

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

На правах рукописи



ИСАЕВА АНАСТАСИЯ ОЛЕГОВНА

**ФОСФОРСОДЕРЖАЩИЕ ТИОСЕМИКАРБАЗИДЫ И КАРБАЗИДЫ
КАК ПРЕКУРСОРЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ**

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата химических наук

1.4.3. Органическая химия

Научный руководитель:
доктор химических наук,
доцент **Е. Л. Гаврилова**

Казань 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1 Методы получения 1,2,4-триазолтионов и исследование их биологической активности.....	11
1.1.1 Синтез 1,2,4-триазолтионов на основе тиосемикарбазидов	11
1.1.2 Синтез 1,2,4-триазолтионов на основе тиокарбогидразидов.....	27
1.1.3 Другие методы синтеза 1,2,4-триазолтионов	30
1.2 Методы получения 1,2,4-триазолонов и исследование их биологической активности.....	36
1.3 Методы получения фосфорсодержащих 1,2,4-триазолтион(он)ов и исследование их биологической активности	43
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	47
2.1 Новый способ получения фосфорилированных гидразидов карбоновых кислот	48
2.2 Синтез и исследование циклизации фосфорилированных тиосемикарбазидов.....	53
2.2.1 Синтез тиосемикарбазидов на основе гидразидов дифенилфосфинилуксусной и муравьиной кислот	53
2.2.2 Циклизация фосфорилированных тиосемикарбазидов в водно-щелочной среде.....	62
2.2.3 Циклизация фосфорилированных тиосемикарбазидов в кислой среде .	68
2.2.4 Взаимодействие фосфорилированных тиосемикарбазидов с этилбромацетатом	77
2.3 Синтез и исследование циклизации фосфорилированных семикарбазидов	83

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
Список условных сокращений	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	125
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Развитие химии гетероциклических соединений обусловлено широким спектром применения данных соединений в медицине, сельском хозяйстве и технике. Среди пятичленных азотсодержащих гетероциклов важное место занимают триазолы. Триазолы зарекомендовали себя как физиологически активные вещества с различным спектром действия (противогрибковые, противовирусные и противоопухолевые препараты).

Высокое сродство производных 1,2,4-триазола к различным биологическим мишеням, а также их реакционная способность позволяет в сочетании с другими фармакофорами создавать новые синтетические биологически активные матрицы.

Среди известных 1,2,4-триазол(он)тионов практически отсутствуют данные об их фосфорсодержащих аналогах. Простой и эффективный способ получения фосфорсодержащих 1,2,4-триазолотионов из фосфорилированных тиосемикарбазидов был разработан на кафедре органической химии имени академика А.Е. Арбузова КНИТУ. Эти соединения одновременно содержат два фармакофорных фрагмента – пятичленный гетероцикл триазол и дифенилфосфинильный фрагмент, наличие которого в структуре молекулы зачастую приводит к снижению токсичности, повышению биодоступности, синергетическому усилению уже имеющихся видов активности и появлению новых.

Представленные выше аргументы позволяют говорить о высокой актуальности и перспективности исследований, направленных на поиск подходов к синтезу фосфорсодержащих соединений, в состав которых входят широко применяемые и хорошо изученные гетероциклические ядра - триазолы.

Степень разработанности темы. На сегодняшний день имеется большое число публикаций, посвящённых синтезу и изучению

биологической активности различных 1,2,4-триазол(он)тионов. Проведенный анализ литературных данных показал многообразие фармакологических эффектов 1,2,4-триазол(он)тионов. Сведения о фосфорсодержащих производных 1,2,4-триазол(он)тионов в литературе ограничиваются единичными примерами - ряд 5-(дифенилфосфинилметил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3(2*H*)-тионов был получен на кафедре органической химии имени академика А.Е. Арбузова КНИТУ в нашей научной группе. Представляемая диссертация является логическим развитием вышеупомянутой работы.

Цель диссертационной работы: синтез новых фосфорилированных азотсодержащих гетероциклов (1,2,4-триазолов) с использованием синтетических возможностей фосфорсодержащих (тио)семикарбазидов.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

- 1) Разработать новый легко реализуемый способ получения гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот, используемых в качестве прекурсоров для получения (тио)семикарбазидов;
- 2) Синтезировать ранее неизвестные фосфорилированные (тио)семикарбазиды;
- 3) Исследовать циклизацию фосфорилированных (тио)семикарбазидов в различных условиях: щелочной, кислой среде, а также при участии этилбромацетата с целью получения азольных гетероциклов;
- 4) Определить структуры полученных соединений на основании данных современных физико-химических методов исследования.

Научная новизна. В результате проведенного исследования разработан новый способ получения гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот, основанный на реакции фосфиноксида с триметилхлорсиланом и дальнейшем взаимодействии с эфирами галогензамещенных карбоновых кислот.

Получены ранее неизвестные фосфорилированные ацил-, формилтиосемикарбазиды на основе гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот и исследовано их поведение в

гетероциклизации в различных условиях. Показано, что ацилтиосемикарбазиды в водно-щелочной среде гетероциклизуются в 1,2,4-триазолтионы; формилтиосемикарбазиды подвергаются расщеплению Р-С связи с образованием дифенилфосфиновой кислоты и 5-тиоксо-1,2,4-триазаолидин-3-онов. Было найдено, что фосфорилированные как ацил-, так и формилтиосемикарбазиды в кислой среде образуют фосфорсодержащие тиadiaзолы. Впервые исследована основно-катализируемая реакция дифенилфосфинилацилтиосемикарбазидов с этилбромацетатом и показано, что взаимодействие приводит к образованию ранее неизвестных структурных изомеров фосфорилированных оксатриазаолидинов. Установлено, что образование того или иного структурного изомера оксатриазаолидина зависит от заместителя при терминальном атоме азота исходного тиосемикарбазид.

Впервые получены фосфорилированные ацил- и формилсемикарбазиды реакцией гидразидов дифенилфосфинилуксусной(муравьиной) кислот с различными изоцианатами. Установлено, что фосфорсодержащие семикарбазиды проявляют N-H кислотные свойства по второй амидной группе от фосфинильного фрагмента, что приводит к образованию бисмочевин в высококипящем растворителе. Показано, что процесс образования бисмочевин имеет последовательный характер. Найдено, что фосфорилированные семикарбазиды в присутствии оснований или кислот не образуют гетероциклы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработан простой и удобный в реализации метод синтеза гидразидов дифенилфосфинилуксусной(муравьиной) кислот. Получены ранее неизвестные фосфорсодержащие ацил(формил)тиосемикарбазиды и ацил(формил)семикарбазиды взаимодействием фосфорилированных гидразидов уксусной(муравьиной) кислот с изо(тио)цианатами в протонном и апротонном растворителях. Впервые получены фосфорилированные бисмочевины в реакции гидразидов дифенилфосфинилуксусной(муравьиной) кислот с различными изоцианатами. Синтезированы новые

фосфорсодержащие гетероциклы: 1,2,4-триазолы, 1,3,4-тиадиазолы и оксатиазолидины. Изучена геометрия тиосемикарбазидов и семикарбазидов методом рентгеноструктурного анализа. Показано, что ацилтиосемикарбазид, содержащий этильный заместитель, и ацилсемикарбазид, содержащий бутильный заместитель, при терминальных атомах азота кристаллизуются в различных полиморфных формах. Предпочтительным изомером для фосфорилированных семикарбазидов является *транс-транс-транс*-изомер в отличие от фосфорилированных тиосемикарбазидов, для которых характерен *транс-цис-транс*-изомер по связям C-N ациклического остова.

Методология и методы исследования. В работе использованы современные физико-химические методы: ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P - спектроскопия, элементный и рентгеноструктурный анализы.

Положения выносимые на защиту:

- новый способ получения фосфорилированных гидразидов карбоновых кислот;
- синтез новых тиосемикарбазидов на основе гидразидов дифенилфосфинилуксусной(муравьиной) кислоты и исследование возможности их циклизации в различных условиях;
- синтез ранее неизвестных семикарбазидов на основе гидразидов дифенилфосфинилуксусной(муравьиной) кислот и исследование возможности их циклизации в различных условиях.

Степень достоверности результатов. Результаты работы обоснованы и достоверны, так как базируются на современных физико-химических методах исследования, используемых для установления состава и структуры, вновь синтезированных соединений: инфракрасной (ИК) спектроскопии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P , элементного анализа, рентгеноструктурного анализа (РСА).

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (г. Сочи 12 - 16 октября 2021 г.), XXIV и XXV

Международных конференций студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (г. Москва 2022 г. и 2023 г.), Всероссийской научной школе-конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (г. Сочи 16-21 сентября 2022 г. и с. Красновидово 19-22 января 2024 г.) и I Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школе-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (г. Казань 18-22 сентября 2023 г.).

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 14 научных публикациях, в том числе 6 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для размещения материалов диссертаций, 1 патенте и 7 тезисах докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах, содержит 37 рисунков, 85 схем, 7 таблиц, 1 приложение и состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы, включающего 191 наименование. В первой главе приведён литературный обзор, в котором изложены методы получения и биологическая активность различных триазол(он)тионов. Во второй главе представлены результаты собственных исследований, посвящённых синтезу и свойствам ранее неизвестных тиосемикарбазидов и семикарбазидов на основе гидразидов дифенилфосфинилуксусной и муравьиной кислот, а также исследованию поведения (тио)семикарбазидов в гетероциклизации. Третья глава содержит экспериментальные данные проведенных исследований.

