54d)

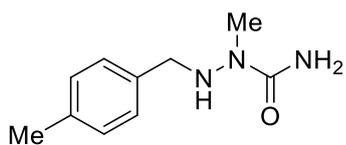


Соединение **54d** (0.958 г, 88%) получали из семикарбазона **15f** (1.07 г, 4.24 ммоль) и NaBH_3CN (0.402 г, 6.40 ммоль) в MeOH (23 мл) с порционным добавлением 2N раствора HCl в MeOH согласно методике, приведённой

для **54a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из смеси AcOEt –петролейный эфир (1:3).

Т пл. 100–101 °С (AcOEt –петролейный эфир, 1:3 ν/ν); ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.23–7.38 (10H, м, ArH), 6.07–6.23 (2H, с, NH_2), 4.70 (1H, т, $^3J = 5.0$ Гц, NH), 4.62 (2H, с, CH_2N), 3.82 (2H, д, $^3J = 5.0$ Гц, CH_2NH); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 159.6 (C=O), 138.5 (C), 137.8 (C), 129.0 (2CH), 128.3 (2CH), 128.1 (2CH), 128.7 (2CH), 127.13 (CH), 126.9 (CH), 51.9 (CH_2NH), 47.1 (CH_2); ИК (тонкий слой) ν , см^{-1} : 3467 (с), 3250 (ср), 3180 (ср), 3026 (ср) (ν NH), 1670 (ос) (амид-I), 1570 (ос) (ν $\text{C}_{\text{аром}}$), 1497 (амид-II). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$, %: C, 70.56; H, 6.71; N, 16.46; Найдено, %: C, 70.53; H, 6.94; N, 16.47.

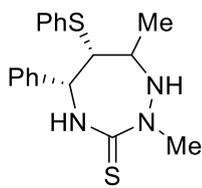
2-Метил-1-(4-метилбензил)семикарбазид (54e)



Соединение **54e** (0.597 г, 76%) получали из семикарбазона **15g** (0.777 г, 4.06 ммоль) и NaBH_3CN (0.380 г, 6.05 ммоль) в MeOH (10 мл) с порционным добавлением 2N раствора HCl в MeOH согласно методике, приведённой для **54a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из AcOEt .

Т пл. 137–138 °C (AcOEt); ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.26 (2H, м, ArH), 7.12 (2H, м, ArH), 5.93 (2H, с, NH_2), 4.96 (1H, м, NH), 3.79 (2H, м, CH_2), 2.92 (3H, с, CH_3), 2.28 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 159.6 (C=O), 136.1 (C), 134.9 (C), 128.9 (2CH), 128.7 (2CH), 51.19 (CH_2), 31.4 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 20.7 (CH_3); ИК (тонкий слой) ν , cm^{-1} : 3456 (ос), 3265 (с), 3203 (ср) (ν NH), 1646 (ос) (амид-I), 1577 (с) (ν $\text{C-C}_{\text{аром}}$), 1512 (амид-II). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$, %: C, 62.15; H, 7.82; N, 21.74; Найдено, %: C, 62.13; H, 8.08; N, 22.02.

2,7-Диметил-5-фенил-6-(фенилтио)-1,2,4-триазепан-3-тион (56a)*



К суспензии NaBH_3CN (0.099 г, 1.57 ммоль) в MeOH (2.0 мл) добавили ($5R^*$, $6S^*$)-**51b** (0.497 г, 1.45 ммоль), MeOH (2.2 мл) и небольшое количество метилоранжа. К полученной суспензии при перемешивании и охлаждении на водяной бане прикапывали 2N HCl в MeOH , поддерживая малиновую окраску раствора. Через 5 мин баню убрали, продолжив добавление раствора HCl в течение 2 ч 45 мин. Растворитель упарили при пониженном давлении, твёрдый остаток малинового цвета растёрли с насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл), отфильтровали, промыли NaHCO_3 , холодной водой и петролейным эфиром, после сушки получая **56a** (0.426 г, 85%, светло-розовый порошок) в виде смеси ($5R^*$, $6S^*$, $7S^*$)- и ($5R^*$, $6S^*$, $7R^*$)-изомеров в соотношении 76:24, соответственно. Аналитически чистый образец [белый порошок, смесь изомеров в соотношении 89:11] получали кристаллизацией из MeOH .

^1H ЯМР ($5R^*$, $6S^*$, $7S^*$)-**56a** (600.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.58–7.63 (2H, м, ArH), 7.33–7.38 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера), 7.28–7.32 (1H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ArH в PhS минорного изомера), 7.07–7.14 (3H, м, ArH в PhS, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера), 6.88–6.95 (2H, м, ArH в PhS), 6.70 (1H, ушир.с, $\text{N}_{(4)}\text{H}$, сигнал совпадает с аналогичным сигналом минорного изомера), 5.63 (1H, неразр.д.д, $^3J = 5.9$ Гц, $\text{N}_{(1)}\text{H}$), 5.00 (1H, неразр.м, H-5), 3.71 (1H, кв.д.д, $^3J = 6.7$, $^3J = 6.0$, $^3J = 4.3$ Гц, H-7), 3.54 (1H, д.д.д, $^3J = 4.3$, $^3J = 1.8$, $^4J = 0.9$ Гц, H-6), 3.42 (3H, с, NCH_3), 1.10 (3H, д, $^3J = 6.7$ Гц, CH_3); ^1H ЯМР ($5R^*$, $6S^*$, $7R^*$)-**56a** (600.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.54–7.58 (2H,

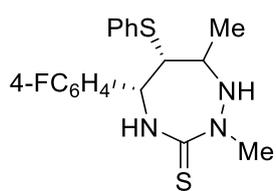
* Описание ЯМР-спектров соединений **56a-e** дано при температуре 85 °C. Описание спектров ^{13}C минорных изомеров ($5R^*$, $6S^*$, $7R^*$)-**56a-d** не приводится ввиду отсутствия значительной части сигналов из-за низкой концентрации и уширения линий.

м, ArH), 7.33–7.38 (2H, м, ArH, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами основного изомера), 7.28–7.32 (1H, м, ArH, сигналы перекрываются с сигналами ArH основного изомера), 7.19–7.28 (3H, м, ArH в PhS), 7.14–7.18 (1H, м, ArH), 7.07–7.14 (1H, м, ArH в PhS, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами основного изомера), 6.70 (1H, ушир.с, N₍₄₎H, совпадает с аналогичным сигналом основного изомера), 5.73 (1H, д, ³J = 6.0 Гц, N₍₁₎H), 5.29 (1H, неразр.м, H-5), 3.53–3.57 (1H, м, H-7, сигналы перекрываются с сигналами H-6 основного изомера), 3.44 (3H, с, NCH₃), 3.38 (1H, д.д, ³J = 3.9, ³J = 2.0 Гц, H-6), 1.28 (3H, д.д, ³J = 6.7, CH₃); ¹³C ЯМР (5R*,6S*,7S*)-56a (150.90 МГц, DMSO-d₆) δ: 187.53 (ушир, C=S), 140.61 (C), 137.09 (C), 129.87 (2CH), 128.78 (2CH), 127.83 (2CH), 127.70 (CH), 127.48 (2CH), 126.30 (CH), 63.38 (C-5), 61.17 (C-6), 57.43 (ушир, C-7), 44.49 (N-Me), 17.81 (7-CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3211 (ушир, с) (ν NH), 3073 (сл), 3063 (сл), 3057 (сл), 3033 (сл) (ν CH_{аром}), 1572 (сл) (ν CС_{аром}), 1517 (ос), 1481 (ос) (тиоамид-II), 739 (с), 715 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₈H₂₁N₃S₂, %: C, 62.94; H, 6.16; N, 12.23; Найдено, %: C, 62.97; H, 6.04; N, 12.29.

Таблица 3. Кристаллографические данные (5R*,6S*,7S*)-56a

Параметр	Значение
Брутто-формула	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ S ₂
Молекулярная масса	343.50
Дифрактометр	Bruker KAPPA APEX II area-detector
Сингония	Моноклинная
Пространственная группа	C2/c
a, Å	30.300(13)
b, Å	5.694(3)
c, Å	21.687(9)
α, °	90
β, °	111.712(13)
γ, °	90
V, Å ³	3476(3)
Z	8
T, K	100(2)
Плотность	1.313
F(000)	1456
Цвет кристаллов	Бесцветный
μ, мм ⁻¹	0.309
Собрано отражений	14850
Независимые отражения	3035
Отражения с (I>2σ(I))	1888
Количество параметров	216
wR ₂ (по всем отражениям)	0.0910
R ₁ (I>σ(I))	0.0549
GOF	1.015

2,7-Диметил-6-(фенилтио)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазепан-3-тион (56b)

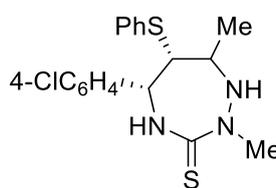


Соединение **56b** (0.577 г, 95%, светло-розовый порошок) [смесь (5*R**,6*S**,7*S**)- и (5*R**,6*S**,7*R**)-изомеров в соотношении 73:27] получали из (5*R**,6*S**)-**51c** (0.605 г, 1.68 ммоль) и NaBH₃CN (0.118 г, 1.88 ммоль) в MeOH (8 мл) с добавлением метилоранжа (кт, 1.5 ч) согласно методике,

приведённой для соединения **56a**. Аналитически чистый образец [белый порошок, смесь изомеров в соотношении 84:16] получали кристаллизацией из MeOH.

¹H ЯМР (5*R**,6*S**,7*S**)-**56b** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.67–7.62 (2H, м, ArH), 7.10–7.20 (5H, м, ArH в PhS, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера), 6.95–7.00 (2H, м, ArH), 6.82 (1H, ушир.с, N₍₄₎H), 5.65 (1H, д, ³J = 5.5 Гц, N₍₁₎H), 5.00 (1H, неразр.м, H-5), 3.72 (1H, кв.д.д, ³J = 6.7, ³J = 5.6, ³J = 4.5 Гц, H-7), 3.55 (1H, д.д.д, ³J = 4.5, ³J = 1.8, ⁴J = 0.8 Гц, H-6), 3.41 (3H, с, N-CH₃), 1.08 (3H, д, ³J = 6.7 Гц, CH₃); ¹H ЯМР (5*R**,6*S**,7*R**)-**56b** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.57–7.62 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄), 7.21–7.26 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄), 7.10–7.20 (5H, м, ArH в PhS, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами основного изомера), 6.91 (1H, ушир.с, N₍₄₎H, сигнал полностью перекрывается с аналогичным сигналом основного изомера), 5.75 (1H, ушир.д, ³J = 5.1 Гц, N₍₁₎H), 5.25 (1H, неразр. м, H-5), 3.56 (1H, сигнал полностью перекрывается с сигналом H-6 основного изомера, H-7), 3.35 (1H, д.д, ³J = 4.0, ³J = 2.0 Гц, H-6), 1.28 (3H, д, ³J = 6.6 Гц, CH₃); ¹³C ЯМР (5*R**,6*S**,7*S**)-**56b** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 187.08 (ушир, C=S), 161.44 (д, ¹J_{C,F} = 243.5 Гц, C-4 в 4-FC₆H₄), 137.17–136.57 (неразр.д, C-1 в 4-FC₆H₄ и C в PhS), 129.91 (д, ⁴J_{C,F} = 7.4 Гц, C-2 и C-6 в 4-FC₆H₄, сигналы перекрываются с сигналами CH в PhS), 129.77 (2CH, сигналы перекрываются с сигналами C-2 и C-6 в 4-FC₆H₄), 128.66 (2CH), 126.36 (CH), 114.40 (д, ²J_{C,F} = 21.2 Гц, C-3 и C-5 в 4-FC₆H₄), 62.48 (C-5, перекрывается с сигналом C-7), 61.56 (ушир, C-7, перекрывается с сигналом C-5), 57.08 (C-6), 44.24 (NCH₃), 17.66 (7-CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3237 (пл), 3208 (ушир, с) (ν NH), 3071 (сл), 3059 (пл) (ν CH_{аром}), 1583 (сл) (ν CC_{аром}), 1513 (ос), 1481 (ос) (тиоамид-II), 738 (с), 690 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₈H₂₀FN₃S₂, %: C, 59.80; H, 5.58; N, 11.62; Найдено, %: C, 59.76; H, 5.59; N, 11.59.

2,7-Диметил-6-(фенилтио)-5-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазепан-3-тион (56c)



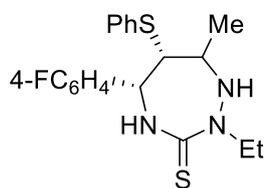
Соединение **56c** (0.312 г, 86%, светло-розовый порошок) [смесь (5*R**,6*S**,7*S**)- и (5*R**,6*S**,7*R**)-изомеров в соотношении 74:26] получали из (5*R**,6*S**)-**51d** (0.360 г, 0.958 ммоль) и NaBH₃CN (0.130 г, 2.06 ммоль) в MeOH (6.9 мл) с добавлением метилоранжа (кт, 2.3 ч) согласно методике,

приведённой для соединения **56a**. Аналитически чистый образец [белый порошок, смесь изомеров в соотношении 83:17] получали кристаллизацией из MeOH.

¹H ЯМР (5*R**,6*S**,7*S**)-**56c** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.61–7.65 (2H, м, ArH в 4-ClC₆H₄), 7.34–7.39 (2H, м, ArH в 4-ClC₆H₄, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера),

7.10–7.21 (3H, м, ArH в PhS, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера), 6.98–7.04 (2H, м, ArH в PhS), 6.89 (1H, ушир.с, N₍₄₎-H, сигнал перекрывается с аналогичным сигналом минорного изомера), 4.99 (1H, неразр.м, H-5), 3.72 (1H, кв.д.д, ³J = 6.7, ³J = 5.5, ³J = 4.6 Гц, H-7), 3.59 (1H, ³J = 4.6, ³J = 1.9, ⁴J = 0.8 Гц, H-6), 3.42 (3H, с, N-CH₃), 1.06 (3H, д, ³J = 6.7 Гц, 7-CH₃); ¹H ЯМР (5*R**,6*S**,7*R**)-**56c** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.60–7.56 (2H, м, ArH в 4-ClC₆H₄), 7.39–7.34 (2H, м, ArH в 4-ClC₆H₄, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами основного изомера), 7.27–7.22 (2H, м, ArH в PhS), 7.10–7.21 (3H, м, ArH в PhS, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами основного изомера), 6.89 (1H, ушир.с, N₍₄₎H, сигнал перекрывается с аналогичным сигналом основного изомера), 5.69 (1H, ушир.д, ³J = 4.7 Гц, N₍₁₎H), 5.23 (1H, неразр.м, H-5), 3.48 (1H, неразр.м, H-7, частично перекрывается с сигналом N-CH₃), 3.44 (1H, с, N-CH₃, частично перекрывается с сигналом H-7), 3.38 (1H, д.д.д, ³J = 4.6, ³J = 2.2, ⁴J = 0.5 Гц, H-6), 1.28 (3H, д, ³J = 6.6 Гц); ¹³C ЯМР (5*R**,6*S**,7*S**)-**56c** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 186.67 (ушир, C=S), 139.58 (C), 136.69 (C), 131.92 (C), 129.83 (C-4 в PhS и 4-ClC₆H₄), 128.90 (2CH), 127.55 (2CH), 126.43 (CH), 62.31 (C-5), 60.21 (ушир, C-7), 56.84 (C-6), 44.08 (NCH₃), 17.45 (7-CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3208 (с) (ν NH), 3073 (сл), 3064 (пл) (ν CH_{аром}), 1594 (сл), 1582 (сл) (ν CС_{аром}), 1516 (ос), 1486 (ос) (тиоамид-II), 1180 (сл), 739 (с), 690 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₈H₂₀ClN₃S₂, %: C, 57.20, H, 5.33, N, 11.12; Найдено, %: C, 57.35, H, 5.22, N, 11.14.

7-метил-6-(фенилтио)-5-(4-фторфенил)-2-этил-1,2,4-триазепан-3-тион (**56d**)



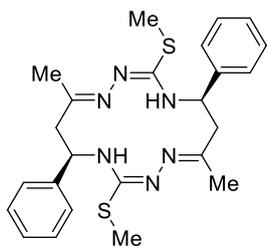
Соединение **56d** (0.330 г, 88%, светло-розовый порошок) [смесь (5*R**,6*S**,7*S**)- и (5*R**,6*S**,7*R**)-изомеров в соотношении 60:40] получали из **51e** (0.371 г, 0.99 ммоль) [смесь (5*R**,6*S**)- и (5*R**,6*R**)-изомеров в соотношении 95:5] и NaBH₃CN (0.130 г, 2.06 ммоль) в MeOH (3.0 мл) с

добавлением метилоранжа (кт, 1.67 ч) согласно методике, приведённой для соединения **56a**. Аналитически чистый образец [белый порошок, смесь изомеров в соотношении 67:33] получали кристаллизацией из MeOH.

¹H ЯМР (5*R**,6*S**,7*S**)-**56d** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.62–7.67 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄), 7.09–7.17 (4H, м, ArH в 4-FC₆H₄ и PhS, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера), 6.94–6.98 (2H, м, ArH в PhS, сигналы перекрываются с аналогичными сигналом минорного изомера), 5.40 (1H, д, ³J = 2.0 Гц, N₍₁₎H), 4.95 (1H, неразр.м, H-5), 4.05 (1H, д.кв, ²J = 13.2, ³J = 6.8 Гц, H_A в CH₂), 3.65 (1H, д.кв, ²J = 13.2, ³J = 6.8 Гц, H_B в CH₂, сигнал частично перекрывается с сигналом H-7), 3.62 (1H, кв.д.д, ³J = 6.8, ³J = 6.8, ³J = 4.0 Гц, H-7, сигнал частично перекрывается с сигналом H_B), 3.51 (1H, д.д.д, ³J = 4.0, ³J = 1.8, ⁴J = 0.9 Гц, H-6), 1.27 (3H, д.д, ³J = 6.9, ³J = 6.9 Гц, CH₃ в Et, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами минорного изомера), 1.10 (3H, д, ³J = 6.8 Гц, CH₃); ¹H ЯМР (5*R**,6*S**,7*R**)-**56d** (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.54–7.58 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄), 7.18–7.22 (2H, м, ArH в 4-FC₆H₄), 7.09–7.17 (2H, м, ArH в PhS,

сигналы перекрываются с аналогичными сигналами и 7-CH₃ минорного изомера), 7.05–7.09 (2H, м, ArH в PhS), 6.93 (1H, ушир.с, N₍₄₎H, сигналы перекрываются с сигналами ароматических протонов основного изомера), 5.76 (1H, д, ³J = 7.2 Гц, N₍₂₎H), 5.36 (1H, неразр.м, H-5), 3.92 (1H, д.кв, ²J = 13.3 Гц, ³J = 7.0 Гц, H_A в CH₂), 3.85 (1H, д.кв, ²J = 13.3, ³J = 7.0 Гц, H_B в CH₂), 3.56 (1H, неразр.м, H-7), 3.34 (1H, д.д.д, ³J = 4.3, ³J = 2.1, ⁴J = 0.8 Гц, H-6), 1.27 (3H, д, ³J = 6.7 Гц, 7-CH₃, сигналы перекрываются с аналогичными сигналами основного изомера), 1.26 (3H, д.д, ³J = 7.0, ³J = 7.0 Гц, CH₃ в Et, сигналы перекрываются с аналогичным сигналом основного изомера); ¹³C ЯМР (5R*,6S*,7S*)-**56d** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 188.69 (C=S), 161.23 (д, ¹J_{C,F} = 244.3 Гц, C-4 в 4-FC₆H₄), 136.25 (д, ⁴J_{C,F} = 3.0 Гц, C-1 в 4-FC₆H₄), 129.46 (2CH), 129.17 (д, ³J_{C,F} = 8.2 Гц, C-2 и C-6 в 4-FC₆H₄), 128.35 (2CH), 125.87 (CH), 114.19 (д, ²J_{C,F} = 21.4 Гц, C-3 и C-5 в 4-FC₆H₄), 62.93 (C-5), 61.08 (ушир, C-7), 58.07 (C6), 50.24 (CH₂), 17.62 (CH₃), 11.44 (CH₃ в Et); ¹³C ЯМР (5R*,6S*,7R*)-**56d** (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 183.38 (C=S), 161.22 (д, ¹J_{C,F} = 244.2 Гц, C-4 в 4-FC₆H₄), 135.89 (д, ⁴J_{C,F} = 3.1 Гц, C-1 в 4-FC₆H₄), 135.36 (C), 129.41 (2CH), 129.12 (д, ³J_{C,F} = 8.5 Гц, C-2 и C-6 в 4-FC₆H₄), 128.51 (2CH), 126.02 (CH), 114.32 (д, ²J_{C,F} = 21.4 Гц, C-3 и C-5 в 4-FC₆H₄), 60.99 (ушир, C-7), 57.79 (C-6), 49.51 (CH₂), 18.51 (CH₃), 11.44 (CH₃ в Et); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3226 (с) (ν NH), 3070 (сл) (ν CH_{аром}), 1600 (ср), 1583 (сл), 1573 (пл) (ν CС_{аром}), 1510 (ос), 1479 (ос) (тиоамид-II), 995 (сл), 950 (с), 837 (ср) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₁₉H₂₂FN₃S₂, %: C, 60.77; H, 5.90; N, 11.19; Найдено, %: C, 60.78; H, 5.95; N, 11.27.

(1E,2E,5S*,7E,9E,12S*)-7,14-диметил-3,10-ди(метилтио)-5,12-дифенил-1,2,4,8,9,11-гексаазоциклотетрадека-2,7,9,14-тетраен (57a)



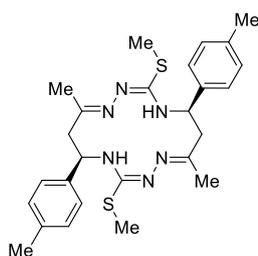
К раствору KOH (1.300 г, 19.00 ммоль, ω = 85%) в MeOH (31 мл) при перемешивании добавили соединение **52a** (2.821 г, 6.43 ммоль) [смесь *цис*- и *транс*-**52a** в соотношении 75:25] и раствор MeI (9.301 г, 65.53 ммоль) в MeOH (3 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель упарили при пониженном

давлении, твёрдый остаток растёрли с холодной водой, осадок отфильтровали, промыли холодной водой и петролейным эфиром, высушили, выделяя смесь продукта алкилирования **57a** и непрореагировавший *транс*-**52a**. Полученную смесь (2.770 г) нагрели с EtOH (110 мл) до кипения, осадок отфильтровали на пористом фильтре. Маточный раствор упарили при пониженном давлении, остаток (желтое масло) растёрли с петролейным эфиром (20 мл), суспензию отфильтровали и промыли петролейным эфиром, получая соединение **57a** (1.544 г, 70% в пересчёте на *цис*-**52a**). Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH.

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8.12 (2H, д, ³J = 8.1 Гц, два NHС), 7.35–7.40 (8H, м, два ArH), 7.24–7.29 (2H, м, два ArH), 4.78 (2H, д.д.д, ³J = 8.1, ³J = 7.7, ³J = 3.7 Гц, два СНN), 2.80 (2H, д.д, ²J

= 14.4, $^3J = 3.7$ Гц, H_A в двух CH_2), 2.69 (2H, д.д., $^2J = 14.4$, $^3J = 7.7$ Гц, H_B в двух CH_2), 2.21 (6H, с, два SCH_3), 1.85 (6H, с, два CH_3); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 159.96 (2C), 158.80 (2C), 143.17 (2C), 128.29 (4CH), 126.89 (2CH), 125.86 (4CH), 51.44 (2CH), 44.30 (2 CH_2), 18.02 (2 SCH_3), 11.92 (2 CH_3); ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3263 (с) (νNH), 3085 (сл), 3062 (сл), 3023 (сл) ($\nu CH_{аром}$), 1625 (ср) ($\nu C=N$), 1560 (ос) (колебания фрагмента $N=C-NH$), 1495 (сл) ($\nu CC_{аром}$), 759 (с), 696 (с) ($\delta CH_{аром}$). Вычислено для $C_{24}H_{30}N_6S_2$, %: С, 61.77; Н, 6.48; N, 18.01; Найдено, %: С, 61.62; Н, 6.41; N, 18.03.

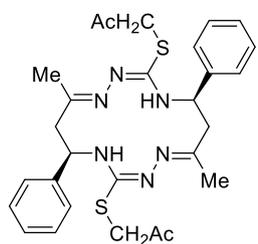
(1E,2E,5S*,7E,9E,12S*)-7,14-диметил-3,10-ди(метилтио)-5,12-ди(4-метилфенил)-1,2,4,8,9,11-гексаазоциклотетрадека-2,7,9,14-тетраен (57b)



Соединение **57b** (1.743 г, 75% в пересчёте на *цис*-**52b**) получали из **52b** (2.889 г, 6.19 ммоль) [смесь *цис*- и *транс*-**52a**, 76:24], KOH (1.230 г, 18.63 ммоль, $\omega = 85\%$) и MeI (8.916 г, 62.82 ммоль) в MeOH (33 мл) согласно методике, приведённой для соединения **57a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeCN.

1H ЯМР (600.13 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 8.11 (2H, д, $^3J = 6.7$ Гц, два NHС), 7.21–7.26 (4H, м, два ArH), 7.15–7.20 (4H, м, два ArH), 4.73 (2H, д.д.д., $^3J = 7.6$, $^3J = 6.7$, $^3J = 3.7$ Гц, два CHN), 2.77 (2H, д.д., $^2J = 14.3$, $^3J = 3.7$ Гц, H_A в двух CH_2), 2.65 (2H, д.д., $^2J = 14.4$, $^3J = 7.6$ Гц, H_B в двух CH_2), 2.31 (6H, с, CH_3 в двух 4-MeC₆H₄), 2.20 (6H, с, два SCH_3), 1.84 (6H, с, два CH_3); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 159.91 (2C), 158.80 (2C), 140.17 (2C), 135.93 (2C), 128.85 (4CH), 125.74 (4CH), 53.86 (2CH), 44.32 (2 CH_2), 20.58 (CH_3 в двух 4-MeC₆H₄), 18.07 (2 SCH_3), 11.89 (2 CH_3); ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3350 (ср) (νNH), 3091 (сл), 3046 (сл), 3018 (сл) ($\nu CH_{аром}$), 1619 (ср) ($\nu C=N$), 1567 (ос) (колебания фрагмента $N=C-NH$), 809 (ср), 794 (сл) ($\delta CH_{аром}$). Вычислено для $C_{26}H_{34}N_6S_2$, %: С, 63.12; Н, 6.93; N, 16.99; Найдено, %: С, 63.15; Н, 6.94; N, 16.95.

(1E,2E,5S*,7E,9E,12S*)-7,14-диметил-3,10-ди(2-оксопропилтио)-5,12-дифенил-1,2,4,8,9,11-гексаазоциклотетрадека-2,7,9,14-тетраен (57c)

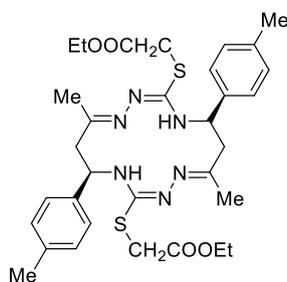


К суспензии NaN (0.161 г, 5.69 ммоль) в сухом MeCN (23 мл) при перемешивании добавили *цис*-**52a** и сухой MeCN (9 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 20 мин, после чего добавили раствор хлорацетона (1.921 г, 20.77 ммоль) в сухом MeCN (2 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворитель

упарили при пониженном давлении, остаток растёрли с петролейным эфиром, осадок отфильтровали, промыли холодной водой и петролейным эфиром, после сушки получая **57c** (1.308 г, 92%). Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из MeOH.

^1H ЯМР (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.11 (2H, д, $^3J = 7.1$ Гц, два NHС), 7.34–7.41 (8H, м, два ArH), 7.24–7.31 (2H, м, два ArH), 4.83 (2H, д.д.д, $^3J = 7.4$, $^3J = 7.1$, $^3J = 3.8$ Гц, два СНН), 3.63–3.78 (4H, м, два SCH₂), 2.82 (2H, д.д, $^2J = 14.4$, $^3J = 3.8$ Гц, H_A в двух CH₂), 2.69 (2H, д.д, $^2J = 14.4$, $^3J = 7.4$ Гц, H_B в двух CH₂), 2.05 (6H, с, CH₃ в двух Ac), 1.74 (6H, с, два CH₃); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 202.25 (2C=O), 160.56 (2C), 157.64 (2C), 142.90 (2C), 128.28 (4CH), 126.99 (2C), 125.88 (4CH), 54.23 (2CH), 44.10 (2CH₂), 39.49 (2CH₂S), 27.94 (CH₃ в двух Ac), 18.29 (2CH₃); ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3265 (с) (ν NH), 3084 (сл), 3061 (сл), 3028 (сл), 3002 (сл) (ν CH_{аром}), 1719 (пл, с), 1710 (с) (ν C=O), 1621 (сп) (ν C=N), 1564 (ос) (колебания фрагмента N=C-NH), 1495 (с) (ν CС_{аром}), 765 (с), 707 (с), 695 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₂₈H₃₄N₆O₂S₂, %: С, 61.06; Н, 6.22; N, 15.26; Найдено, %: С, 61.09; Н 6.24; N, 15.23.

(1E,2E,5S*,7E,9E,12S*)-7,14-диметил-3,10-ди(2-этоксикарбонилметилтио)-5,12-дифенил-1,2,4,8,9,11-гексаазоциклотетрадека-2,7,9,14-тетраен (57d)

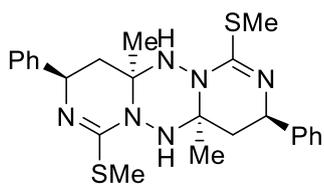


К суспензии NaH (0.321 г, 11.38 ммоль) в сухом MeCN (40 мл) при перемешивании добавили *цис*-**52b** и сухой MeCN (4 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 20 мин, после чего добавили раствор бромэтилацетата (6.860 г, 41.08 ммоль) в сухом MeCN (7 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов.

Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток соупарили с эфиром (2 × 15 мл), растёрли с петролейным эфиром, осадок отфильтровали, промыли петролейным эфиром, холодной водой и петролейным эфиром, после сушки получая **57d** (3.046 г, 92%). Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из EtOH.

^1H ЯМР (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.06 (2H, д, $^3J = 6.5$ Гц, два NHС), 7.22–7.27 (4H, м, ArH), 7.16–7.20 (4H, м, ArH), 4.73 (2H, д.д.д, $^3J = 7.8$, $^3J = 6.5$, $^3J = 3.6$ Гц, два СНН), 4.00 (4H, кв, $^3J = 7.1$ Гц, CH₂ в двух OEt), 3.61–3.70 (4H, м, два SCH₂), 2.74 (2H, д.д, $^2J = 14.3$, $^3J = 3.6$ Гц, H_A в двух CH₂), 2.64 (2H, д.д, $^2J = 14.4$, $^3J = 7.8$ Гц, H_B в двух CH₂), 2.31 (6H, с, CH₃ в двух 4-MeC₆H₄), 1.79 (6H, с, CH₃), 1.09 (6H, т, $^3J = 7.1$ Гц, CH₃ в двух OEt); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 168.51 (2C=O), 160.54 (2C), 157.56 (2C), 139.94 (2C), 136.07 (2C), 128.88 (4CH), 125.82 (4CH), 60.60 (2CH₂ в OEt), 54.01 (2CH), 44.33 (2CH₂), 31.68 (2CH₂S), 20.60 (CH₃ в двух 4-MeC₆H₄), 18.03 (2CH₃), 13.86 (CH₃ в двух OEt); ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3249 (сп) (ν NH), 3091 (сл), 3047 (сл), 3017 (сл) (ν CH_{аром}), 1741 (ос) (ν C=O в CH₂COOEt), 1625 (сп) (ν C=N), 1559 (ос) (колебания фрагмента N=C-NH), 1296 (с), 1148 (с), 1025 (с) (ν O-C-C в COOEt), 815 (сп) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₃₂H₄₂N₆O₄S₂, %: С, 60.16; Н, 6.63; N, 13.16; Найдено, %: С, 60.11; Н, 6.55; N 13.05.