Личный вклад соискателя. Основная часть работы выполнена автором самостоятельно. Самостоятельная часть работы включает в себя: участие в постановке цели и задач исследования; сбор и анализ литературных данных по теме диссертации; проведение комплекса экспериментальных исследований; анализ и интерпретацию полученных в ходе исследования результатов, их обобщение и формулирование выводов по работе; участие в подготовке публикаций по теме диссертации.

Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю д.х.н., доценту Гавриловой Елене Леонидовне за выбор интересной темы исследования, за внимательное руководство, поддержку и неоценимую помощь на всех этапах выполнения работы, которые позволили получить значимые научные результаты. Автор выражает глубокую признательность и благодарность к.х.н., с.н.с. ООО «НПФ Синтол» Крутову Ивану Алексеевичу за помощь в постановке задач, полезные советы и помощь при обсуждении результатов; к.х.н., доценту кафедры ОХ Бурангуловой Рамиле Нурлыгаяновне за совместную постановку эксперимента и его интерпретацию; к.х.н., н.с. ФГБУН ИОХ им. Н.Д. Зеленского РАН Самигуллиной Аиде Ильдусовне за проведение рентгеноструктурного анализа; коллективу лаборатории спектроскопии ЯМР ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН в частности к.х.н., с.н.с. Сякаеву Виктору Васильевичу за помощь в проведении ЯМР-экспериментов; аспиранту, ассистенту кафедры ОХ Комунаровой Дилбар Комилжоновне за участие в экспериментальной работе.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Триазолы – это пятичленные гетероциклы, содержащие три атома азота. Триазолы входят в состав структуры многих лекарственных средств с высокой физиологической активностью (схема 1.1) [1-10]: Тебуконазол **1**, Протиконазол **2**, Бромуконазол **3**, Миклобутанил **4**, Паклобутразол **5**; Терконазол **6**, Итраконазол **7**, Позаконазол **8**, Луконазол **9** - противогрибковые средства [1-4]; Летрозол **10**, Анастрозол **11**, Ворозоле **12** - противоопухолевые средства [2,5,6]; Рибавирин **13** - противовирусное средство [2,3,7]; Лесинурад **14** - гипоурикемическое средство [8]; Апрепитант **15** - противорвотное средство [9]; Ризатриптан **16** – противомигренозное средство [2, 10].

Направление современных исследований триазолов лежит в таких областях изучения биологической активности, как противосудорожная [11-13], антиконвульсантная [14], противомикробная [15-31], противогрибковая [15,16,20,22,25-32], противораковая [33-40], антиоксидантная [41-43], антипаразитарная [44], противовоспалительная [45-48], противовирусная [49,50] и противотуберкулезная [24, 51-54].

Обладание высоким сродством к различным биологическим мишеням и наличие высокой реакционной способности производных 1,2,4-триазолов позволяет в сочетании с другими фармакофорами создавать новые синтетические матрицы [55-57].

В литературном обзоре рассмотрены данные по методам синтеза 1,2,4-триазолтионов и 1,2,4-триазолонов и исследованию биологической активности этих соединений.

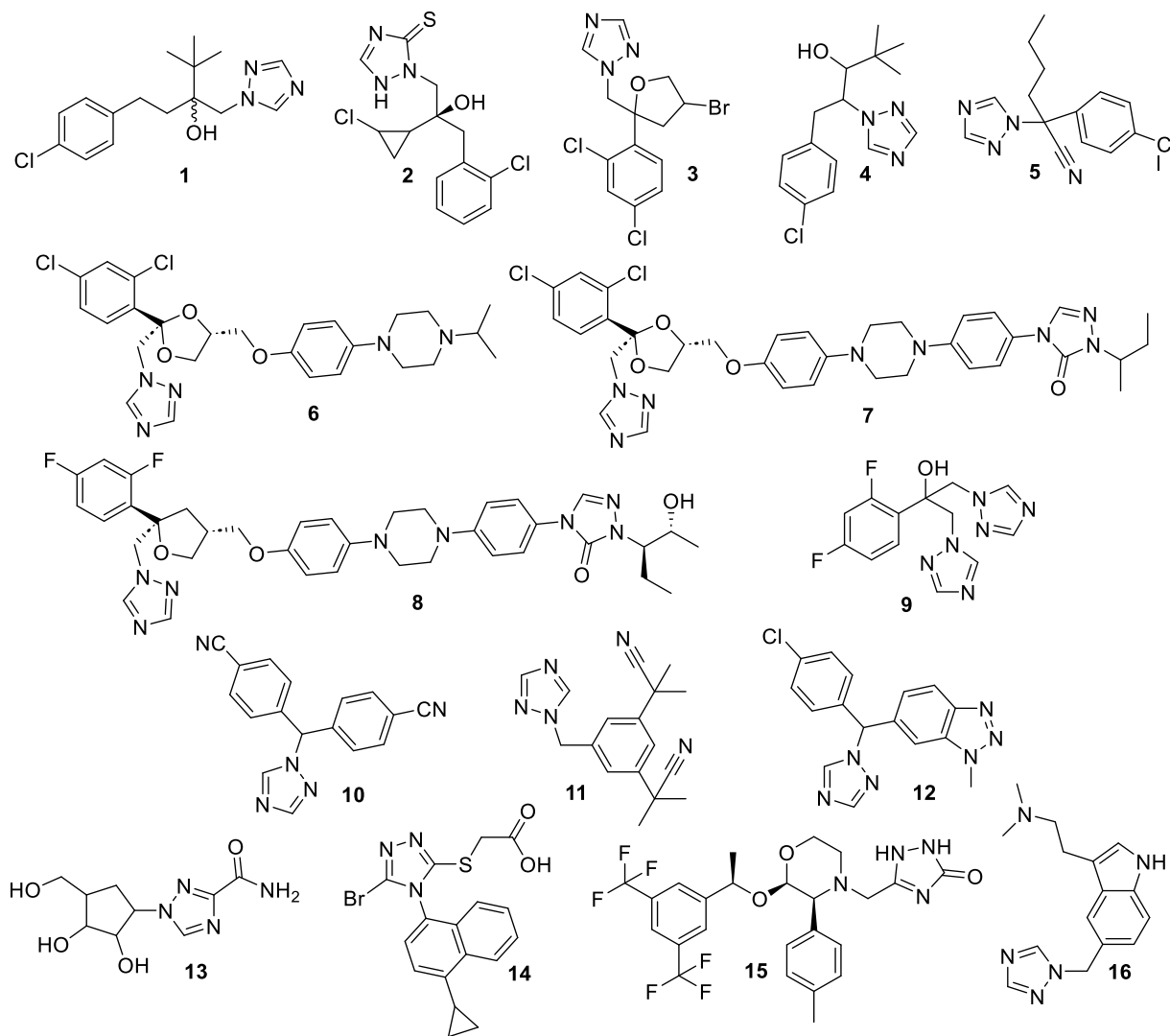


Схема 1.1

1.1 Методы получения 1,2,4-триазолтионов и исследование их биологической активности

1.1.1 Синтез 1,2,4-триазолтионов на основе тиосемикарбазидов

Одним из распространенных способов получения 1,2,4-триазол-3-тионов является внутримолекулярная циклизация тиосемикарбазидов в водно-щелочной среде [11-13, 16-20, 33, 41-44, 58-63].

Тиосемикарбазиды **21** синтезированы путем взаимодействия бензиламина **17** с итаконовой кислотой **18** с получением 1-бензил-5-окспирролидин-3-карбоновой кислоты **19** с последующим ее

гидразинолизом до гидразида **20**, таким образом на основе полученных тиосемикарбазидов **21** выделены продукты циклизации **22** (схема 1.2) [58]. Соединения **22а,д,е** проявляют ноотропную активность.