(3R*,4aS*,9R*,10aS*)-4a,10a-диметил-1,7-ди(метилтио)-3,9-дифенил-3,4,4a,5,9,10,10a,11-октагидродипиридино[1,6-*b*:1',6'-*e*][1,2,4,5]тетразин (60)

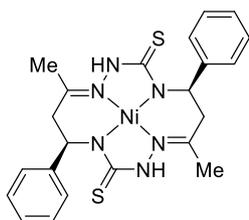


К раствору TsOH·H₂O (0.629 г, 3.29 ммоль) в MeOH (20 мл) при перемешивании добавили **57a** (0.695 г, 1.49 ммоль) и MeOH (6 мл).

Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении, твёрдый остаток перенесли в делительную воронку с помощью CHCl₃ (30 мл), промыли водным раствором Na₂CO₃ (3 × 20 мл, 0.34 г/мл). Органический экстракт упарили, растерли с водой, отфильтровали, промыли водой и петролейным эфиром, получив **60** (0.355 г, 51%).

¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7.27–7.35 (8H, м, два ArH), 7.19–7.24 (2H, м, два ArH), 5.66 (2H, с, два NH), 4.54 (2H, д, д, ³J = 12.3, ³J = 4.5 Гц, два CH), 2.07 (2CH, ²J = 13.1, ³J = 4.5 Гц, H_A в двух CH₂), 2.01 (6H, с, 2CH₃S), 1.70 (2CH, д, д, д, ²J = 13.1, ³J = 12.3, ⁴J = 0.9 Гц, H_B в двух CH₂), 1.41 (6H, д, ⁴J = 0.9 Гц, 2CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 156.57 (2C=N), 145.80 (2C), 128.03 (4CH), 126.20 (2C), 126.19 (4C), 73.87 (2C), 56.14 (2CH), 40.84 (2CH₂), 22.99 (2CH₃S), 13.12 (2CH₃); ИК (KBr) ν, см⁻¹: 3283 (с), 3272 (ср) (ν NH), 3082 (сл), 3064 (сл), 3028 (сл) (ν CH_{аром}), 1604 (ос), 1591 (ос), 1578 (ос) (ν C=N), 1510 (сл), 1493 (ср) (ν C-аром), 766 (с), 702 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₂₄H₃₀N₆S₂·0.83 H₂O, %: C, 59.85; H, 6.63; N, 17.45; Найдено, %: C, 60.22; H, 6.42; N, 17.06.

(1E,5S*,7E,12S*)-(7,14-Диметил-5,12-дифенил-1,2,4,8,9,11-гексаазоциклотетрадека-7,14-диен-3,10-дитионо) никель (II) 61



К раствору (AcO)₂Ni·4H₂O (0.328 г, 1.32 ммоль) в DMF (15 мл) добавили *цис*-**52a** (0.481 г, 1.10 ммоль) и DMF (3 мл) и перемешивали при нагревании на масляной бане (80 °C) в течение 2 ч. Реакционную массу охладили, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток растерли с водой,

отфильтровали, промыли водой, просушили на фильтре, перенесли в круглодонную колбу, залили водой (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Осадок отфильтровали, промыли водой, после высушивания получая **61** (0.467 г, 86%). Аналитически чистый образец (оранжевый порошок) получали кристаллизацией из сухого DMF с последующим перемешиванием с водой (8 мл) в течение 1 дня.

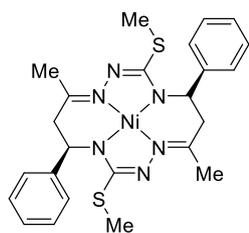
¹H ЯМР (600.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 10.13 (2H, неразр.м, два NH), 7.76–7.82 (4H, м, два ArH), 7.41–7.47 (4H, м, два ArH), 7.26–7.31 (2H, м, два ArH), 4.96 (2H, д, д, ³J = 4.8, ³J = 3.0 Гц, два CH), 3.31 (2H, д, д, ²J = 17.9, ³J = 3.0 Гц, H_A в двух CH₂, перекрывается с сигналом H₂O), 2.99 (2H, д, д, кв, ²J = 17.9, ³J = 4.8, ⁴J = 0.9 Гц, H_B в двух CH₂), 2.06 (6H, д, ⁴J = 0.9 Гц, два CH₃); ¹³C ЯМР (150.90 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 181.05 (2C=S), 159.67 (2C=N), 141.93 (2C_{Ar}), 128.01 (4CH), 126.49 (2CH), 126.46

(4CH), 52.43 (2CH), 44.66 (2CH₂), 21.57 (2CH₃); ИК (KBr) ν , см⁻¹: 3143 (пл), 3134 (ушир, с), 3127 (пл), 3112 (ушир, с), 3084 (ушир, с) (ν NH), 1639 (ср) (ν C=N), 1601 (ср), 1583 (сл) (ν C-C_{аром}), 1480 (ос), 1455 (ос) (тиоамид-II), 750 (с), 694 (с) (δ CH_{аром}). Вычислено для C₂₂H₂₄N₆NiS₂, %: C, 53.35; H, 4.88; N, 16.97; Найдено, %: C, 53.27; H, 4.81; N, 16.98.

Таблица 4. Кристаллографические данные комплекса **61**

Параметр	Значение
Брутто-формула	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ NiS ₂
Молекулярная масса	495.30
Дифрактометр	Bruker KAPPA APEX II area-detector
Сингония	Моноклинная
Пространственная группа	P 21/n
a, Å	11.2847(12)
b, Å	12.2518(13)
c, Å	16.3741(18)
α , °	90
β , °	103.155(4)
γ , °	90
V, Å ³	2204.4(4)
Z	4
T, К	100(2)
Плотность	1.492
F(000)	1032
Цвет кристаллов	Бесцветный
μ , мм ⁻¹	1.092
Собрано отражений	34568
Независимые отражения	6423
Отражения с ($I > 2\sigma(I)$)	3466
Количество параметров	288
wR ₂ (по всем отражениям)	0.985
R ₁ ($I > \sigma(I)$)	0.0573
GOF	0.985

(1E,2E,5S*,7E,9E,12S*)-(7,14-диметил-3,10-диметилтио-5,12-дифенил-1,2,4,8,9,11-гексаазациклотетрадека-2,7,9,14-тетраено) никель (II) (62)

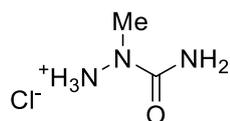


К раствору (AcO)₂Ni·4H₂O (0.335 г, 1.35 ммоль) в MeOH (5 мл) добавили **57a** (0.420 г, 0.90 ммоль) и MeOH (10 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 2 ч. Реакционную массу охладили, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток растерли с холодной водой, отфильтровали, промыли холодной водой, после сушки получая **62** (0.345 г, 73%).

Аналитически чистый образец (оранжевый порошок) получали кристаллизацией из MeCN.

^1H ЯМР (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.81–7.89 (4H, м, два ArH), 7.40–7.46 (4H, м, два ArH), 7.24–7.29 (2H, м, два ArH), 4.18 (2H, неразр.м, два CH), 3.04 (4H, неразр.м, два CH_2), 2.30 (6H, с, два CH_3S), 1.98 (6H, с, два CH_3); ^{13}C ЯМР (150.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 167.29 ($\text{C}=\text{S}$), 158.69 ($\text{C}=\text{N}$), 143.47 (C_{Ar}), 128.09 (4CH), 126.51 (2CH), 126.39 (4CH), 52.43 (2CH), 46.07 (CCH_2), 20.06 (CCH_3S), 14.24 (CCH_3); ИК (KBr) ν , cm^{-1} : 3080 (сл), 3057 (сл), 3022 (сл) ($\nu \text{CH}_{\text{аром}}$), 1600 (сл) ($\nu \text{C}=\text{N}$), 1582 (сл) ($\nu \text{C}_{\text{аром}}$), 1491 (ос) (колебания фрагмента $\text{N}=\text{C}-\text{NH}$), 752 (сл), 743 (пл) 697 (ср) ($\delta \text{CH}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{NiS}_2$, %: С, 55.08; Н, 5.39; N, 16.06; Найдено, %: С, 55.17; Н, 5.39; N, 16.08.

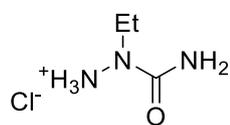
Гидрохлорид 2-метилсемикарбазида (63a)



К суспензии NaH (0.319 г, 13.28 ммоль) в сухом MeCN (10 мл) добавили семикарбазон ацетона **16** (1.458 г, 12.67 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при кт в течение 40 мин, после чего добавили раствор $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$ (1.692 г, 13.41 ммоль) в сухом MeCN (10 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, отфильтровали и упарили. К остатку добавили раствор HCl (8.0 мл, 17%), полученный раствор упарили при пониженном давлении на водяной бане при 60 °С. Остаток растёрли с *i*-PrOH, охладили, отфильтровали, промыли холодным *i*-PrOH и петролейным эфиром, после сушки получив **63a** (1.150 г, 72%). Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из EtOH.

Т.пл. 135.5–136 °С (разл., EtOH) [Лит. [13] 145 °С (разл., EtOH)]. ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.26 (3H, ушир.с, NH_3^+), 6.95 (2H, ушир.с, NH_2), 3.13 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 158.7 ($\text{C}=\text{O}$), 36.6 (CH_3); ИК (тонкий слой) ν , cm^{-1} : 3354 (ушир, с), 3196 (ушир, с), 3174 (ушир, с), 2717 (ушир, с), 2654 (ушир, с), 2625 (ушир, с), 1975 (ушир, ср) (NH_2 , NH_3^+), 1685 (ушир, с) (амид-I), 1611 (ушир, с), 1590 (ср), 1572 (ср), 1531 (с), 1510 (с) (NH_3^+). Вычислено для $\text{C}_2\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$: С, 19.13; Н, 6.42; N, 33.47; Найдено, %: С, 19.41; Н, 6.69; N, 33.72.

Гидрохлорид 2-этилсемикарбазида (63b)

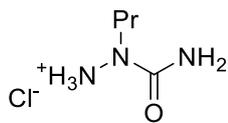


Соединение **63b** (0.326 г, 71%) получали из NaH (0.092 г, 3.84 ммоль), семикарбазона ацетона **16** (0.421 г, 3.66 ммоль) и EtBr (4.100 г, 37.63 ммоль) в сухом MeCN (15.0 мл) (кипячение, 9 ч), с последующей обработкой 17%-м раствором HCl (3.0 мл) согласно методике, приведённой для соединения **63a**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из смеси *i*-PrOH–EtOH (2:1).

Т.пл. 127–127.5 °С (разл., *i*-PrOH–EtOH, 2:1 *v/v*) [Лит. [13] 131–133 °С (разл., EtOH)]. ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.21 (3H, ушир.с, NH_3^+), 6.92 (2H, ушир.с, NH_2), 3.61 (2H, кв, $^3J = 7.0$ Гц, CH_2), 1.10 (3H, т, $^3J = 7.0$ Гц, CH_3); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 157.6 ($\text{C}=\text{O}$), 43.7 (CH_2), 11.5 (CH_3); ИК (тонкий слой) ν , cm^{-1} : 3357 (ушир, с), 3173 (ушир, с), 2712 (ушир, с), 2676 (ушир, с), 2618 (ушир, с), 1989 (ушир, ср) (NH_2 , NH_3^+), 1681 (с) (амид-I), 1621 (ср), 1592 (с), 1550 (ср),

1530 (с) (NH_3^+). Вычислено для $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$: С, 25.81; Н, 7.22; N, 30.10; Найдено, %: С, 25.57; Н, 7.25; N, 30.12.

Гидрохлорид 2-пропилсемикарбазида (63с)

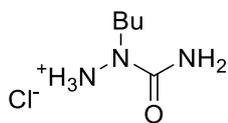


Соединение **63с** (0.382 г, 71%, светло-жёлтый порошок) получали из NaNH (0.093 г, 3.88 ммоль), семикарбазона ацетона **16** (0.407 г, 3.53 ммоль) и PrBr (2.171 г, 17.65 ммоль) в сухом MeCN (15.0 мл) (кипячение, 9 ч), с последующей

обработкой 17%-м раствором HCl (2.9 мл) согласно методике, приведённой для соединения **63а**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из смеси $i\text{-PrOH}$ – EtOH (2:1).

Т.пл. 129–129.5 °С (разл., $i\text{-PrOH}$ – EtOH , 2:1 v/v). ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.24 (3H, ушир.с, NH_3^+), 6.89 (2H, ушир.с, NH_2), 3.45–3.52 (2H, м, NCH_2), 1.50–1.62 (2H, м, CH_2), 0.82 (3H, т, $^3J = 7.3$ Гц, CH_3); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 157.5 ($\text{C}=\text{O}$), 50.1 (NCH_2), 19.4 (CH_2), 10.5 (CH_3); ИК (тонкий слой) ν , cm^{-1} : 3322 (ушир, с), 3200 (ушир, с), 3104 (ушир, ср), 2696 (ушир, ср), 2649 (ушир, ср), 2604 (ушир, ср), 2565 (ушир, с), 1923 (ушир, ср) (NH_2 , NH_3^+), 1701 (с) (амид-I), 1613 (с), 1556 (с), 1525 (с) (NH_3^+). Вычислено для $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$: С, 31.28; Н, 7.87; N, 27.36; Найдено, %: С, 31.34; Н, 8.14; N, 27.29.

Гидрохлорид 2-бутилсемикарбазида (63d)

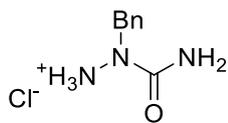


Соединение **63d** (0.398 г, 59%, светло-жёлтый порошок) получали из NaNH (0.101 г, 4.21 ммоль), семикарбазона ацетона **16** (0.463 г, 4.02 ммоль) и BuBr (5.506 г, 40.18 ммоль) в сухом MeCN (20.0 мл) (кипячение, 9 ч), с последующей

обработкой раствором HCl (3.2 мл, 17%) согласно методике, приведённой для соединения **63а**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из $i\text{-PrOH}$.

Т.пл. 133.5–134 °С (разл., $i\text{-PrOH}$). ^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.20 (3H, ушир.с, NH_3^+), 6.88 (2H, ушир.с, NH_2), 3.50–3.57 (2H, м, NCH_2), 1.47–1.58 (2H, м, CH_2), 1.18–1.30 (2H, м, CH_2), 0.87 (3H, т, $^3J = 7.3$ Гц, CH_3); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 157.6 ($\text{C}=\text{O}$), 48.4 (NCH_2), 28.1 (CH_2), 19.0 (CH_2), 13.7 (CH_3); ИК (тонкий слой) ν , cm^{-1} : 3340 (ушир, с), 3180 (ушир, с), 2725 (ушир, с), 2597 (ушир, с), 2008 (ушир, ср) (NH_2 , NH_3^+), 1666 (с) (амид-I), 1626 (с), 1596 (с), 1558 (с) (NH_3^+). Вычислено для $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$: С, 35.82; Н, 8.42; N, 25.07; Найдено, %: С, 35.84; Н, 8.31; N, 25.11.

Гидрохлорид 2-бензилсемикарбазида (63е)

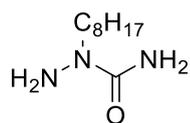


Соединение **63е** (1.816 г, 60%) получали из NaNH (0.380 г, 15.84 ммоль), семикарбазона ацетона **16** (1.740 г, 15.11 ммоль) и BnBr (2.730 г, 15.96 ммоль) в сухом MeCN (25.0 мл) (кипячение, 6.5 ч), с последующей обработкой

раствором HCl (14.5 мл, 17%) согласно методике, приведённой для соединения **63а**. Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из EtOH .

Т.пл. 139–139.5 °С (разл., EtOH). ¹Н ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 9.88 (3H, ушир.с, NH₃⁺), 7.29–7.43 (5H, м, Ph), 7.05 (2H, ушир.с, NH₂), 4.84 (2H, с, NCH₂); ¹³С ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 157.6 (C=O), 135.4 (C), 128.6 (2CH), 128.1 (2CH), 127.9 (CH), 51.7 (NCH₂); ИК (тонкий слой) ν, см⁻¹: 3330 (ушир, с), 3312 (ушир, с), 3161 (ушир, с), 2682 (ушир, с), 2572 (ушир, с), 1963 (ушир, ср) (NH₂, NH₃⁺), 1674 (с) (амид-I), 1616 (с), 1587 (с), 1551 (с) (NH₃⁺), 1494 (сл) (ν CС_{аром}), 747 (с), 700 (с) (δ СН_{аром}). Вычислено для C₈H₁₂ClN₃O: С, 47.65; Н, 6.00; N, 20.84; Найдено: С, 47.63; Н, 6.14; N, 20.88.

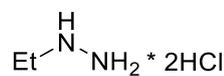
2-Октилсемикарбазид (64)



Соединение **63f** получали из NaN (0.098 г, 4.06 ммоль), семикарбазона ацетона **16** (0.446 г, 3.87 ммоль) и *n*-C₈H₁₇ (3.741 г, 19.37 ммоль) в сухом MeCN (20.0 мл) (кипячение, 9 ч), с последующей обработкой раствором HCl (3.2 мл) согласно методике, приведённой для соединения **63b**. К гидрохлориду, полученному после упаривания, добавили H₂O (5 мл) и Na₂CO₃ (1.789 г, 21.29 ммоль), после чего экстрагировали этилацетатом (4 × 3 мл). Объединенный экстракт упарили, остаток растирали с петролейным эфиром и охлаждали. Осадок отфильтровали, промыли петролейным эфиром, холодным эфиром (2 × 3 мл), после сушки получая соединение **64** (0.421 г, 58%). Аналитически чистый образец (белый порошок) получали кристаллизацией из смеси EtOH–H₂O (1:3).

Т.пл. 72–72.5 °С (EtOH–H₂O, 1:3 v/v). ¹Н ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 5.89 (2H, ушир.с, NH₂C=O), 4.33 (2H, с, NH₂-N), 3.26–3.32 (2H, м, NCH₂, частично перекрывается с сигналом HOD), 1.42–1.52 (2H, м, CH₂), 1.13–1.35 (10H, м, CH₂(CH₂)₃CH₂), 0.86 (3H, т, ³J = 6.7 Гц, CH₃); ¹³С ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 159.9 (C=O), 48.2 (NCH₂), 31.2 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 26.2 (CH₂), 26.1 (CH₂), 22.0 (CH₂), 13.9 (CH₃); ИК (тонкий слой) ν, см⁻¹: 3472 (ушир, ос), 3322 (ушир, ос), 3211 (ушир, с) (NH₂), 1649 (ушир, ос), 1615 (с), 1569 (с) (амид-I, NH₂). Вычислено для C₉H₂₁N₃O: С, 57.72; Н, 11.30; N, 22.44; Найдено, %: С, 57.73; Н, 11.47; N, 22.55.

Дигидрохлорид этилгидразина



К гидрохлориду 2-этилсемикарбазида **63b** (5.68 г, 0.04 ммоль) при перемешивании добавили концентрированный водный раствор HCl (7.7 мл). Колбу снабдили обратным холодильником с отводом и шлангом, полученный раствор кипятили с перемешиванием в течение 2 часов, после чего добавили новую порцию концентрированного раствора HCl (3.0 мл) и кипятили 1.5 ч. Раствор, содержащий небольшое количество осадка охладили, добавили концентрированный раствор HCl (6.0 мл), поставили на ледяную баню и убрали в холодильник на 1 ч. Полученную суспензию отфильтровали на холодном фильтре, после сушки над NaOH получая смесь дигидрохлорида гидразина и хлорида аммония (3.786 г).

Гидрат этилгидразина

$\text{Et}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ К перемешиваемой суспензии NaOH (4.58 г, 114.48 ммоль) в H₂O (2.9 мл) при охлаждении на ледяной бане небольшими порциями добавляли смесь дигидрохлорида гидразина и хлорида аммония (4.30 г). Полученную густую белую суспензию перемешивали на ледяной бане в течение 20 мин. Баню убрали, колбу перенесли на плитку, снабдили насадкой Кляйзена, водным холодильником и аллонжем, собирая фракцию с T_{кип} = 102–110 °С. К полученной бесцветной жидкости (4.339 г) добавили NaOH (1.5 г). К полученной двухслойной эмульсии добавили NaOH (1.22 г) и оставили на ночь. Нижний слой жидкости удалили, остаток перенесли в остродонную колбу и сушили над небольшим количеством NaOH в течение 72 ч. Нижний слой удалили, остаток перенесли в круглодонную колбу и перегнали с использованием воротникового холодильника, получив EtNHNH₂·1.43 H₂O* (0.829 г, 16% [в пересчёте на **16**], прозрачная бесцветная жидкость).

* Согласно данным спектра ¹H ЯМР с добавлением сукцинимиды в качестве стандарта

5. Выводы

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

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

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

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

6. Список литературы

1. Schmitz E. Cyclische Diazoverbindungen, I. Herstellung und Umsetzungen von Diazirinen / E. Schmitz, R. Ohme // *Chem. Ber.* – 1961 – Т. 94, № 8 – С. 2166–2173.
2. Zinner G. Über die Carbamoylierung von Hydrazin-Derivaten / G. Zinner, K. Dörschner // *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* – 1973 – Т. 306, № 1 – С. 35–44.
3. Skrupskaya T.V. Complexes of $\alpha\omega$ -bis(3,3-dialkyldiaziridin-1-yl)alkanes and their bis(2-arylcarbonyl) derivatives with cadmium and nickel salts / T.V. Skrupskaya, A.A. Kislukhin, A.V. Shevtsov, V.Yu. Petukhova, K.A. Lyssenko, N.N. Makhova // *Russ. Chem. Bull.* – 2008 – Т. 57, № 1 – С. 56–62.
4. Kamuf M. Investigation of the rearrangement in alkyl-bridged bis(carbamoyldiaziridine) derivatives / M. Kamuf, F. Rominger, O. Trapp // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012 – Т. 2012, № 25 – С. 4733–4739.
5. Taylor E.C. N- vs. O-acylation of 4,5-dihydro-1,3-oxadiazin-6-ones by ring enlargement / E.C. Taylor, H.M.L. Davies, W.T. Lavell, N.D. Jones // *J. Org. Chem.* – 1984 – Т. 49, № 12 – С. 2204–2208.
6. Graf R. β -Lactams, their polymerization and use as raw materials for fibers / R. Graf, G. Lohaus, K. Börner, E. Schmidt, H. Bestian // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1962 – Т. 1, № 9 – С. 481–488.
7. Santos M.S. Synthesis of highly substituted 1,2-diazetidines, small-ring scaffolds for drug discovery / M.S. Santos, A. Nortcliffe, W. Lewis, T.D. Bradshaw, C.J. Moody // *Chem. Eur. J.* – 2018 – Т. 24, № 33 – С. 8325–8330.
8. Skotnicki J.S. A convenient synthesis of 1-benzhydryl-N-arylsulfonyl-3-oxo-1,2-diazetidines-2-carboxamides. / J.S. Skotnicki // *J. Antibiot.* – 1986 – Т. 39, № 3 – С. 471–472.
9. Dean C. Synthesis of sp^3 -rich chemical libraries based upon 1,2-diazetidines / C. Dean, S. Roesner, S. Rajkumar, G.J. Clarkson, M. Jones, M. Shipman // *Tetrahedron.* – 2021 – Т. 79 – С. 131836.
10. Platz R. Tricyclic nitrogenous compounds having string plant growth regulating properties / R. Platz, W. Fuchs, N. Rieber, J. Jung, B. Wuerzer // пат. US4259235A – 1981.
11. Platz R. Tri/penta/aza-tetracyclo-dodeca/enes/dienes or -decaenes / R. Platz, W. Fuchs, N. Rieber, U.-R. Samel, J. Jung, B. Wuerzer // пат. US4268300A – 1981.
12. Hogenkamp D.J. Synthesis and decomposition of two cyclic (four-ring) azo compounds (Δ^1 -1,2-diazetidines) / D.J. Hogenkamp, F.D. Greene // *J. Org. Chem.* – 1993 – Т. 58, № 20 – С. 5393–5399.
13. Koerner Von Gustorf E. Photochemical and thermal 1,2- and 1,4-cycloaddition reactions of azodicarbonyl compounds with monoolefins / E. Koerner Von Gustorf, D.V. White, B. Kim, D. Hess, J. Leitich // *J. Org. Chem.* – 1970 – Т. 35, № 4 – С. 1155–1165.
14. Berlin J.M. Enantioselective nucleophilic catalysis: the synthesis of aza- β -lactams through [2+2] cycloadditions of ketenes with azo compounds / J.M. Berlin, G.C. Fu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008 – Т. 47, № 37 – С. 7048–7050.
15. Cremlyn R.J. Chlorosulfonation of some crisscross cycloadducts from isocyanates and diaryl azines / R.J. Cremlyn, R.M. Ellam, S. Farouk // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Relat. El.* – 2000 – Т. 161, № 1 – С. 213–238.

16. Du S. Palladium-catalyzed cascade carbonylative synthesis of 1,2,4-triazol-3-ones from hydrazonoyl chlorides and NaN_3 / S. Du, W.-F. Wang, Y. Song, Z. Chen, X.-F. Wu // *Org. Lett.* – 2021 – T. 23, № 3 – C. 974–978.
17. Wu X.-F. Development of a general palladium-catalyzed carbonylative Heck reaction of aryl halides / X.-F. Wu, H. Neumann, A. Spannenberg, T. Schulz, H. Jiao, M. Beller // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010 – T. 132, № 41 – C. 14596–14602.
18. Du S. Synthesis of 3*H*-1,2,4-triazol-3-ones via NiCl_2 -promoted cascade annulation of hydrazonoyl chlorides and sodium cyanate / S. Du, Z. Yang, J. Tang, Z. Chen, X.-F. Wu // *Org. Lett.* – 2021 – T. 23, № 6 – C. 2359–2363.
19. Cowden C.J. A new synthesis of 1,2,4-triazolin-5-ones: application to the convergent synthesis of an NK-1 antagonist / C.J. Cowden, R.D. Wilson, B.C. Bishop, I.F. Cottrell, A.J. Davies, U.H. Dolling // *Tetrahedron Lett.* – 2000 – T. 41, № 44 – C. 8661–8664.
20. Hale J.J. Structural optimization affording 2-(*R*)-(1-(*R*)-3,5-bis(trifluoromethyl) phenylethoxy)-3-(*S*)-(4-fluoro)phenyl-4-(3-oxo-1,2,4-triazol-5-yl)methylmorpholine, a potent, orally active, long-acting morpholine acetal human NK-1 receptor antagonist / J.J. Hale, S.G. Mills, M. MacCoss, P.E. Finke, M.A. Cascieri, S. Sadowski, E. Ber, G.G. Chicchi, M. Kurtz, J. Metzger, G. Eiermann, N.N. Tsou, F.D. Tattersall, N.M.J. Rupniak, A.R. Williams, W. Rycroft, R. Hargreaves, D.E. MacIntyre // *J. Med. Chem.* – 1998 – T. 41, № 23 – C. 4607–4614.
21. Huang X. Manipulation of N,O-nucleophilicity: efficient formation of 4-*N*-substituted 2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazolin-3-ones / X. Huang, A. Palani, D. Xiao, R. Aslanian, N.-Y. Shih // *Org. Lett.* – 2004 – T. 6, № 25 – C. 4795–4798.
22. Barnish I.T. Benzohydrazides, benzothiohydrazides, and benzamidrazones as sources of 1,3,4(2*H*)-oxadiazolenones, 1,3,4(2*H*)-thiadiazolenones, and 1,2,4(5*H*)-triazolenones / I.T. Barnish, S.C. Fung, M.S. Gibson, S.R. Khan, G.A. Pawalchak, K.M. Tse // *J. Heterocycl. Chem.* – 1986 – T. 23, № 2 – C. 417–419.
23. Liu J. Design, synthesis and structure-activity relationships of novel 4-phenoxyquinoline derivatives containing 1,2,4-triazolone moiety as c-Met kinase inhibitors / J. Liu, M. Nie, Y. Wang, J. Hu, F. Zhang, Y. Gao, Y. Liu, P. Gong // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016 – T. 123 – C. 431–446.
24. Bi F. Discovery of 1,3,4-oxadiazol-2-one-containing benzamide derivatives targeting FtsZ as highly potent agents of killing a variety of MDR bacteria strains / F. Bi, D. Song, Y. Qin, X. Liu, Y. Teng, N. Zhang, P. Zhang, N. Zhang, S. Ma // *Bioorg. Med. Chem.* – 2019 – T. 27, № 14 – C. 3179–3193.
25. Nagy D. Synthesis of 2-aryl-1,2,4-triazol-3-one derivatives from β -nitroenamines / D. Nagy, M.V. Pilipecz, L.A. Kiss, A. Alekszi-Kaszás, A. Simon, G.Z. Schlosser, P. Nemes, T.R. Varga // *Synth. Commun.* – 2021 – T. 51, № 13 – C. 1–7.
26. Bakhotmah D.A. Design and synthesis of some new 3-oxo/thioxo-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]benzimidazole derivatives bearing a 4-tolyl sulfonyl moiety as antimycobacterial agents / D.A. Bakhotmah, A.A. Al-Ahmadi // *Polycycl. Aromat. Comp.* – 2021 – T. 41, № 7 – C. 1459–1471.
27. Bongers A. Synthesis of cyclic azomethine imines by cycloaddition reactions of *N*-isocyanates and *N*-isothiocyanates / A. Bongers, I. Ranasinghe, P. Lemire, A. Perozzo, J.-F. Vincent-Rocan, A.M. Beauchemin // *Org. Lett.* – 2016 – T. 18, № 15 – C. 3778–3781.