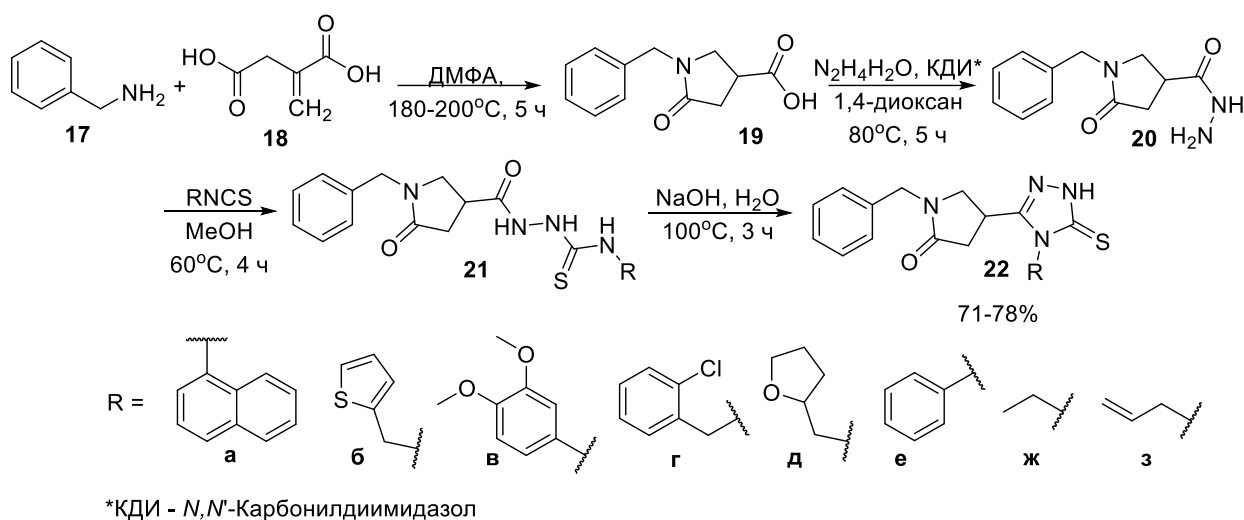


Схема 1.2

Щелочная циклизация замещенных ацилтиокарбогидразидов **24**, полученных в результате взаимодействия ацилгидразидов **23** с различными изотиоцианатами, дает соответствующие 4-алкил-5-замещенные-1,2,4-триазол-3-тионы **25** с выходами 70-86% (схема 1.3). Скрининг противосудорожной активности полученных соединений показал, что они могут использоваться в качестве потенциальных кандидатов на противосудорожные препараты, механизм действия которых будет зависеть от ингибирования потенциал-зависимых натриевых каналов (VGSC) [11].

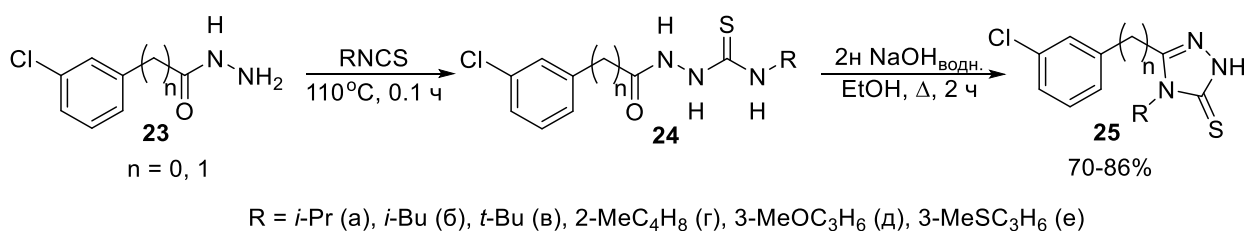


Схема 1.3

Ряд 1,2,4-триазол-3-тионов **30** был получен в результате последовательных реакций, начиная с *N*-(4-гидроксифенил)ацетамида **26** (схема 1.4). Соответствующие тиосемикарбазиды **29** синтезированы на базе соединения **28** с различными изотиоцианатами в сухом этаноле.

Производные тиосемикарбазида **29** были циклизованы в щелочной среде с образованием целевых 1,2,4-триазол-3-тионов **30** с выходами 52–88% [59].

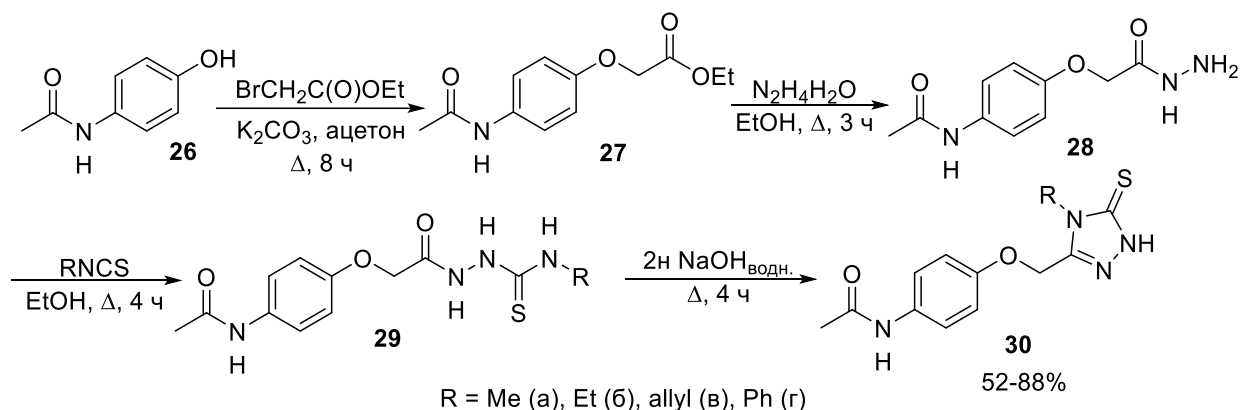
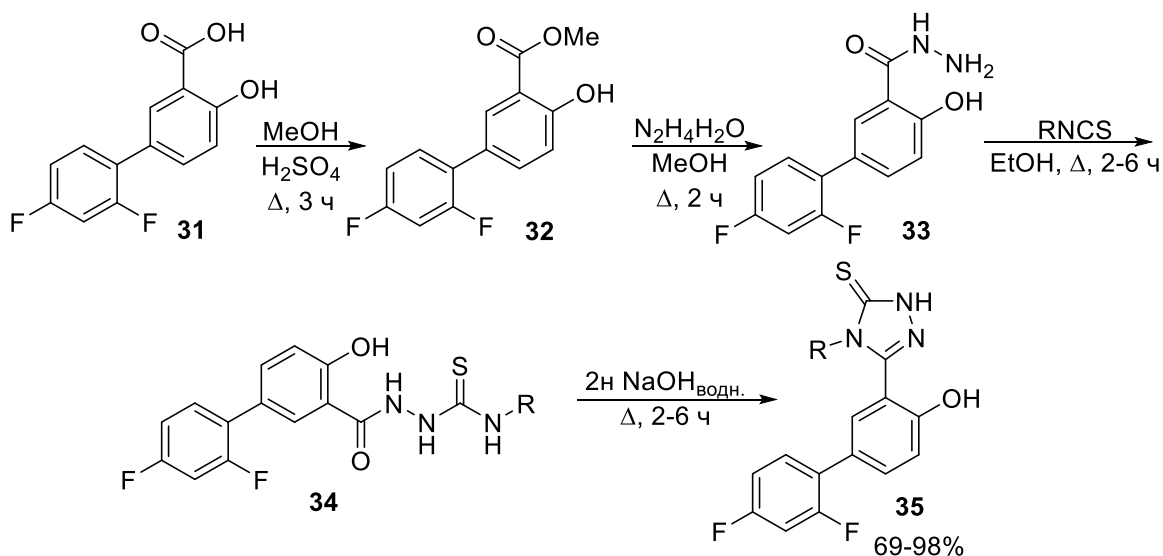


Схема 1.4

В работе [33] приведен синтез 1,2,4-триазол-3-тионов **35** на основе тиосемикарбазидов **34** (схема 1.5). Скрининг соединений **35** против раковых клеток показал, что соединение **35е** оказалось активным против линии раковых клеток карциномы толстой кишки НСТ-116 со значением IC_{50} 6,2 М. Кроме того, соединения **35д** и **35е** оказались активными в отношении линии раковых клеток рака молочной железы человека Т47D со значениями IC_{50} 43.4 и 27.3 М, соответственно [33].



R = *n*-Pr (a), 3-FC₆H₄ (б), 3-ClC₆H₄ (в), 3-BrC₆H₄ (r), 4-BrC₆H₄ (д), 2-MeOC₆H₄ (е)

Схема 1.5

Замыкание гидразинкарботиоамидов **38** происходит в щелочной среде с образованием бис-1,2,4-триазол-3-тионов **39** с выходами 85–95% (схема 1.6).

Исследование свойств синтезированных соединений **39**, показало высокую антиоксидантную активность. Более того, все синтезированные соединения эффективно ингибируют некоторые метаболические ферменты, такие как АХЭ (ацетилхолинэстераза I и II). Они также могут быть использованы в качестве препаратов-кандидатов при лечении некоторых заболеваний, таких как горная болезнь, глаукома, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эпилепсия, остеопороз и неврологические расстройства [41].

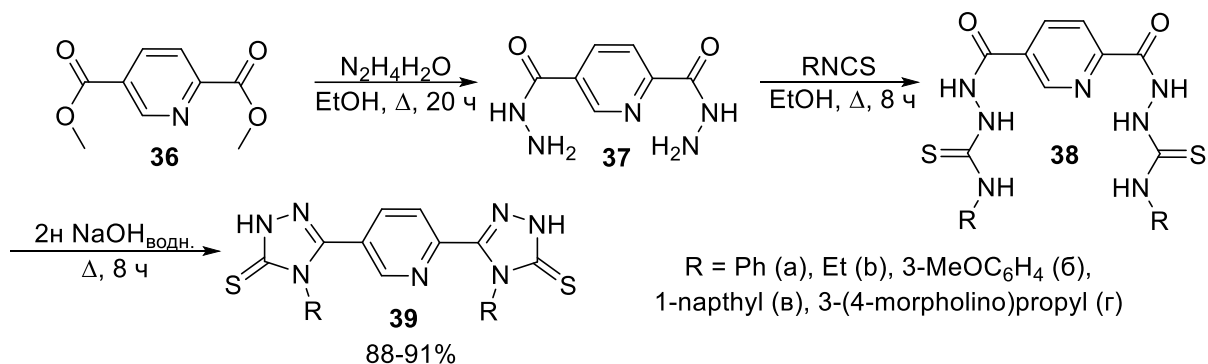


Схема 1.6

Гидразиды кислот **41**, полученные реакцией соединений **40** с гидразингидратом, взаимодействуют с различными изотиоцианатами с образованием соответствующих гидразинкарботиоамидов **42**. Циклизацией соединений **42** в щелочной среде были синтезированы 1,2,4-триазол-3-тионы **43** с выходами 44–75% (схема 1.7). Скрининг соединений **43** на противогрибковую и антибактериальную активность *in vitro* показал, что они обладают лучшей противогрибковой активностью по сравнению с эталонным бифоназолом [16].

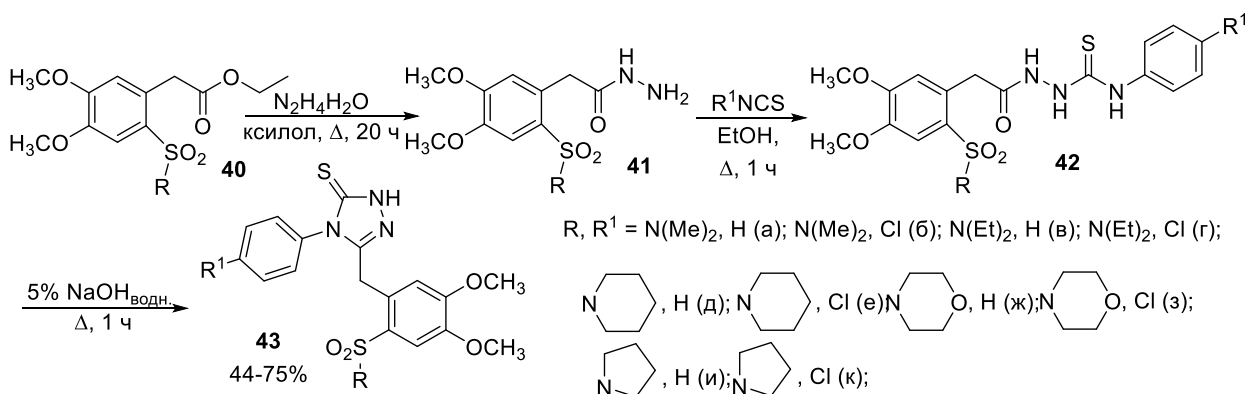


Схема 1.7

В работе [60] авторами показано, что реакцией гидразидов **44** с 3-фторфенилизотиоцианатом **45** были синтезированы различные производные тиосемикарбазида **46** и на их основе получены 1,2,4-триазол-3-тионы **47** щелочной циклизацией в 8%-ом растворе гидроксида натрия (схема 1.8) [60].

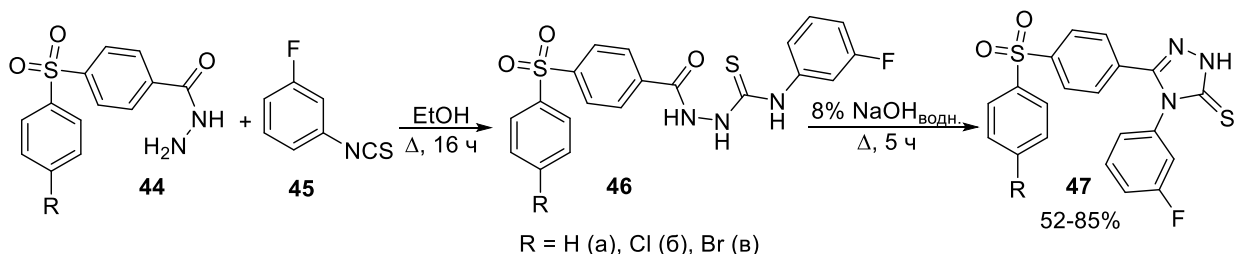


Схема 1.8

Кипячением 5-бензофуран-2-ил-1-фенил-1*H*-пиразол-3-карбогидразидов **48** с различными ароматическими изотиоцианатами получены тиосемикарбазида **49**. Замыкание в цикл соединений **49** происходит при кипячении их в водном растворе гидроксида натрия с образованием целевых 1,2,4-триазол-3-тионов **50** с выходами 78–88% (схема 1.9). Полученное соединение **52a** на основе триазолтионного цикла **50** обладает хорошей антибактериальной активностью в отношении всех патогенных бактерий по сравнению со стандартным хлорамфениколом [17].

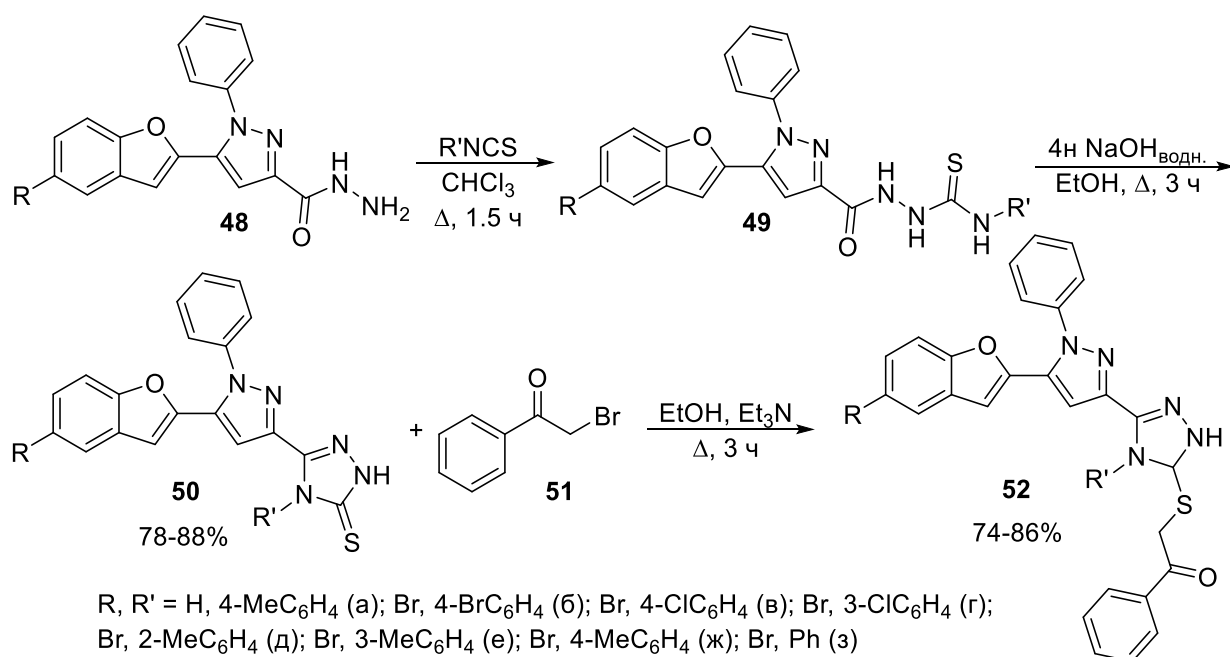


Схема 1.9

Авторы работы [61] синтезировали (S)-2-(1-бензилпирролидин-2-карбонил)-N-бутилгидразинкарботиоамид **54** реакцией гидразида **53** с бутилизотиоцианатом. Гидразинкарботиоамид **54** использовали в качестве строительного блока для получения 1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тиона **55** с выходом 67% (схема 1.10).

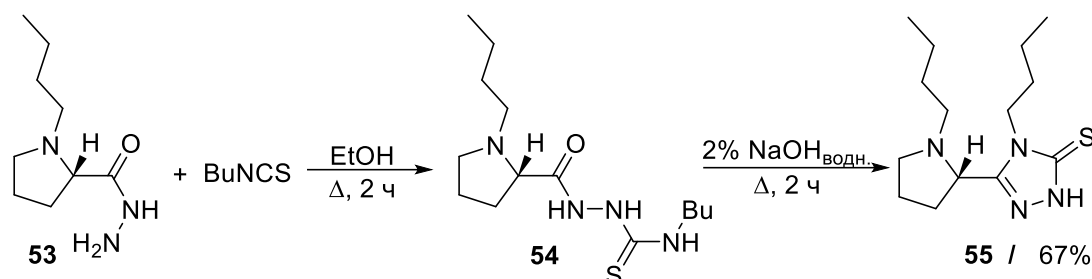


Схема 1.10

Триазол-5-тионы **58** получены с выходами 50–82% циклизацией замещенных имидазол(карбонил)гидразинкарботиоамидов **57** в щелочной среде (схема 1.11) [62].