28. Hale J.J. 2(S)-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)oxy)-3(S)-phenyl-4-((3-oxo-1,2,4-triazol-5-yl)methyl)morpholine (1): a potent, orally active, morpholine-based human neurokinin-1 receptor antagonist / J.J. Hale, S.G. Mills, M. MacCoss, S.K. Shah, H. Qi, D.J. Mathre, M.A. Cascieri, S. Sadowski, C.D. Strader, D.E. MacIntyre, J.M. Metzger // *J. Med. Chem.* – 1996 – T. 39, № 9 – C. 1760–1762.
29. Heilbron I.M. CLIX. Contributions to our knowledge of semicarbazones. Part I. Semicarbazones of phenyl styryl ketone / I.M. Heilbron, F.J. Wilson // *J. Chem. Soc., Trans.* – 1912 – T. 101 – C. 1482–1490.
30. Wilson F.J. CI.—Stereoisomeric semicarbazones / F.J. Wilson, R.M. Macaulay // *J. Chem. Soc., Trans.* – 1924 – T. 125 – C. 841–844.
31. Anteunis M. Isomerism of semicarbazones of 6-hydroxy-4,7-dimethoxy- and 6-hydroxy-4-methoxy-benzofuran-5-yl methyl ketone and derivatives / M. Anteunis, F. Borremans, W. Tadros, A.H.A. Zaher, S.S. Gliobrial // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1972 – C. 616–619.
32. Uda M. Ring-chain tautomerism of aldehyde N-methylated semicarbazones / M. Uda, S. Kubota // *J. Heterocycl. Chem.* – 1978 – T. 15, № 5 – C. 807–812.
33. Pilgram K. 1-Phenyl-3,3,4-trialkyl-1,2,4-triazolidin-5-ones via cycloisomerization of ketone 4-alkyl-2-phenylsemicarbazones / K. Pilgram, R.D. Skiles, G.E. Pollard // *J. Heterocycl. Chem.* – 1976 – T. 13, № 6 – C. 1257–1263.
34. Schildknecht H. Ring-Ketten-Tautomerie bei 2-Phenyl-semicarbazonen / H. Schildknecht, G. Hatzmann // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1969 – T. 724, № 1 – C. 226–228.
35. Gruttadauria M. Oxidative cyclization of some aldehyde semicarbazones induced by metallic salts / M. Gruttadauria, F. Buccheri, G. Cusmano, P. Lo Meo, R. Noto, G. Werber // *J. Heterocycl. Chem.* – 1993 – T. 30, № 3 – C. 765–770.
36. Knorr L. Ueber das symmetrische Dimethyl-hydrazin / L. Knorr, A. Köhler // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1906 – T. 39, № 3 – C. 3257–3265.
37. Busch M. Ueber Benzaldehydphenyl-hydrazon-N-carbonsäurechlorid / M. Busch, A. Walter // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1903 – T. 36, № 2 – C. 1357–1362.
38. Bailey J. The use of cyanic acid in glacial acetic acid solution, and in mixtures of glacial acetic acid with other organic solvents. Derivatives of 1-isobutyric acid amino-5-dimethylhydantoin. / J. Bailey, W. Read // *J. Am. Chem. Soc.* – 1915 – T. 37, № 8 – C. 1884–1893.
39. Arnold A. Zur Kenntniss der Ketonhydrazone aromatischer Hydrazine / A. Arnold // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1897 – T. 30, № 1 – C. 1015–1017.
40. Goodwin R. 2-Phenyl semicarbazide / R. Goodwin, J. Bailey // *J. Am. Chem. Soc.* – 1924 – T. 46, № 12 – C. 2827–2832.
41. Schantl J. 2-Aryl-5, 5-dimethyl-1,2,4-triazolidin-3-one derivatives / J. Schantl, P. Hebeisen // *Sci. Pharm.* – 1983 – T. 51 – C. 379–390.
42. Schantl J.G. α -Arylazoalkyl isocyanates and isothiocyanates by potassium permanganate oxidation of 2,5,5-trisubstituted 1,2,4-triazolidin-3-ones and 1,2,4-triazolidin-3-thiones / J.G. Schantl, P. Hebeisen, L. Minach // *Synthesis.* – 1984 – T. 1984, № 4 – C. 315–317.

43. Schanlt J. Oxidation of 3,3-dimethyl-1-phenyl-1,2,4-triazolidine-5-thione / J. Schanlt // *Monatsh. Chem.* – 1974 – T. 105 – C. 427–440.
44. Tsuge O. Studies of thiobenzoyl isocyanate—I: Reaction of thiobenzoyl isocyanate with hydrazines / O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Tashiro // *Tetrahedron.* – 1968 – T. 24, № 14 – C. 5205–5214.
45. Tsuge O. Studies of acyl and thioacyl isocyanates. XIV. The reactions of benzoyl and thiobenzoyl isocyanates with hydrazones / O. Tsuge, S. Kanemasa // *Bull. Chem. Soc. Jap.* – 1974 – T. 47, № 11 – C. 2676–2681.
46. George B. Heterocycles from N-ethoxycarbonylthioamides and dinucleophilic reagents. 1. Dihydro-1,2,4-triazolones and 1,2,4-oxadiazolones / B. George, E.P. Papadopoulos // *J. Org. Chem.* – 1976 – T. 41, № 20 – C. 3233–3237.
47. Luo C. Synthetic method of sulfentrazone intermediate / Luo C., Li Y. // пат. CN114315744A – 2022.
48. Xie R. Design, synthesis and insecticide activity of novel acetylcholinesterase inhibitors: triazolinone and phthalimide heterodimers / R. Xie, X. Mei, J. Ning // *Chem. Pharm. Bull.* – 2019 – T. 67, № 4 – C. 345–350.
49. Schulz U. Investigations on synthesis and structure elucidation of novel [1,2,4] triazolo[1,2-a]pyridazine-1-thiones and their inhibitory activity against inducible nitric oxide synthase / U. Schulz, A. Grossmann, M. Witetschek, C. Lemmerhirt, M. Polzin, B. Haertel, H. Wanka, O. Morgenstern // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013 – T. 21, № 17 – C. 5518–5531.
50. Kane J.M. 2, 4-Dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones as potential antidepressant agents / J.M. Kane, M.W. Dudley, S.M. Sorensen, F.P. Miller // *J. Med. Chem.* – 1988 – T. 31, № 6 – C. 1253–1258.
51. Kane J.M. Long-range fluorine-proton coupling in 1,2,4-triazole derivatives / J.M. Kane, C.R. Dalton, M.A. Staeger, E.W. Huber // *J. Heterocycl. Chem.* – 1995 – T. 32, № 1 – C. 183–187.
52. Siwek A. Study of direction of cyclization of 1-azolil-4-aryl/alkyl-thiosemicarbazides / A. Siwek, M. Wujec, M. Dobosz, I. Wawrzycka-Gorczyca // *Heteroat. Chem.* – 2010 – T. 21, № 7 – C. 521–532.
53. Enders D. Preparation and application of 1,3,4-triphenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ylidene, a stable carbene / D. Enders, K. Breuer, U. Kallfass, T. Balensiefer // *Synthesis.* – 2003 – T. 2003, № 8 – C. 1292–1295.
54. Funt L.D. Synthesis, transformations of pyrrole- and 1,2,4-triazole-containing ensembles, and generation of pyrrole-substituted triazole NHC / L.D. Funt, O.A. Tomashenko, A.F. Khlebnikov, M.S. Novikov, A.Y. Ivanov // *J. Org. Chem.* – 2016 – T. 81, № 22 – C. 11210–11221.
55. Abu-Hashem A.A. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel triazole, tetrazole, and spiropyrimidine-thiadiazole derivatives / A.A. Abu-Hashem, M. El-Shazly // *Polycycl. Aromat. Comp.* – 2021 – T. 41, № 3 – C. 478–497.
56. Kuz'menko T. Regioselectivity of N-substitution in bis-alkylation of 1,2,4-triazolo [1,5-a]benzimidazole-2-thione / T. Kuz'menko, V. Kuz'menko, L. Divaeva, A. Morkovnik, G. Borodkin // *Russ. Chem. Bull.* – 2012 – T. 61 – C. 1161–1168.
57. Schulz U. Synthesis and structure elucidation of 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1-H-[1,2,4]triazolo[1,2-a]pyridazine-1-thione, 3,3-disubstituted and 2-substituted derivatives and evaluation of their inhibitory

- activity against inducible nitric oxide synthase / U. Schulz, M. Freitag, K. Schmidt, M. Witetschek, M. Polzin, O. Morgenstern // *Die Pharmazie*. – 2014 – T. 69, № 10 – C. 731–744.
58. Yang H. Design, synthesis and biological evaluation of 2-amino-4-(1,2,4-triazol)pyridine derivatives as potent EGFR inhibitors to overcome TKI-resistance / H. Yang, R. Yan, Y. Jiang, Z. Yang, X. Zhang, M. Zhou, X. Wu, T. Zhang, J. Zhang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020 – T. 187 – C. 111966.
59. Navidpour L. Syntheses of 5-alkylthio-1,3-diaryl-1,2,4-triazoles / L. Navidpour, L. Karimi, M. Amini, M. Vosooghi, A. Shafiee // *J. Heterocycl. Chem.* – 2004 – T. 41, № 2 – C. 201–204.
60. Navidpour L. Design, synthesis, and biological evaluation of substituted 3-alkylthio-4,5-diaryl-4H-1,2,4-triazoles as selective COX-2 inhibitors / L. Navidpour, H. Shafaroodi, K. Abdi, M. Amini, M.H. Ghahremani, A.R. Dehpour, A. Shafiee // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006 – T. 14, № 8 – C. 2507–2517.
61. Zelenin K.N. Ring-chain tautomerism of N-substituted thiosemicarbazones / K.N. Zelenin, O.B. Kuznetsova, V.V. Alekseyev, P.B. Terentyev, V.N. Torocheshnikov, V.V. Ovcharenko // *Tetrahedron*. – 1993 – T. 49, № 6 – C. 1257–1270.
62. Buscemi S. Photocyclization reaction of some 2-methyl-4-phenyl-substituted aldehyde thiosemicarbazones. Mechanistic aspects / S. Buscemi, M. Gruttadauria // *Tetrahedron*. – 2000 – T. 56, № 7 – C. 999–1004.
63. Noto R. Substituent effect on oxidative cyclization of aldehyde thiosemicarbazones with ferric chloride / R. Noto, F. Buccheri, G. Cusmano, M. Gruttadauria, G. Werber // *J. Heterocycl. Chem.* – 1991 – T. 28, № 5 – C. 1421–1427.
64. Noto R. A quantitative study of substituent effects on oxidative cyclization of some 2-aryl-substituted aldehyde thiosemicarbazones induced by ferric chloride and cupric perchlorate / R. Noto, P.L. Meo, M. Gruttadauria, G. Werber // *J. Heterocycl. Chem.* – 1999 – T. 36, № 3 – C. 667–674.
65. Lagoja I.M. 1,2,4-Triazole derivatives inhibiting the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in vitro / I.M. Lagoja, C. Pannecouque, L. Musumeci, M. Froeyen, A. Van Aerschot, J. Balzarini, P. Herdewijn, E. De Clercq // *Helv. Chim. Acta*. – 2002 – T. 85, № 7 – C. 1883–1892.
66. Schantl J.G. Oxidation and rearrangement of 5-substituted 5-ethoxycarbonyl [1,2,4]triazolidine-3-thiones. / J.G. Schantl, S. Lang, K. Wurst // *Heterocycles*. – 1999 – T. 50, № 1 – C. 251–258.
67. Huggins W.M. 1,2,4-Triazolidine-3-thiones as narrow spectrum antibiotics against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* / W.M. Huggins, B.M. Minrovic, B.W. Corey, A.C. Jacobs, R.J. Melander, R.D. Sommer, D.V. Zurawski, C. Melander // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2017 – T. 8, № 1 – C. 27–31.
68. Molina P. Iminophosphorane-mediated synthesis of 2H-indazole derivatives: preparation of 2,3-diamino-2H-indazoles by intramolecular trapping of phosphazides and 1H-1,2,4-triazolo[2,3-b]indazoles by a tandem aza-Wittig/heterocumulene-mediated strategy / P. Molina, A. Arques, M.V. Vinader // *J. Org. Chem.* – 1990 – T. 55, № 15 – C. 4724–4731.
69. Blanco G. Application of the aza-Wittig reaction to the synthesis of pyrazinothienotriazolopyrimidinones: a new tetracyclic ring system / G. Blanco, J.M. Quintela, C. Peinador // *Tetrahedron*. – 2008 – T. 64, № 7 – C. 1333–1344.

70. Hu Y.-G. Efficient synthesis and fungicidal activities of strobilurin analogues containing benzofuro[3,2-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a] pyrimidinone side chains / Y.-G. Hu, L. Li, Q.-Y. Zhang, A.-N. Zhang, C. Feng, P. He // *Heterocycl. Comm.* – 2015 – T. 21, № 6 – C. 345–348.
71. Li Q. Synthesis and biological activity of fused furo[2,3-d]pyrimidinone derivatives as analgesic and antitumor agents / Q. Li, Y.-M. Chen, Y.-G. Hu, X. Luo, J.K.S. Ko, C.W. Cheung // *Res. Chem. Intermediat.* – 2016 – T. 42 – C. 939–949.
72. Bogdanowicz A. The synthesis and microbiological activity of new 4-chloropyridin-2-yl derivatives / A. Bogdanowicz, H. Foks, A. Kedzia // *Heterocycles.* – 2009 – T. 78, № 9 – C. 2217–2231.
73. Edwards L. Additional heteropolycyclic compounds and their use as metabotropic glutamate receptor antagonists / L. Edwards, M. Isaac, M. Johansson, A. Kers, J. Malmberg, D. McLeod, A. Mindis, K. Staaf, A. Slassi, T. Stefanac, T. Stormann, D. Wensbo, T. Xin, J. Arora // пат. US20050272779A1 – 2005.
74. Luciano M.P. Pyrrole-modified porphyrins containing eight-membered heterocycles using a reversal of the “breaking and mending” strategy / M.P. Luciano, A.O. Atoyebi, W. Tardie, M. Zeller, C. Brückner // *J. Org. Chem.* – 2020 – T. 85, № 23 – C. 15273–15286.
75. Alekseyev V. Reaction of carbohydrazide with 1,2-dicarbonyl compounds / V. Alekseyev, A. Saminskaya, S. Yakimovich // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2012 – T. 48 – C. 476–480.
76. Saloutina L. Trifluoromethyl-containing 1,2,4-triazines. Synthesis on the base of perfluorobiacetyl and reactions with thiosemicarbazide and thiourea / L. Saloutina, A.Y. Zapevalov, M. Kodess, P. Slepukhin, I. Ganebnykh, V. Saloutin, O. Chupakhin // *J. Fluor. Chem.* – 2019 – T. 227 – C. 109362.
77. Ahuja P. Anticonvulsant evaluation of clubbed indole-1,2,4-triazine derivatives: a synthetic approach / P. Ahuja, N. Siddiqui // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014 – T. 80 – C. 509–522.
78. Abd El-Moneim M. Synthesis of fused 1,2,4-triazines as potential antimicrobial and antitumor agents / M. Abd El-Moneim, J. Hasanen, I. El-Deen, W. Abd El-Fattah // *Res. Chem. Intermediat.* – 2015 – T. 41 – C. 3543–3561.
79. Gante J. Peptide analog systems. 9. Synthesis of 1,2,4-triazines. 16. Bridged azapeptides, a class of novel 1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3(2*H*)ones / J. Gante, H. Neunhoeffler, A. Schmidt // *J. Org. Chem.* – 1994 – T. 59, № 21 – C. 6487–6489.
80. Kravchenko A.N. HNO₂-assisted triazine cycle contraction in 3-oxo-, 3-thioxo- and 3-imino-5,7-dimethyl-4a,7a-diphenyl-perhydroimidazo[4,5-*e*][1,2,4]triazin-6-ones / A.N. Kravchenko, G.A. Gazieva, S.V. Vasilevskii, P.A. Belyakov, Y.V. Nelyubina // *Mendeleev Commun.* – 2012 – T. 6, № 22 – C. 299–301.
81. Gazieva G.A. Synthesis of N-{5-oxo-2-thioxo(2,5-dithioxo) hexahydroimidazo-[4,5-*d*]imidazol-1(2*H*)-yl} formamides / G.A. Gazieva, T.B. Karpova, T.V. Nechaeva, Y.V. Nelyubina, I.E. Zanin, A.N. Kravchenko // *Synlett.* – 2017 – T. 28, № 07 – C. 858–862.
82. Gazieva G.A. Substituted N-aminothioglycolurils containing thiosemicarbazone moiety and their cytotoxic activity in vitro / G.A. Gazieva, L.V. Anikina, S.A. Pukhov, T.B. Karpova, Y.V. Nelyubina, A.N. Kravchenko // *Mol. Divers.* – 2016 – T. 20 – C. 837–846.