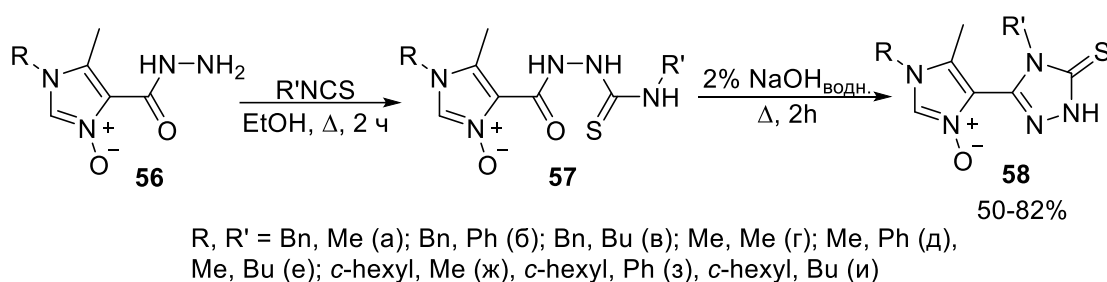


Схема 1.11

Авторы работы [44] использовали растительное сырье в качестве исходного реагента для синтеза различных меркаптотриазолов. Соединения **60** получены реакцией гидразида **59** с изотиоцианатами. В щелочной среде соединения **60** гетероциклизуются в 3-((1E,3E)-4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)бута-1,3-диен-1-ил)-4-замещенные-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тиононы **61** с выходами 62–91% (схема 1.12). Также показано, что наилучшая трипаноцидная активность отмечена в случае соединения **61ж** на пролиферативных формах *Trypanosoma cruzi*.

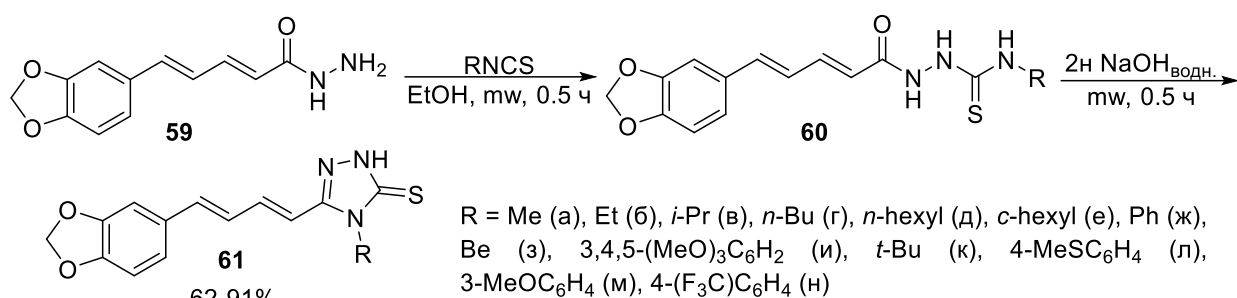


Схема 1.12

N-замещенные триазолтионы **65** с выходами 69–75% были получены из этил-2-(этилтио)бензоата **62** путем последовательного превращения сначала в гидразид **63**, затем в тиосемикарбизид **64** (схема 1.13). Соединения **64а,б** и **65а** проявляют антиоксидантную активность со значениями IC₅₀ 1.08, 0.74 и 0.22 г/мл соответственно по сравнению с галловой кислотой (IC₅₀ = 1.2 г/мл) [42].

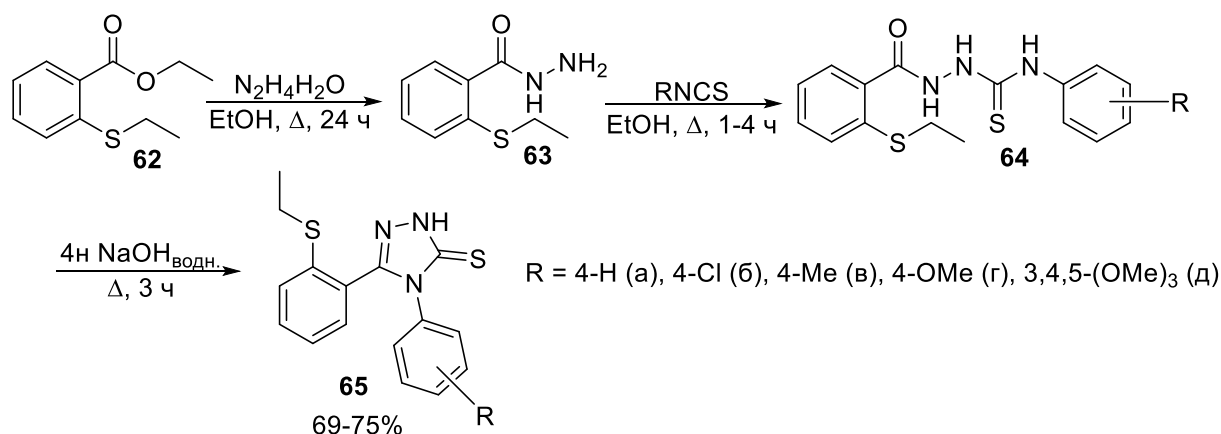


Схема 1.13

Триазолтионы являются оптимальной фармакофорной моделью противосудорожного действия, поэтому в своей работе авторы [12] провели конденсацию этилтиазол-2-илкарбаматов **66** с замещенными тиосемикарбазидами **67**, что привело к соответствующим гидразинкарботиоамидам **68**. Циклизация последних в водном растворе гидроксида натрия привела к замещенным фенил-3-((4-арил-4,5-дигидротриазол-2-ил)амино)-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тионам **69** с выходами 58–84% (схема 1.14). Полученные соединения были проверены на противосудорожную активность. Результаты исследования показали, что соединения **69г** и **69е** обладают значительной противосудорожной

активностью по сравнению со стандартными препаратами: Этосуксимид, Фенитоин и Фенобарбитал.

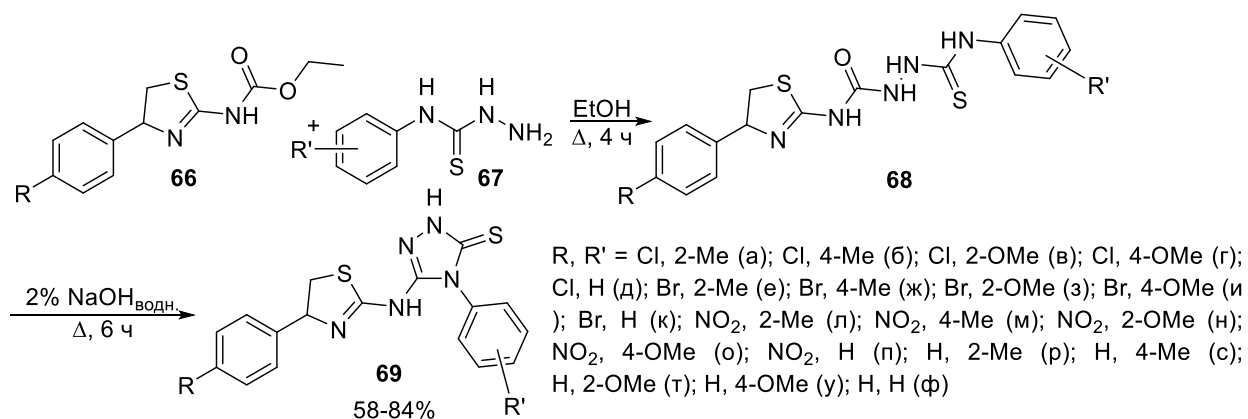


Схема 1.14

В щелочной среде синтезировали 3-(адамантан-1-ил)-4-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тион **72** на основе тиосемикарбазида **71**, из которого получили *N*-основания Манниха **73** (схема 1.15) [18]. Скрининг синтезированных *N*-оснований Манниха триазолтионов **73б–е** против грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также некоторых патогенных грибов (*Candida albicans*), показал, что они обладают мощной антибактериальной активностью [18].

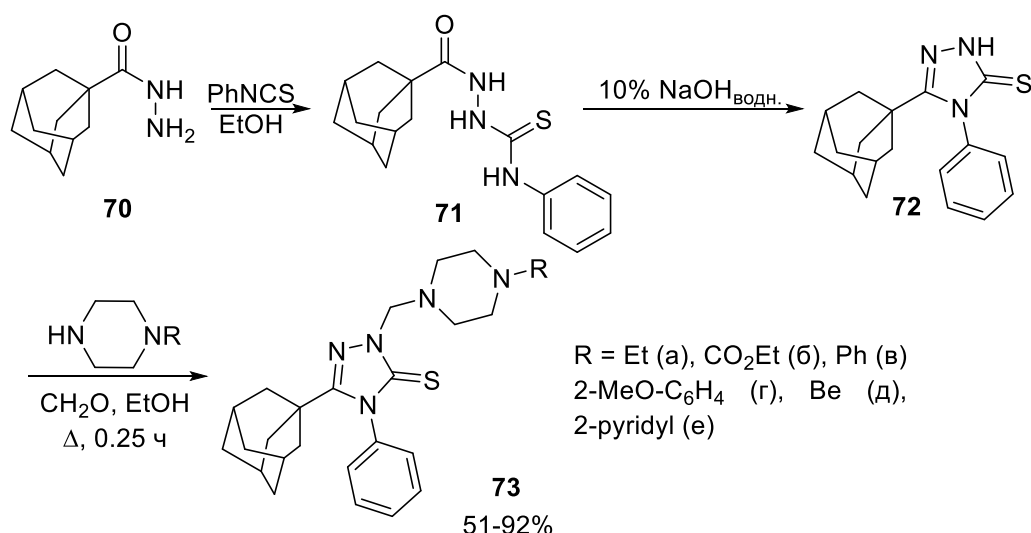
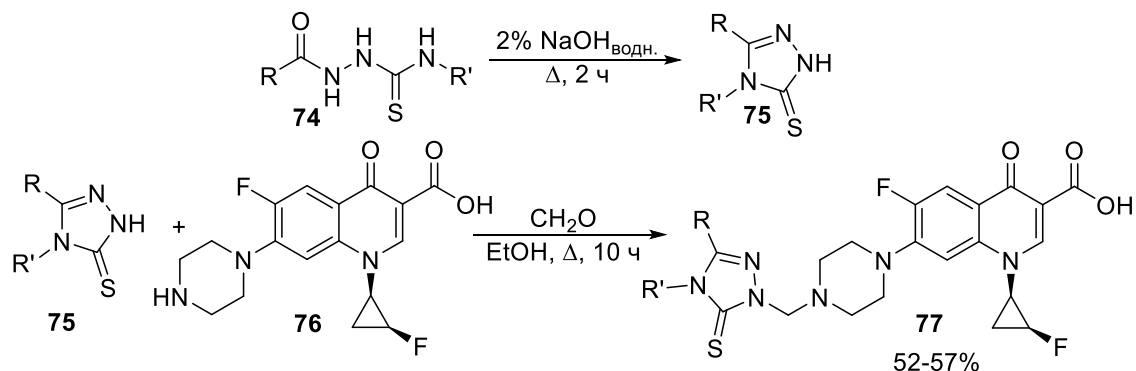