83. Wang B. A facile synthesis of pyrimidone derivatives and single-crystal characterization of pymetrozine / B. Wang, S. Ke, B. Kishore, X. Xu, Z. Zou, Z. Li // *Synth. Commun.* – 2012 – T. 42, № 16 – C. 2327–2336.
84. Forest M.C. A novel class of cardiotonic agents: synthesis and biological evaluation of 5-substituted 3,6-dihydrothiadiazin-2-ones with cyclic AMP phosphodiesterase inhibiting and myofibrillar calcium sensitizing properties / M.C. Forest, P. Lahouratate, M. Martin, G. Nadler, M.J. Quiniou, R.G. Zimmermann // *J. Med. Chem.* – 1992 – T. 35, № 1 – C. 163–172.
85. Milcent R. New synthesis of 4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3(2*H*)-one derivatives through cyclic transformation of 1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one derivatives / R. Milcent, B. Yver, G. Barbier // *J. Heterocycl. Chem.* – 1992 – T. 29, № 4 – C. 959–962.
86. Turgut Z. Reactions of 1,4-dianion of methyl 2-thienyl ketone *N*-ethoxycarbonylhydrazone with derivatives of carboxylic acids, and the synthesis of pyrazolotriazin-7-ones / Z. Turgut, N. Öcal // *Russ. J. Org. Chem.* – 2002 – T. 38 – C. 602–605.
87. Derasp J.S. Divergent reactivity of *N*-isocyanates with primary and secondary amines: access to pyridazinones and triazinones / J.S. Derasp, J.-F. Vincent-Rocan, A.M. Beauchemin // *Org. Lett.* – 2016 – T. 8 – № 4 – C. 658–661.
88. Abdo N.Y.M. Uses of cyclohexane-1,3-dione for the synthesis of 1,2,4-triazine derivatives as anti-proliferative agents and tyrosine kinases inhibitors / N.Y.M. Abdo, R.M. Mohareb, P.A. Halim // *Bioorg. Chem.* – 2020 – T. 97 – C. 103667.
89. Jochims J.C. 2-Keto-isothiocyanate / J.C. Jochims, A. Abu-Taha // *Chem. Ber.* – 1976 – T. 109, № 1 – C. 154–167.
90. Safarov S. Ring-expansion of 5-methylene-thiazolidine-2-thione with hydrazine / S. Safarov, E. Pulatov, M.A. Kukaniev, H. Kolshorn, H. Meier // *J. Heterocycl. Chem.* – 2009 – T. 46 – C. 552–554.
91. Gros G. Modular construction of quaternary hemiaminal-based inhibitor candidates and their *in cellulo* assessment with HIV-1 protease / G. Gros, L. Martinez, A.S. Gimenez, P. Adler, P. Maurin, R. Wolkowicz, P. Falson, J. Hasserodt // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013 – T. 21, № 17 – C. 5407–5413.
92. Ivanovich R.A. One-pot synthesis of aza-diketopiperazines enabled by controlled reactivity of *N*-isocyanate precursors / R.A. Ivanovich, J.-F. Vincent-Rocan, E.B. Elkaeed, A.M. Beauchemin // *Org. Lett.* – 2015 – T. 17, № 19 – C. 4898–4901.
93. Polat D.E. Formation of complex hydrazine derivatives via aza-Lossen rearrangement / D.E. Polat, D.D. Brzezinski, A.M. Beauchemin // *Org. Lett.* – 2019 – T. 21, № 12 – C. 4849–4852.
94. Lwowski W. Cycloadditions of aminoisocyanates to heterocumulenes / W. Lwowski, R.A. de Mauriac, R.A. Murray, L. Lünow // *Tetrahedron Lett.* – 1971 – T. 12, № 5 – C. 425–428.
95. Reichen W. Oxygen-, nitrogen-, and sulfur-substituted heteroallenes / W. Reichen // *Chem. Rev.* – 1978 – T. 78, № 5 – C. 569–588.
96. Wentrup C. Amino-, alkoxy-, and alkylthio-isocyanates and -isothiocyanates, RX-NCY, their isomers RX-YCN and RX-CNY, and their rearrangements / C. Wentrup, J. J. Finnerty, R. Koch // *Curr. Org. Chem.* – 2011 – T. 15, № 11 – C. 1745–1759.

97. Özcan S. Synthesis of fused tetrazolone derivatives / S. Özcan, Z. Ekmekci, B. Müjde, M. Balci // Turk. J. Chem. – 2013 – T. 37, № 4 – C. 610–618.
98. Dahab M.A. Thieme chemistry journals awardees—where are they now? A cascade synthesis of 1,2,4-triazin-3(2*H*)-ones using nitrogen-substituted isocyanates / M.A. Dahab, J.S. Derasp, A.M. Beauchemin // Synlett. – 2017 – T. 28, № 4 – C. 456–460.
99. Verardo G. 5-Substituted 4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3(2*H*)-ones from the unprecedented reaction between α -*N*-protected amino acid hydrazides and NaBH₄ / G. Verardo, P. Geatti, M. Merli, P. Strazzolini // Eur. J. Org. Chem. – 2006 – T. 2006, № 11 – C. 2638–2643.
100. Bukowski L. Synthesis of new imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives / L. Bukowski // Chem. Heterocycl. Compd. – 2002 – T. 38 – C. 828–835.
101. Stýskala J. Synthesis of 2-aryl-4-(benzimidazol-2-yl)-1,2-dihydro[1,2,4]triazino-[4,5-*a*]benzimidazol-1-one derivatives with preferential cytotoxicity against carcinoma cell lines / J. Stýskala, L. Stýskalová, J. Slouka, M. Hajdúch // Eur. J. Med. Chem. – 2008 – T. 43, № 3 – C. 449–455.
102. Bhatia P.A. 5-Lipoxygenase inhibitors: synthesis and structure-activity relationships of a series of 1-Aryl-2*H*,4*H*-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-ones / P.A. Bhatia, C.D. Brooks, A. Basha, J.D. Ratajczyk, B.P. Gunn, J.B. Bouska, C. Lanni, P.R. Young, R.L. Bell, G.W. Carter // J. Med. Chem. – 1996 – T. 39, № 20 – C. 3938–3950.
103. Ali T.E.-S. Synthesis and fungicidal activity of some new 4*H*-chromen-4-ones containing some 1,3-thiazole, 1,3-thiazine, 1,2,4-triazole and 1,2,4-triazine moieties / T.E.-S. Ali // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Relat. El. – 2007 – T. 182, № 8 – C. 1717–1726.
104. Scovill J.P. Unusually facile ring-opening reaction in the pyridine system / J.P. Scovill, J. Silverton // J. Org. Chem. – 1980 – T. 45, № 22 – C. 4372–4376.
105. Li L.-X. Synthesis, characterization, and antifungal activity of novel benzo[4,5]imidazo[1,2-*d*][1,2,4]triazine derivatives / L.-X. Li, J. Jiao, X.-B. Wang, M. Chen, X.-C. Fu, W.-J. Si, C.-L. Yang // Molecules. – 2018 – T. 23, № 4 – C. 746.
106. Laskos E. Synthesis and spectroscopic characterisation of 4,5-dihydro-[1,2,3] triazolo[5,1-*f*][1,2,4]triazines. A novel condensed heterocyclic ring system. / E. Laskos, P.S. Lianis, N.A. Rodios // J. Heterocycl. Chem. – 1996 – T. 33, № 3 – C. 599–604.
107. Edmont D. 8-Fluoro-4-hydroxy-1*H*-[1,2,4]triazino[4,5-*a*]quinoline-1,6(2*H*)-dione: Synthesis and reactivity / D. Edmont, J. Chenault // J. Heterocycl. Chem. – 2003 – T. 40, № 5 – C. 789–793.
108. Jeoung D. Phthalazinone-assisted C–H amidation using dioxazolones under Rh (III) Catalysis / D. Jeoung, K. Kim, S.H. Han, P. Ghosh, S.H. Lee, S. Kim, W. An, H.S. Kim, N.K. Mishra, I.S. Kim // J. Org. Chem. – 2020 – T. 85, № 11 – C. 7014–7023.
109. Hu M. Parallel synthesis of 1,6-disubstituted-1,2,4-triazin-3-ones on solid-phase / M. Hu, W. Huang, M.A. Giulianotti, R.A. Houghten, Y. Yu // ACS Comb. Sci. – 2013 – T. 15, № 7 – C. 335–339.
110. Trepanier D.L. Substituted-3-thio-1,2,4-triazines / D.L. Trepanier // пат. US4002624A – 1977.
111. Flefel E.M. Synthesis of some new pyridazine derivatives for anti-HAV evaluation / E.M. Flefel, W.A. Tantawy, W.I. El-Sofany, M. El-Shahat, A.A. El-Sayed, D.N. Abd-Elshafy // Molecules. – 2017 – T. 22, № 1 – C. 148.

112. El-Mahdy K.M. A simple synthesis and antimicrobial activity of some new 1,2,4-triazolopyrimidine derivatives / K.M. El-Mahdy, A.M. El-Kazak // *Heterocycles*. – 2021 – T. 102, № 4 – C. 731–742.
113. Leblanc J. New advances in the synthesis of emerging cyclic amidrazones to foster bioisosterism of azaheterocycles / J. Leblanc, M. Mathé-Allainmat, S. Grosse, J. Guillemont, A. Tessier, J. Lebreton // *Eur. J. Org. Chem.* – 2023 – T. 26, № 10 – C. e202300033.
114. Zhu G. Base-catalyzed diastereoselective [3+3] annulation of 3-isothiocyanatooxindoles and azomethine imines / G. Zhu, W. Sun, C. Wu, G. Li, L. Hong, R. Wang // *Org. Lett.* – 2013 – T. 15, № 19 – C. 4988–4991.
115. Dobrotă C. Expedient access to fused quinoxalines via Dess–Martin periodinane-mediated cyclization of unsymmetrical phenylenediamide derivatives / C. Dobrotă, J. Graeupner, I. Dumitru, M. Matache, C.C. Paraschivescu // *Tetrahedron Lett.* – 2010 – T. 51, № 9 – C. 1262–1264.
116. Brooks D.W. Triazinone lipoyxygenase compounds / D.W. Brooks, A. Basha, B.P. Gunn, P.A. Bhatia // пат. US4970210A – 1990.
117. Morgenstern O. Darstellung von 3,5-Dimethyl-2-thioxo-1,2-dihydro-3*H*-1,3,4-benzotriazepinen / O. Morgenstern, P. Richter // *Pharmazie*. – 1985 – T. 40, № 10 – C. 694–696.
118. Richter P. Synthese von 3-Alkyl-5-phenyl-2-thioxo-3*H*-1,2-dihydrocycloalkal[4,5]thieno[2,3-*e*][1,2,4]triazepinen / P. Richter, D. Oertel, F. Oertel // *Pharmazie*. – 1988 – T. 43, № 11 – C. 753–755.
119. Richter P. Synthese von 5-Phenyl-2-thioxo-1,3,4-benzotriazepinen / P. Richter, O. Morgenstern, A. Besch // *Pharmazie*. – 1988 – T. 43, № 1 – C. 5–10.
120. Richter P. Zur Darstellung von 2-Thioxo-2,3-dihydro-1,3,4-benzo-triazepin / P. Richter, K. Gerisch // *Pharmazie*. – 1979 – T. 30, № 12 – C. 847–848.
121. Mosher W.A. Investigation of routes to indeno[2,1-*f*]-2*H*-1,2,4-triazepinediones / W.A. Mosher, R.H. Foothill // *J. Heterocycl. Chem.* – 1971 – T. 8, № 2 – C. 209–214.
122. Molina P. Bridgehead nitrogen heterocycles from 2,4,6-triphenyl-pyrylium cation and thiosemicarbazide or thiocarbohydrazide / P. Molina, A. Tàrraga, C. Serrano // *Tetrahedron*. – 1984 – T. 40, № 23 – C. 4901–4910.
123. Fesenko A.A. Synthesis of aryl substituted 2,4,5,6-tetrahydro-3*H*-1,2,4-triazepine-3-thiones/ones starting from chalcone-derived β -isothiocyanato ketones / A.A. Fesenko, M.S. Grigoriev, A.D. Shutalev // *Tetrahedron*. – 2016 – T. 72, № 49 – C. 7952–7967.
124. Losse G. Neue Siebengliedrige Heterocyclen Auf Thiosemicarbazidbasis / G. Losse, H. Uhlig // *Chem. Ber.* – 1957 – T. 90, № 2 – C. 257–260.
125. Losse G. Substituierte 7gliedrige Heterocyclen mit mehreren Heteroatomen / G. Losse, E. Wottgen, H. Just // *J. Prakt. Chem.* – 1958 – T. 7, № 1–2 – C. 28–37.
126. Losse G. Ringschlussreaktionen mit Thiosemicarbaziden / G. Losse, W. Hessler, A. Barth // *Chem. Ber.* – 1958 – T. 91, № 1 – C. 150–157.
127. Losse G. Synthese und Reaktionen der Heptriazinone / G. Losse, W. Farr // *J. Prakt. Chem.* – 1959 – T. 8, № 5–6 – C. 298–305.

128. Ebnöther A. Über Azetidin-2, 4-dione (Malonimide) / A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi, J. Rutschmann, E. Schreier, R. Steiner, R. Süess, A. Vogel // *Helv. Chim. Acta.* – 1959 – T. 42, № 3 – C. 918–955.
129. Stanovnik B. Zur Reaktion von 1,1,3,3-Tetraäthoxypropan mit Thiosemicarbaziden / B. Stanovnik, M. Tršler // *Sci. Nat.* – 1965 – T. 52 – C. 207–207.
130. Hasnaoui A. Studies on 1,4-diazepines and 1,2,4-triazepines. IX. Syntheses of new 1,2,4-triazepines / A. Hasnaoui, J. Lavergne, P. Viallefont // *Chem. Inform.* – 1978 – T. 15, № 1 – C. 71–75.
131. Hassan M.M. Substituted quinolinones. 18. 3-Acetyl-4-methylthioquinolin-2(1*H*)-one as useful synthon intermediate for synthesis of some new quinolinones / M.M. Hassan, E.S. Othman, M. Abass // *Res. Chem. Intermediat.* – 2013 – T. 39 – C. 1209–1225.
132. Hassan A.A. Synthesis of pyrazolylthiazole and pyrazolyl-1,2,4-triazepine derivatives / A.A. Hassan, T.M. Bebir, M.I. El-Gamal // *J. Chem. Res.* – 2014 – T. 38, № 1 – C. 27–31.
133. Abass M. Substituted quinolinones 27. Regioselective synthesis of pyrazolo-, oxazolo-, and triazepinoquinoline derivatives / M. Abass, H.M. Hassanin, H.A. Allimony, H. Hassan // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015 – T. 51 – C. 1023–1029.
134. Sankaran M. Synthesis, antioxidant and toxicological study of novel pyrimido quinoline derivatives from 4-hydroxy-3-acyl quinolin-2-one / M. Sankaran, C. Kumarasamy, U. Chokkalingam, P.S. Mohan // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010 – T. 20, № 23 – C. 7147–7151.
135. Abdel-Ghany H. Novel synthesis of some spiro heterocycles derived from 3-hydroxy-3(2-oxocyclohexyl)-indolin-2-one / H. Abdel-Ghany, A. Khodairy, H. Moustafa // *Synth. Commun.* – 2000 – T. 30, № 7 – C. 1257–1268.
136. Mathes R.A. A synthesis of 2-pyrimidinethiols / R.A. Mathes, F.D. Stewart, F. Swedish Jr // *J. Am. Chem. Soc.* – 1948 – T. 70, № 4 – C. 1452–1453.
137. Zigeuner G. Notiz zur Struktur des Umsetzungsproduktes von 4-Isothiocyanato-4-methyl-2-pentanone mit Hydrazin — Über das 2,4,5,6-Tetrahydro-5,5,7-trimethyl-3*H*-1,2,4-triazepin-3-thion / G. Zigeuner, A. Fuchsgruber, F. Wede // *Monatsh. für Chem.* – 1975 – T. 106 – C. 1495–1497.
138. Lantzsich R. Herstellung und Reaktionen von 1,1-Dimethyl-3-Oxobutyl-isocyanat / R. Lantzsich, D. Arlt // *Synthesis.* – 1977 – T. 11 – C. 756–757.
139. Neidlein R. Syntheses of seven-membered heterocycles from substituted isothiocyanates and hydrazines / R. Neidlein, W.-D. Ober // *Monatsh. für Chem.* – 1976 – T. 107 – C. 1251–1258.
140. Rezessy B. Synthesis and structure elucidation of new thiazolotriazepines / B. Rezessy, Z. Zubovics, J. Kovács, G. Tóth // *Tetrahedron.* – 1999 – T. 55, № 18 – C. 5909–5922.
141. Seebacher W. Synthesis of new triazepinethiones / W. Seebacher, G. Michl, R. Weis // *Tetrahedron Lett.* – 2002 – T. 43, № 42 – C. 7481–7483.
142. Aly A.A. Conventional and microwave irradiation assisted synthesis of new 1,2,4-triazepine-3-thiones / A.A. Aly, A.A. Hassan, E.M. El-Sheref, M.A. Mohamed, A.B. Brown // *J. Heterocycl. Chem.* – 2008 – T. 45, № 2 – C. 521–526.

143. Ragab I. Synthesis of some new dihydropyrimidines derivatives by cyclization of polarized unsaturated systems / I. Ragab, Y.A. Selim, M.H. Abd El-Azim // *J. Heterocycl. Chem.* – 2018 – T. 55, № 12 – C. 2727–2731.
144. El-Helby A. Synthesis and microbiological testing of some new derivatives of compounds containing active methylene group / A. El-Helby, M. Amin, M. El-Sawah, A. Bayomi, A. El-Azab, F. Sherbiny // *J. Saudi Chem. Soc.* – 2006 – T. 10 – C. 77–94.
145. Lóránd T. Synthesis and stereochemistry of substituted bi- and tri-cyclic 4,5-dihydropyrazoles / T. Lóránd, D. Szabó, A. Földesi, L. Párkányi, A. Kálmán, A. Neszmélyi // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1985 № 0 – C. 481–486.
146. Siddiqui A.A. Synthesis and anticonvulsant activity of some substituted 3,5-diphenyl-2-pyrazoline-1-carboxamide derivatives / A.A. Siddiqui, M.A. Rahman // *Chem. Sci.* – 2010 – T. 1, № 1.
147. Khan S.S. Synthesis of some new bioactive 1-N-substituted 3,5-diaryl-2-pyrazolines / S.S. Khan, A. Hasan // *Heterocycl. Comm.* – 2007 – T. 13, № 2–3 – C. 131–138.
148. Zhao C. Synthesis and activity of N-acyl azacyclic urea HIV-1 protease inhibitors with high potency against multiple drug resistant viral strains / C. Zhao, H.L. Sham, M. Sun, V.S. Stoll, K.D. Stewart, S. Lin, H. Mo, S. Vasavanonda, A. Saldivar, C. Park, E.J. McDonald, K.C. Marsh, L.L. Klein, D.J. Kempf, D.W. Norbeck // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005 – T. 15, № 24 – C. 5499–5503.
149. McDonald I.M. Novel, achiral 1,3,4-benzotriazepine analogues of 1,4-benzodiazepine-based CCK₂ antagonists that display high selectivity over CCK₁ receptors / I.M. McDonald, C. Austin, I.M. Buck, D.J. Dunstone, E. Griffin, E.A. Harper, R.A.D. Hull, S.B. Kalindjian, I.D. Linney, C.M.R. Low, M.J. Pether, J. Spencer, P.T. Wright, T. Adatia, A. Bashall // *J. Med. Chem.* – 2006 – T. 49, № 7 – C. 2253–2261.
150. Fesenko A.A. A convenient stereoselective access to novel 1,2,4-triazepan-3-ones/thiones via reduction or reductive alkylation of 7-membered cyclic semicarbazones and thiosemicarbazones / A.A. Fesenko, M.S. Grigoriev, A.D. Shutalev // *Org. Biomol. Chem.* – 2018 – T. 16, № 43 – C. 8072–8089.
151. Chandra S. Spectroscopic, redox and biological activities of transition metal complexes with one donor macrocyclic ligand derived from semicarbazide and thiodiglycolic acid / S. Chandra, Sangeetika // *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2004 – T. 60, № 8 – C. 2153–2162.
152. Spiegel J. Cyclic aza-peptide integrin ligand synthesis and biological activity / J. Spiegel, C. Mas-Moruno, H. Kessler, W.D. Lubell // *J. Org. Chem.* – 2012 – T. 77, № 12 – C. 5271–5278.
153. Singh D.P. Spectroscopic studies and antibacterial activities of some new 16-membered octaazamacrocyclic complexes derived from thiocarbohydrazide and pentane-2,4-dione / D.P. Singh, K. Kumar, R.M. Chopra // *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2011 – T. 78, № 2 – C. 629–634.
154. Kamboj M. Molecular modeling, in-silico docking and antibacterial studies of novel template wangled macrocyclic complexes involving isatin moiety / M. Kamboj, D.P. Singh, A.K. Singh, D. Chaturvedi // *J. Mol. Struct.* – 2020 – T. 1207 – C. 127602.
155. Chandra S. Spectral studies of cobalt(II) complexes of 12-membered macrocyclic ligands having thiosemicarbazone moieties / S. Chandra, M. Pundir // *Spectrochim. Acta A Mol Biomol. Spectrosc.* – 2007 – T. 68, № 3 – C. 883–890.

156. Chandra S. Spectroscopic characterization of chromium(III), manganese(II) and nickel(II) complexes with a nitrogen donor tetradentate, 12-membered azamacrocyclic ligand / S. Chandra, M. Pundir // *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2008 – T. 69, № 1 – C. 1–7.
157. Chandra S. Electronic, e.p.r., cyclic voltammetric and biological activities of copper(II) complexes with macrocyclic ligands / S. Chandra, Sangeetika, S. Thakur // *Transition Met. Chem.* – 2004 – T. 29, № 8 – C. 925–935.
158. Ashu Chaudhary. Studies on therapeutically relevant tin (II) and lead (II) complexes of Schiff base macrocyclic ligands containing thiosemicarbazone moiety / Ashu Chaudhary, S. C. Joshi, R. V. Singh // *Main Group Met. Chem.* – 2004 – T. 27, № 2 – C. 59–70.
159. Kothari R. Template synthesis and spectral characterization of hexa aza macrocyclic Co (II), Ni (II) and Cu (II) complexes: antimicrobial and DNA cleavage studies / R. Kothari, B. Sharma // *Int. J. Chem.* – 2013 – T. 2, № 2 – C. 199–208.
160. Anurag A. Synthesis and molecular docking study of novel compound / A. Anurag, K. Richa // *World J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2016 – T. 5, № 5 – C. 1427–1433.
161. Pawar V. Antibacterial and antioxidant properties of macrocyclic Schiff bases with vanadium (V) complexes / V. Pawar, S. Joshi, V. Uma // *Asian J. Chem.* – 2013 – T. 25, № 3, – C. 1497–1500.
162. Sharma B. Mononuclear copper (II) macrocyclic complexes derived from malonanilic carbohydrazone and thiosemicarbazide: synthesis, spectral characterization and biological evaluation / B. Sharma, R. Ahmad, R. Kothari, J. Kushwaha, D. Mukhraiya, A. Balapure // *Der Chemica Sinica.* – 2015 – T. 6, № 12 – C. 23–35.
163. Ravi krishna E. Synthesis of N₄ donor macrocyclic Schiff base ligands and their Ru(II), Pd(II), Pt(II) metal complexes for biological studies and catalytic oxidation of didanosine in pharmaceuticals / E. Ravi krishna, P. Muralidhar Reddy, M. Sarangapani, G. Hanmanthu, B. Geeta, K. Shoba Rani, V. Ravinder // *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2012 – T. 97 – C. 189–196.
164. Nishat N. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of a new macrocycle and its transition metal complexes / N. Nishat, Rahis-Ud-Din, S. Dhyani // *J. Coord. Chem.* – 2009 – T. 62, № 6 – C. 996–1004.
165. Nishat N. Synthesis, thermal behavior, and antimicrobial activity of a novel macrocycle and its transition metal complexes derived from thiosemicarbazide / N. Nishat, R. Manisha, S. Dhyani // *Spectrosc. Lett.* – 2010 – T. 43, № 6 – C. 465–473.
166. Vlasiuk S.V. 7-Bromo-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,3,5-benzotriazepin-2-one / S.V. Vlasiuk, V.I. Pavlovsky, S.A. Andronati, M. Gdaniec, Yu.A. Simonov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2000 – T. 36, № 9 – C. 1077–1085.
167. Arion V.B. Template synthesis, structure and properties of a bis(macrocyclic) dinickel(II) complex based on a 14-membered hexaaza unit / V.B. Arion, N.V. Gerbeleu, V.G. Levitsky, Y.A. Simonov, A.A. Dvorkin, P.N. Bouroush // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 1994 № 13 – C. 1913–1916.
168. Gradinaru J.I. Synthesis, structure and spectroscopic properties of nickel(II) macrocyclic and open-chain complexes resulted from 1-phenyl-butane-1,3-dione mono-S-methylisothiosemicarbazone template self-condensation / J.I. Gradinaru, Y.A. Simonov, V.B. Arion, P.N. Bouroush, M.A. Popovici, V.K. Bel'skii, N.V. Gerbeleu // *Inorganica Chim. Acta.* – 2001 – T. 313, № 1 – C. 30–36.

169. Shutalev A.D. Synthesis of novel 14-membered cyclic bis-semicarbazones / A.D. Shutalev, A.A. Fesenko, O.M. Kuzmina, A.N. Volov, D.V. Albov, V.V. Chernyshev, I.A. Zamilatskov // *Tetrahedron Lett.* – 2014 – T. 55, № 40 – C. 5481–5485.
170. Fesenko A.A. An efficient and stereoselective approach to 14-membered hexaaza macrocycles using novel semicarbazone-based amidoalkylation reagents / A.A. Fesenko, A.N. Yankov, A.D. Shutalev // *Tetrahedron Lett.* – 2016 – T. 57, № 51 – C. 5784–5787.
171. Shutalev A.D. 14-Membered cyclic bis-semicarbazones: Stereoselective synthesis and structural features / A.D. Shutalev, A.A. Fesenko, A.N. Yankov, V.A. Tafeenko, V.V. Chernyshev // *Journal of Molecular Structure.* – 2017 – T. 1150 – C. 349–357.
172. Fesenko A.A. A general and stereoselective approach to 14-membered cyclic bis-semicarbazones involving BF₃-catalyzed amidoalkylation of 2-(trimethylsilyloxy)propene / A.A. Fesenko, A.D. Shutalev // *Org. Biomol. Chem.* – 2022 – T. 20, № 22 – C. 4569–4588.
173. Volov A.N. Cobalt(II), nickel(II), and copper(II) complexes of 14-membered hexaazamacrocycles: synthesis and characterization / A.N. Volov, I.A. Zamilatskov, V.V. Chernyshev, E.V. Savinkina, V.F. Chuvaev, N.M. Kurochkina, A.Yu. Tsivadze // *J. Coord. Chem.* – 2014 – T. 67, № 19 – C. 3121–3134.
174. Dobrov A. Nickel(II), copper(II) and palladium(II) complexes with bis-semicarbazide hexaazamacrocycles: redox-noninnocent behavior and catalytic activity in oxidation and C–C coupling reactions / A. Dobrov, A. Fesenko, A. Yankov, I. Stepanenko, D. Darvasiová, M. Breza, P. Rapta, L.M.D.R.S. Martins, A.J.L. Pombeiro, A. Shutalev, V.B. Arion // *Inorg. Chem.* – 2020 – T. 59, № 15 – C. 10650–10664.
175. Fesenko A.A. Different modes of acid-promoted cyclooligomerization of 4-(4-thiosemicarbazido)butan-2-one hydrazone: 14-membered versus 28-membered polyazamacrocycle formation / A.A. Fesenko, M.S. Grigoriev, V.B. Arion, A.D. Shutalev // *J. Org. Chem.* – 2022 – T. 87, № 23 – C. 15722–15731.
176. Jones C.A. Residual red morningglory (*Ipomoea Coccinea*) control with foliar- and soil-applied herbicides / C.A. Jones, J.L. Griffin // *Weed Technol.* – 2008 – T. 22, № 3 – C. 402–407.
177. Ellingrod V.L. Nefazodone: a new antidepressant / V.L. Ellingrod, P.J. Perry // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 1995 – T. 52, № 24 – C. 2799–2812.
178. Moodley V. Retracted Article: Synthesis of triazolidine-3-one derivatives through the nanocellulose/hydroxyapatite-catalyzed reaction of aldehydes and semicarbazide / V. Moodley, S. Maddila, S.B. Jonnalagadda, W.E. van Zyl // *New J. Chem.* – The Royal Society of Chemistry, 2017 – T. 41, № 14 – C. 6455–6463.
179. Mohammadi H. (3-Oxo-[1,2,4]triazolidin-1-yl)bis(butane-1-sulfonic acid) functionalized magnetic γ -Fe₂O₃ nanoparticles: A novel and heterogeneous nanocatalyst for one-pot and efficient four-component synthesis of novel spiro indeno[1,2-b]quinoxaline derivatives / H. Mohammadi, H.R. Shaterian // *Applied Organometallic Chemistry.* – 2019 – T. 33, № 6 – C. e4901.
180. Kerru N. Synthesis of novel pyrazole-based triazolidin-3-one derivatives by using ZnO/ZrO₂ as a reusable catalyst under green conditions / N. Kerru, S.V.H.S. Bhaskaruni, L. Gummidi, S.N. Maddila, S. Rana, P. Singh, S.B. Jonnalagadda // *Applied Organometallic Chemistry.* – 2019 – T. 33, № 5 – C. e4722.