Схема 1.15

Циклизацией дизамещенных гидразинкарботиоамидов **74** в водном растворе гидроксида натрия получили 1,2,4-триазол-5-тионы **75**, последние могут вступать в реакцию Манниха с образованием продуктов **77** с выходами

52–57% (схема 1.16). В работе [19] показано, что антибактериальная активность CPFX-1,2,4-триазол-5-тионов **77** против различных патогенов более высокая, чем у исходного 1-[(1*R*,2*S*)-2-фторциклопропил]-CPFX **76** и сопоставима с ципрофлоксацином и левофлоксацином против большинства возбудителей. Более того, антиграмотрицательная бактериальная активность соединения **77** гораздо более мощная, чем у эталонного препарата под названием Ванкомицин.



R, R' = 4-pyridinyl, *n*-Bn (а); 3-pyridinyl, *n*-Bn (б); 2-pyridinyl, *n*-Bn (в); 2-naphthyl, *n*-Bn (г); 3,5-(MeO)₂C₆H₃, *n*-Bn (д); 4-pyridinyl, Ph (е), 3-pyridinyl, Ph (ж); 2-pyridinyl, Ph (з); 3-HOC₆H₄, Ph (и); 2-HOC₆H₄, Ph (к); 3-MeOC₆H₄, Ph (л); 2-MeOC₆H₄, Ph (м); 3,4-(MeO)₂C₆H₃, Ph (н); 3,5-(MeO)₂C₆H₃, Ph (о); 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, Ph (п)

Схема 1.16

Реакция гидразида **78** с дисульфидом углерода в метаноле в присутствии гидроксида калия приводит к образованию 2-изоникотиноилгидразин-1-карбодитиоату калия **79**. Под действием гидразингидрата соединение **79** подвергается циклизации до 1,2,4-триазола **80** (схема 1.17). Взаимодействием 4-амино-5-(пиридин-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **80** с различными ароматическими карбоновыми кислотами в оксихлориде фосфора при кипячении были получены 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолы **81**. Синтезированные конденсированные триазолтиадиазолы **81** на основе триазолтиола **80** показали хорошую активность против ацетилхолинэстеразы [20].

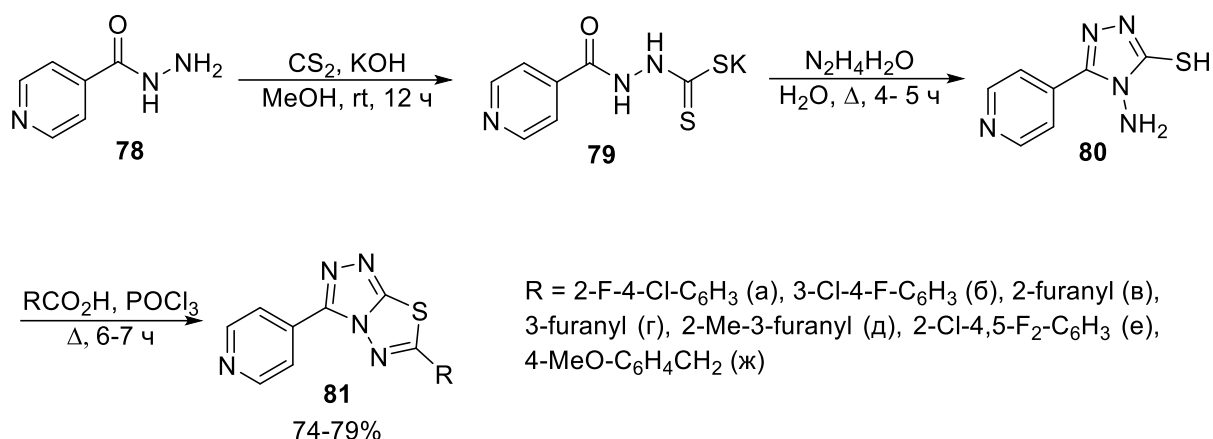


Схема 1.17

Аналогично, последовательные превращения соединений **82** приводят к образованию биологически активных триазолтионов **86** с выходами 51–64%, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами (схема 1.18) [43].

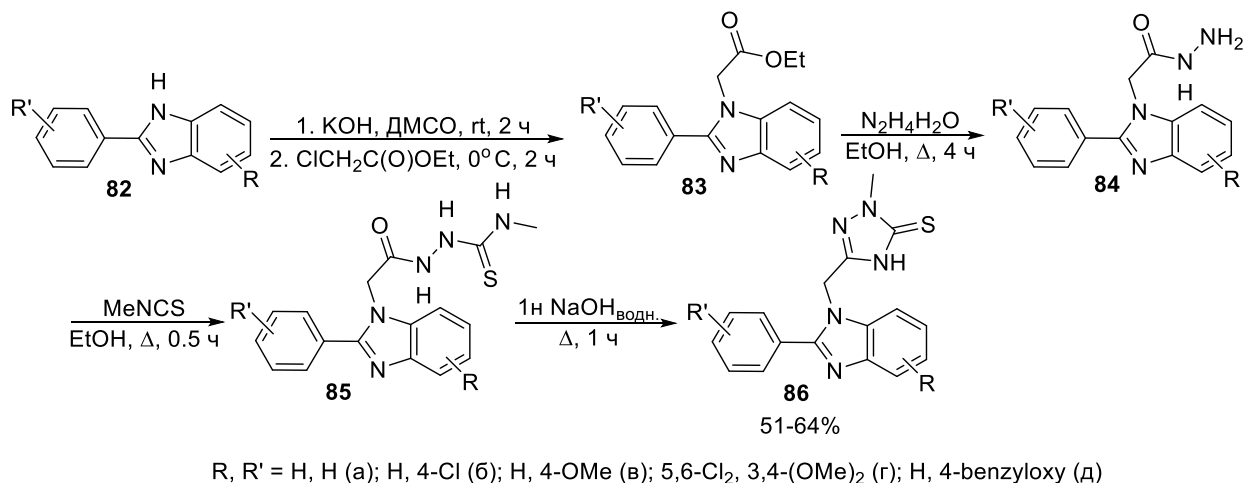
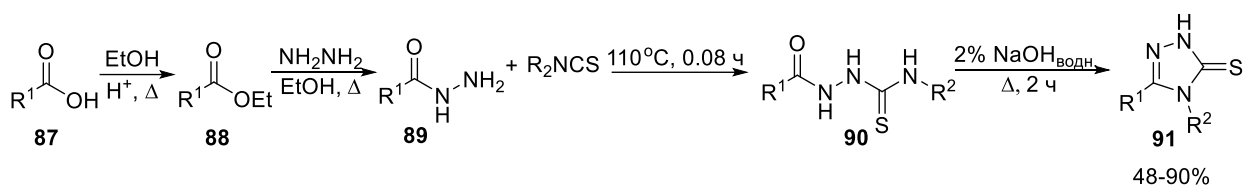


Схема 1.18

Исследованные авторами [13] соединения **91** были синтезированы на основе соответствующих карбоновых кислот **87** с выходами 48-90% (схема 1.19). Наиболее перспективные соединения **91p,ц** продемонстрировали выраженную противосудорожную активность. Эти соединения не вызывали генотоксических и гемолитических изменений в клетках человека, а также были нетоксичны для живых клеток в концентрациях менее 16 мкг/мл.



$R^1, R^2 = o\text{-HOC}_6\text{H}_4$, hexyl (а), $o\text{-HOC}_6\text{H}_4$, heptyl (б), $m\text{-HOC}_6\text{H}_4$, hexyl (в), $m\text{-HOC}_6\text{H}_4$, heptyl (г), $p\text{-HOC}_6\text{H}_4$, hexyl (д), $p\text{-HOC}_6\text{H}_4$, heptyl (е), $m\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, butyl (ж), $m\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, hexyl (з), $o\text{-BrC}_6\text{H}_4$, butyl (и), $o\text{-BrC}_6\text{H}_4$, pentyl (к), $m\text{-BrC}_6\text{H}_4$, Bu (л), $m\text{-BrC}_6\text{H}_4$, pentyl (м), $p\text{-BrC}_6\text{H}_4$, Bu (н), $p\text{-BrC}_6\text{H}_4$, pentyl (о), $m\text{-FC}_6\text{H}_4$, butyl (п), $m\text{-FC}_6\text{H}_4$, hexyl (р), $m\text{-FC}_6\text{H}_4$, heptyl (с), $m\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, Bu (т), $m\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, hexyl (у), $m\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, heptyl (ф), $m\text{-FC}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{H}_4$, Bu (х), $m\text{-FC}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{H}_4$, hexyl (ц)

Схема 1.19

По данным источника [63] соединения **96** получены на основе тиосемикарбазидов **95**. Обработка тиосемикарбазидов **95** водным раствором гидроксида натрия приводит к образованию 5-тиоксо-1,2,4-триазольного цикла **96** (схема 1.20). Помимо этого способа в настоящей работе соединения **96** получены нагреванием соответствующих соединений **95** на масляной бане при 130°C в течение 2 часов. Соединение **96г** было получено кипячением соединения **95г** в этаноле в течение 8 ч. Выходы соединений **96**, полученные в различных условиях, близки друг к другу [63].

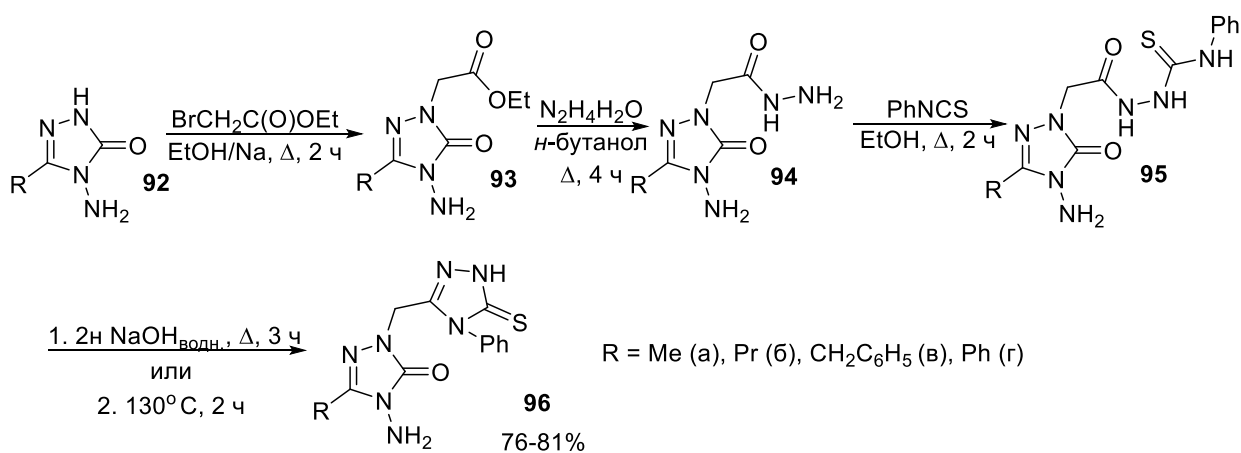


Схема 1.20

Гидразинкарботиоамиды **94** получены кипячением соединений **93** с фенилизотиоцианатом (схема 1.21). Замыкание тиосемикарбазидных фрагментов соединений **94** в присутствии 10%-ной щелочи приводит к образованию бис-1,2,4-триазол-3-тионов **95** с выходами 80–85% [15].

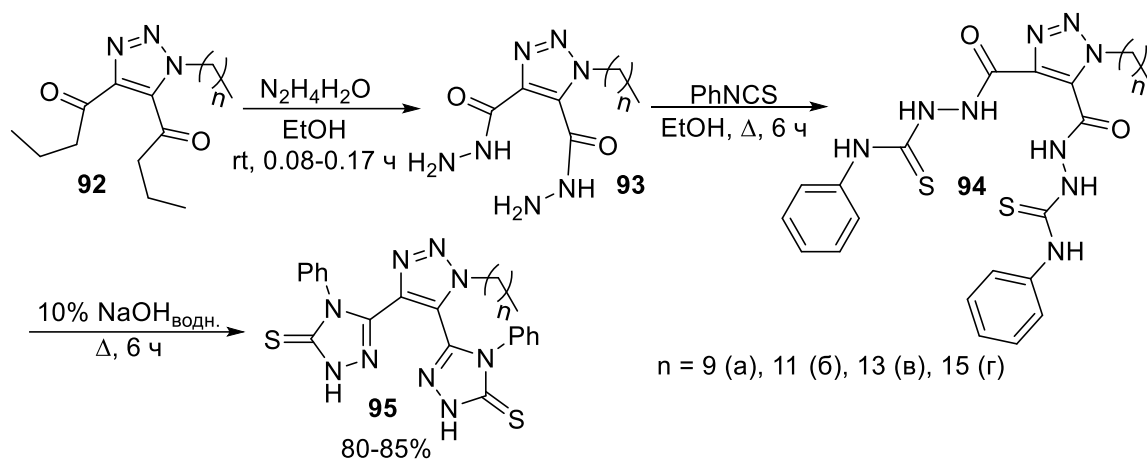


Схема 1.21

Помимо циклизации тиосемикарбазидов в водно-щелочной среде встречаются и другие условия реакции, например триазолтионы **98** были получены с выходами 62-90% в этаноле в присутствии гидрокарбоната натрия (схема 1.22). Авторами [45] обнаружено, что 1,2,4-триазолтион **98ж** является хорошим противовоспалительным агентом за счет ингибирования ферментов ЦОГ-2 ($\text{IC}_{50}=2.1\text{M}$) и 5-ЛОГ ($\text{IC}_{50}=2.6\text{M}$).

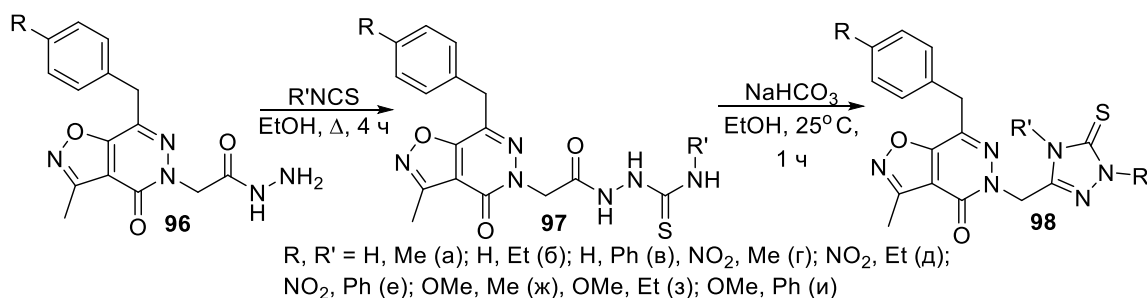


Схема 1.22

В статье [64] описан способ синтеза 5-замещенных фенил-1,2,4-триазол-3-тионов **102** с высокими выходами 87-92%. Триазолтионы **102** были получены в одну стадию кипячением альдегидов **99** с гидразингидратом и триметилсилилизотиоцианатом **100**, к смеси которых добавляли сульфаминовую кислоту в качестве катализатора (схема 1.23).

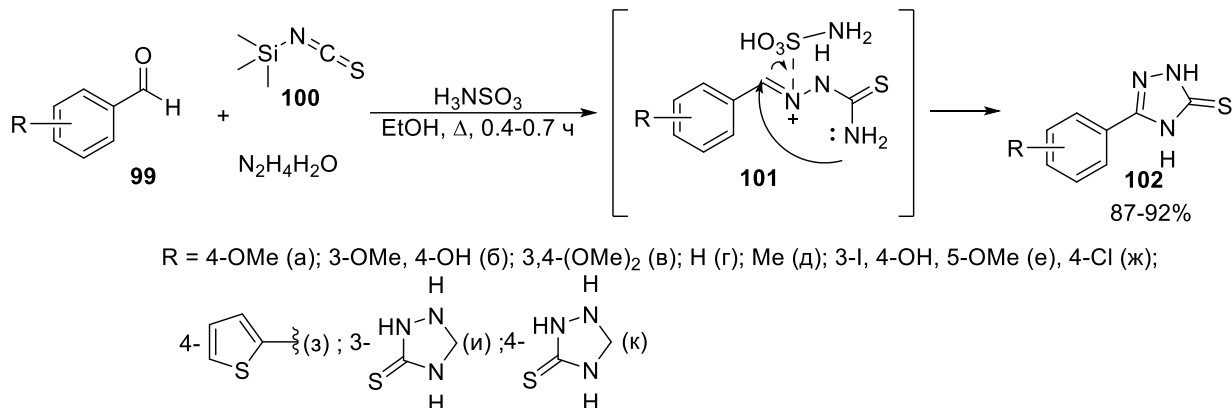


Схема 1.23

Триазолтионы могут выступать как комплексообразователи. Одним из таких примеров являются 1,2,4-триазол-5-тионы **105**, которые получены реакцией различных тиосемикарбазонов **103** с дифенилфосфинопропаном **104** и $K_2[PdCl_4]$ (схема 1.24). В качестве побочного продукта образуется соединение **106**. Комплексы **105б** и **105в** показали значительную цитотоксичность в отношении линии клеток MCF-7 (рак молочной железы человека) по сравнению с препаратом Цисплатин [40].