181. Mellado O.G. Derivatives of 5-R₁-2[(N-R₂)-furfuryliden; thiophenyliden] semicarbazones and thiosemicarbazones, method for obtaining and using the same for the preparation of a drug for the chagas disease. / O.G. Mellado, E.C. Cortes // пат. MX2007013128A – 2009.
182. Hrebabecky H. Isomerisation, alkylation, and cyclisation of glyoxylic acid semicarbazone derivatives / H. Hrebabecky, J. Beranek // Collect. Czechosl. Chem. Communic. – 1975 – T. 40, № 8 – C. 2364–2377.
183. Doan N.D. Solid-phase synthesis of C-terminal azapeptides: C-terminal azapeptides / N.D. Doan, J. Zhang, M. Traoré, W. Kamdem, W.D. Lubell // J. Pept. Sci. – 2015 – T. 21, № 5 – C. 387–391.
184. Garcia-Ramos Y. Synthesis and alkylation of aza-glyciny dipeptide building blocks / Y. Garcia-Ramos, W.D. Lubell // Journal of Peptide Science. – 2013 – T. 19, № 12 – C. 725–729.
185. Douchez A. Chemoselective alkylation for diversity-oriented synthesis of 1,3,4-Benzotriazepin-2-ones and pyrrolo[1,2][1,3,4]benzotriazepin-6-ones, potential turn surrogates / A. Douchez, W.D. Lubell // Org. Lett. – 2015 – T. 17, № 24 – C. 6046–6049.
186. Nováček A. Synthesis of 1-benzyl-6-azauracil derivatives, chlorinated in the nucleus / A. Nováček, V. Sedláčková, B. Vondráček, B. Ševčík, P. Bedrník, J. Gut // Collect. Czech. Chem. Commun. – Institute of Organic Chemistry and Biochemistry AS CR, v.v.i., 1981 – T. 46, № 9 – C. 2203–2206.
187. Bourguet C.B. Design and synthesis of novel azapeptide activators of apoptosis mediated by caspase-9 in cancer cells / C.B. Bourguet, P.-L. Boulay, A. Claing, W.D. Lubell // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2014 – T. 24, № 15 – C. 3361–3365.
188. Bourguet C.B. Solution-phase submonomer diversification of aza-dipeptide building blocks and their application in aza-peptide and aza-DKP synthesis / C.B. Bourguet, C. Proulx, S. Klocek, D. Sabatino, W.D. Lubell // J Pept Sci. – 2010 – T. 16, № 6 – C. 284–296.
189. Proulx C. Aza-1,2,3-triazole-3-alanine synthesis via copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition on aza-progargylglycine / C. Proulx, W.D. Lubell // J. Org. Chem. – 2010 – T. 75, № 15 – C. 5385–5387.
190. Sabatino D. Exploring side-chain diversity by submonomer solid-phase aza-peptide synthesis / D. Sabatino, C. Proulx, S. Klocek, C.B. Bourguet, D. Boeglin, H. Ong, W.D. Lubell // Org. Lett. – 2009 – T. 11, № 16 – C. 3650–3653.
191. Qi B. Synthesis and biological evaluation of 4-phenoxy-6,7-disubstituted quinolines possessing semicarbazone scaffolds as selective c-Met inhibitors / B. Qi, H. Tao, D. Wu, J. Bai, Y. Shi, P. Gong // Archiv der Pharmazie. – 2013 – T. 346, № 8 – C. 596–609.
192. Gillespie E. Protective molecules against anthrax toxin / E. Gillespie, R. Damoiseaux, C. Chi-Lee, B.T. Chamberlain, M.E. Jung, A.B. Kenneth // пат. US10730848B2 – 2020.
193. Jung M.E. Structure–activity relationship of semicarbazone EGA furnishes photoaffinity inhibitors of anthrax toxin cellular entry / M.E. Jung, B.T. Chamberlain, C.-L.C. Ho, E.J. Gillespie, K.A. Bradley // ACS Med. Chem. Lett. – 2014 – T. 5, № 4 – C. 363–367.
194. Brondani D.J. A new and efficient n-alkylation procedure for semicarbazides/semicarbazones derivatives / D.J. Brondani, D.R.D.M. Moreira, M.P.A. De Farias, F.R.D.S. Souza, F.F. Barbosa, A.C.L. Leite // ChemInform. – 2007 – T. 38, № 37.

195. Mederski W.W.K.R. A general synthesis of 1-aryl carbamoyl-2-alkyl-4-aryl substituted semicarbazides as nonbasic factor Xa inhibitors / W.W.K.R. Mederski, M. Germann // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2003 – T. 13, № 21 – C. 3715–3718.
196. Kessler H. Detection of hindered rotation and inversion by NMR spectroscopy / H. Kessler // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1970 – T. 9, № 3 – C. 219–235.
197. Yamaguchi A. Far infra-red spectrum of hydrazine / A. Yamaguchi, I. Ichishima, T. Shimanouchi, S.-I. Mizushima // *Spectrochimica Acta*. – 1960 – T. 16, № 11 – C. 1471–1485.
198. Rademacher P. Photoelectron Spectra and Conformation of Hydrazine Derivatives / P. Rademacher // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1973 – T. 12, № 5 – C. 408–409.
199. Rademacher P. Photoelectron spectra and conformation of cyclic N,N'-dimethylhydrazines / P. Rademacher // *Tetrahedron Letters*. – 1974 – T. 15, № 1 – C. 83–86.
200. Rademacher P. Photoelektronenspektroskopische Konformationsanalyse aliphatischer Hydrazine, 2. Cyclische und bicyclische Hydrazine / P. Rademacher, H. Koopmann // *Chemische Berichte*. – 1975 – T. 108, № 5 – C. 1557–1569.
201. Nelsen S.F. Photoelectron spectra of hydrazines. I. Dependence of the lone pair-lone pair splitting on dihedral angle for tetraalkylhydrazines / S.F. Nelsen, J.M. Buschek // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973 – T. 95, № 6 – C. 2011–2013.
202. Nelsen S.F. Photoelectron spectra of hydrazines. II. Conformations of hexahydropyridazines / S.F. Nelsen, J.M. Buschek, P.J. Hintz // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973 – T. 95, № 6 – C. 2013–2014.
203. Nelsen S.F. Photoelectron spectra of hydrazines. III. Evidence for similar lone pair-lone pair dihedral angles for acyclic hydrazines / S.F. Nelsen, J.M. Buschek // *J. Am. Chem. Soc.* – 1974 – T. 96, № 8 – C. 2392–2397.
204. Nelsen S.F. Photoelectron spectra of hydrazines. IV. Empirical estimation of lone pair-lone pair dihedral angles and prediction of lone pair ionization potentials for some cyclic and bicyclic hydrazines / S.F. Nelsen, J.M. Buschek // *J. Am. Chem. Soc.* – 1974 – T. 96, № 22 – C. 6982–6987.
205. Nelsen S.F. Photoelectron spectra of hydrazines. V. Pyrazolidine and hexahydropyridazine derivatives / S.F. Nelsen, J.M. Buschek // *J. Am. Chem. Soc.* – 1974 – T. 96, № 22 – C. 6987–6993.
206. Nelsen S.F. Conformational studies of hexahydropyridazine derivatives / S.F. Nelsen // *Acc. Chem. Res.* – 1978 – T. 11, № 1 – C. 14–20.
207. Kohata K. Molecular structure of hydrazine as studied by gas electron diffraction / K. Kohata, T. Fukuyama, K. Kuchitsu // *J. Phys. Chem.* – 1982 – T. 86, № 5 – C. 602–606.
208. Wolfe S. Gauche effect. Stereochemical consequences of adjacent electron pairs and polar bonds / S. Wolfe // *Acc. Chem. Res.* – 1972 – T. 5, № 3 – C. 102–111.
209. Alabugin I.V. *Stereoelectronic Effects: A Bridge Between Structure and Reactivity* / I.V. Alabugin John Wiley & Sons, 2016 – 391 c.
210. Fesenko A.A. Base-promoted ring expansion of 3-aminopyrimidine-2-thiones into 1,2,4-triazepine-3-thiones / A.A. Fesenko, A.D. Shutalev // *Tetrahedron*. – 2016 – T. 72, № 20 – C. 2560–2573.

211. Bruson H.A. Beta-thiocyano ketones and method for their preparation / H.A. Bruson // пат. US2395453A – 1946.
212. Bhanot O.S. Syntheses of some beta-isothiocyano ketones / O.S. Bhanot, K.S. Narang, N.K. Ralhan // Indian J. Chem. – 1964 – Т. 2, № 6 – С. 238–239.
213. Peretokin A.V. Formation of isomeric β -isothiocyanato and β -thiocyanato carbonyl compounds in the reaction of thiocyanic acid with α,β -unsaturated aldehydes and ketones / A.V. Peretokin, A.D. Shutalev, V.V. Chupin, A.M. Mergenova, L.A. Ignatova, Yu.F. Malina, B.V. Unkovskii // J. Org. Chem. USSR. – 1985 – Т. 72 – С. 912–918.
214. Cho M.S. Intramolecular, reductive cyclization of β -ketoisothiocyanates promoted by using samarium diiodide / M.S. Cho, I.S. Lee, S.H. Kang, Y.H. Kim // Chemistry A European J. – 2005 – Т. 11, № 5 – С. 1452–1458.
215. Fesenko A.A. Practical synthesis of β -isothiocyanato ketones from chalcones / A.A. Fesenko, P.A. Solovyev, A.D. Shutalev // Synthetic Communications. – 2016 – Т. 46, № 8 – С. 678–684.
216. Fierz G. Hydrolyse acide des diazocétones secondaires: Participation des nucléophiles / G. Fierz, J.F. McGarrity, H. Dahn // Helvetica Chimica Acta. – 1975 – Т. 58, № 4 – С. 1058–1071.
217. Maier M. De-novo-Synthese von Kohlenhydraten und verwandten Naturstoffen, 18. Funktionell substituierte 3,4-Dihydro-2H-pyrane durch Hetero-Diels-Alder-Reaktionen / M. Maier, R.R. Schmidt // Liebigs Ann. Chem. – 1985 – Т. 1985, № 11 – С. 2261–2284.
218. Beck G. Eine neue Synthese für 1,2,3-Triazole / G. Beck, D. Giinther // Chem. Ber. – 1973 – Т. 106, № 9 – С. 2758–2766.
219. McEntee M.E. 891. Investigations on the synthesis of 2-acetylcyclohex-2-en-1-one. Part I / M.E. McEntee, A.R. Pinder // J. Chem. Soc. – 1957 – С. 4419.
220. Адкинс Г. Синтезы органических препаратов / Г. Адкинс, Р.Л. Шрайнер, Г.Р. Снайдер, К.Г. Хамилтон, А.К. Коуп М.: Иностранная литература, 1953 – Т. 4 – 659 с.
221. Karthikeyan E. Diastereoselective synthesis and stereochemistry of (Z)-1-[3-aryl-2-(phenylsulfonyl)-2-oxiranyl]-1-ethanones / E. Karthikeyan, S. Perumal, S. Selvaraj // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2004 – Т. 179, № 11 – С. 2379–2386.
222. Kamal A. One-pot, three-component approach to the synthesis of 3,4,5-trisubstituted pyrazoles / A. Kamal, K.N.V. Sastry, D. Chandrasekhar, G.S. Mani, P.R. Adiyala, J.B. Nanubolu, K.K. Singarapu, R.A. Maurya // J. Org. Chem. – 2015 – Т. 80, № 9 – С. 4325–4335.
223. Atkinson C.M. 2. Triazaphenanthrenes. part IV. some 9-aryl-3-methyl-1 : 2 : 10-triazaphenanthrenes / C.M. Atkinson, R.E. Rodway // J. Chem. Soc. – 1959 – С. 6–9.
224. Smith L.I. Cyclopropanes. VII. 1 2-Phenylbicyclopropyl / L.I. Smith, E.R. Rogier // J. Am. Chem. Soc. – 1951 – Т. 73, № 8 – С. 3840–3842.
225. Léavai A. Synthesis of 2-pyrazolines by the reactions of α,β -unsaturated aldehydes, ketones, and esters with diazoalkanes, nitrile imines, and hydrazines / A. Léavai // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2002 – Т. 39, № 1 – С. 1–13.

226. Loevezijn A. van. N'-(Arylsulfonyl)pyrazoline-1-carboxamidines as novel, neutral 5-hydroxytryptamine 6 receptor (5-HT₆R) antagonists with unique structural features / A. van Loevezijn, J. Venhorst, W.I. Iwema Bakker, C.G. de Korte, W. de Loeff, S. Verhoog, J.-W. van Wees, M. van Hoeve, R.P. van de Woestijne, M.A.W. van der Neut, A.J.M. Borst, M.J.P. van Dongen, N.M.W.J. de Bruin, H.G. Keizer, C.G. Kruse // *J. Med. Chem. – American Chemical Society*, 2011 – T. 54, № 20 – C. 7030–7054.
227. Lane C. Sodium cyanoborohydride. A highly selective reducing agent / C. Lane // *Aldrichim. Acta.* – 1975 – T. 8, № 1 – C. 3–10.
228. Zaltariov M.F. New iminodiacetate–thiosemicarbazone hybrids and their copper(II) complexes are potential ribonucleotide reductase R2 inhibitors with high antiproliferative activity / M.F. Zaltariov, M. Hammerstad, H.J. Arabshahi, K. Jovanović, K.W. Richter, M. Cazacu, S. Shova, M. Balan, N.H. Andersen, S. Radulović, J. Reynisson, K.K. Andersson, V.B. Arion // *Inorg. Chem.* – 2017 – T. 56, № 6 – C. 3532–3549.
229. Ohui K. New water-soluble copper(II) complexes with morpholine–thiosemicarbazone hybrids: insights into the anticancer and antibacterial mode of action / K. Ohui, E. Afanasenko, F. Bacher, R.L.X. Ting, A. Zafar, N. Blanco-Cabra, E. Torrents, O. Dömötör, N.V. May, D. Darvasiova, É.A. Enyedy, A. Popović-Bijelić, J. Reynisson, P. Rapta, M.V. Babak, G. Pastorin, V.B. Arion // *J. Med. Chem.* – 2019 – T. 62, № 2 – C. 512–530.
230. Arion V.B. Marked stabilization of redox states and enhanced catalytic activity in galactose oxidase models based on transition metal S-Methylisothiosemicarbazones with –SR group in *ortho* position to the phenolic oxygen / V.B. Arion, S. Platzer, P. Rapta, P. Machata, M. Breza, D. Vegh, L. Dunsch, J. Telser, S. Shova, T.C.O. Mac Leod, A.J.L. Pombeiro // *Inorg. Chem.* – 2013 – T. 52, № 13 – C. 7524–7540.
231. Arion V.B. Anion recognition by nickel(II) and cobalt(III) complexes with quadridentate ligands based on isothiosemicarbazide / V.B. Arion, P.D. Beer, M.G.B. Drew, P. Hopkins // *Polyhedron.* – 1998 – T. 18, № 3 – C. 451–458.
232. Shea K.J. Influence of strain on chemical reactivity. Relative reactivity of torsionally distorted double bonds in MCPBA epoxidations / K.J. Shea, J.S. Kim // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992 – T. 114, № 8 – C. 3044–3051.
233. Jagt D.V. Cancer treatment using curcumin derivatives / D.V. Jagt, L. Deck, S. Abcouwer, E. Bobrovnikova-Marjon, W. Weber // пат. US20060276536A1 – 2006.
234. Tamura Y. Nonsteroidal antiinflammatory agents. 1. 5-Alkoxy-3-biphenylacetic acids and related compounds as new potential antiinflammatory agents / Y. Tamura, Y. Yoshimoto, K. Kunimoto, S. Tada, T. Tomita, T. Wada, E. Seto, M. Murayama, Y. Shibata // *J. Med. Chem.* – 1977 – T. 20, № 5 – C. 709–714.
235. Казанский Б.А. Синтезы органических препаратов / Б.А. Казанский М.: Иностранная литература, 1949 – Т. 1 – 604 с.
236. Condon F.E. Ethylhydrazine. The fischer synthesis revisited / F.E. Condon, D.C. Thakkar // *Organic Preparations and Procedures International.* – 1973 – T. 5, № 5 – C. 219–224.
237. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino,

J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian 16, Revision A.03; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2016.

238. Pracht P. CREST—A program for the exploration of low-energy molecular chemical space / P. Pracht, S. Grimme, C. Bannwarth, F. Bohle, S. Ehlert, G. Feldmann, J. Gorges, M. Müller, T. Neudecker, C. Plett, S. Spicher, P. Steinbach, P.A. Wesolowski, F. Zeller // *J. Chem. Phys.* – 2024 – T. 160, № 11 – C. 114110.

239. Henderson J.A.R. CLXXXIX.—Contribution to our knowledge of the semicarbazones. Part V. Semicarbazones of benzaldehyde and some of its substitution products / J.A.R. Henderson, I.M. Heilbron // *J. Chem. Soc. Trans.* – The Royal Society of Chemistry, 1915 – T. 107, № 0 – C. 1740–1752.