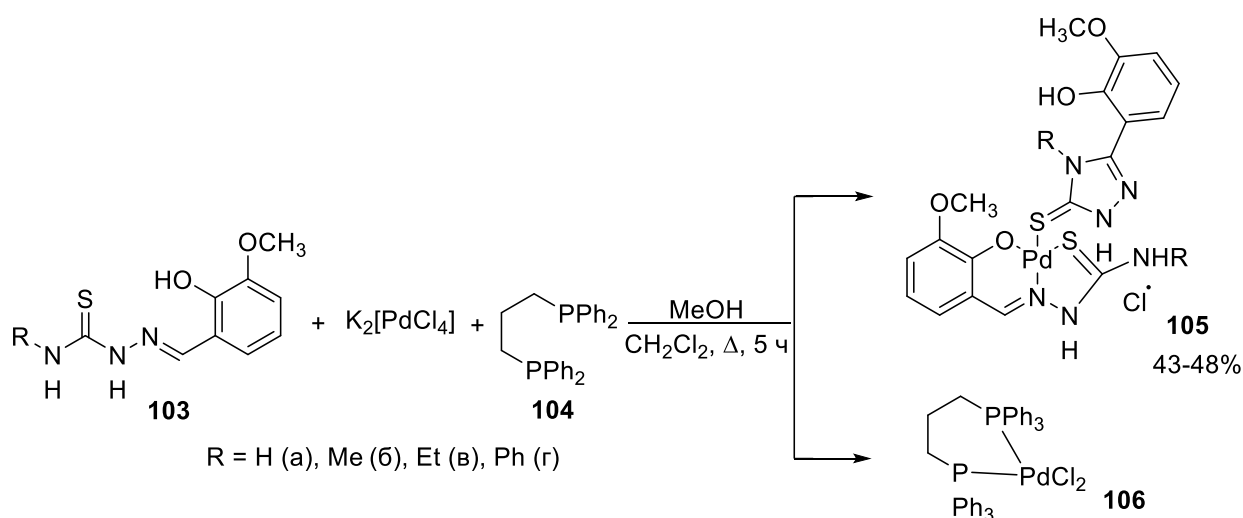


Схема 1.24

Авторы работы [65] использовали фрагментацию Эшенмозера как метод синтеза диазенил-1,2,4-триазол-5-тионов (выход 82–88%) **109**. 2,3,5,6-Тетрахлор-1,4-бензохинон **108** использовали в качестве активатора C=S связи гидразинкарботиоамида **107**, что способствовало межмолекулярному нуклеофильному присоединению соединения **107** (схема 1.25).

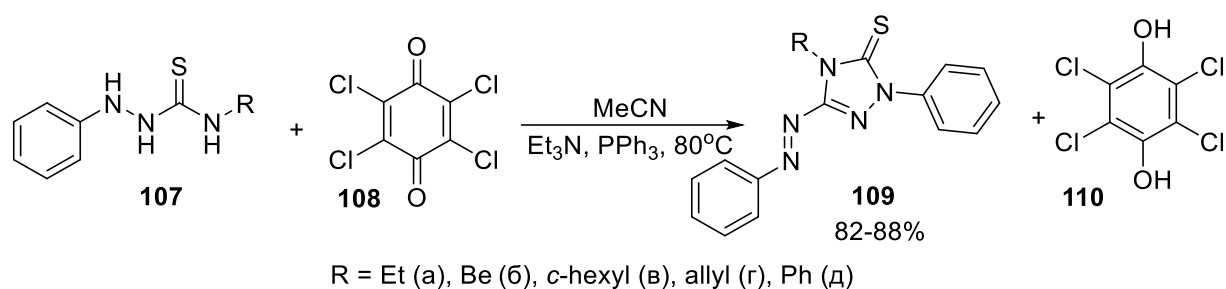


Схема 1.25

В работе [67] описано взаимодействие тиосемикарбазидов **112** с этилбромацетатом в присутствии ацетата натрия в уксусной кислоте. В результате реакции тиосемикарбазидов **112** с этилбромацетатом были получены продукты циклизации S-алкилированные триазолы **113** (схема 1.26).

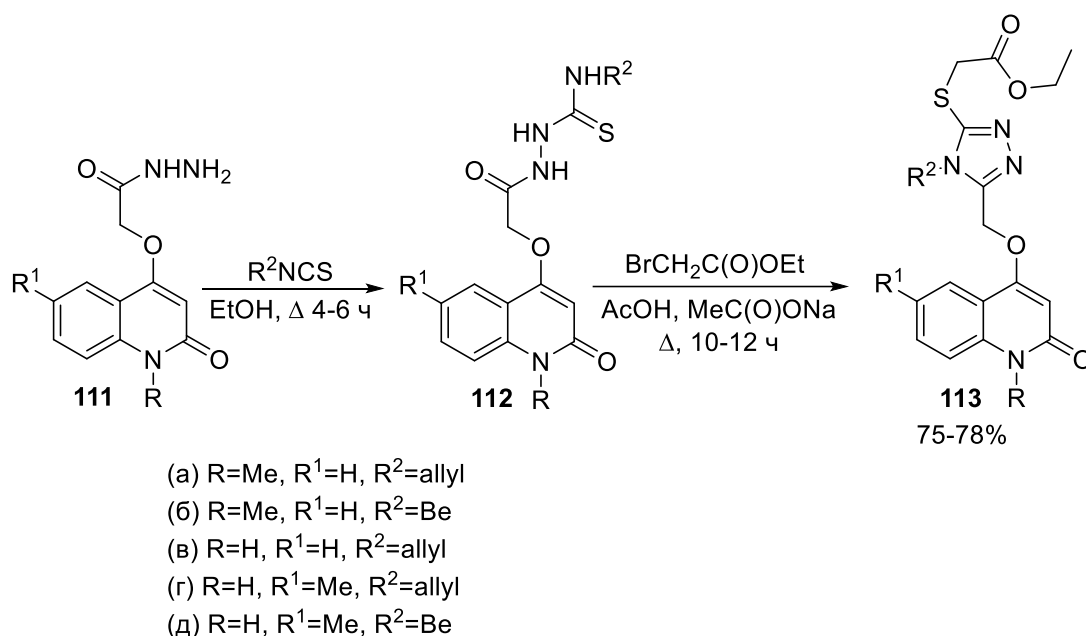
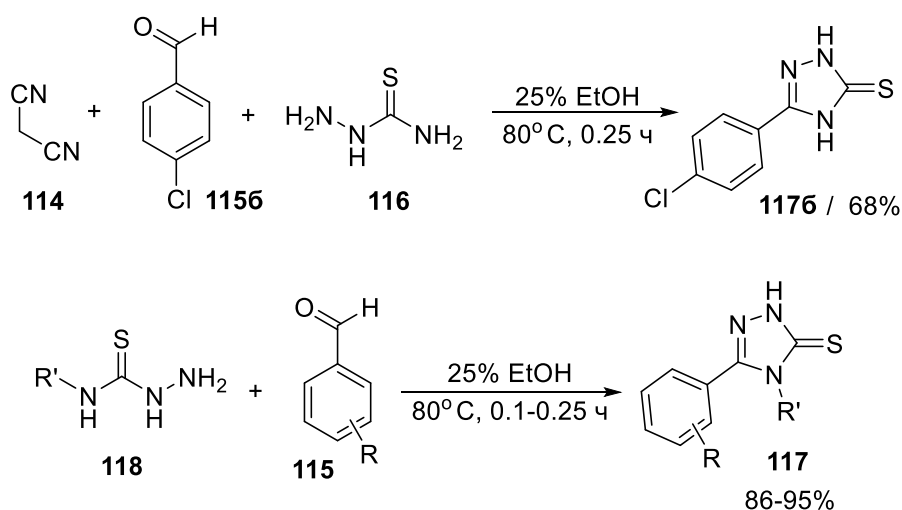


Схема 1.26

В результате трехкомпонентной реакции: 4-хлорбензальдегида **1156** малононитрила **114** и тиосемикарбазиды **116** в этаноле при кипячении с обратным холодильником было доказано, что образовавшийся продукт представляет собой 5-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазаолидин-3-тион **1176**. (схема 1.27) [68]. Реакцией 4-замещенных тиосемикарбазидов **118** с ароматическими альдегидами **115** были синтезированы различные триазолтионы **117** с выходами 86-95%.



R, R' = H, H (a), 4-Cl, H (б); 4-Br, H (в); 4-F, H (г); 4-NO₂, H (д);
 4-CF₃, H (е); 4-OH, H (ж); 4-Me, H (з); 4-OMe, H (и); 2,4-(Cl)₂, H (к);
 3-OMe-4-OH, H (л); 3-NO₂, H (м); 2-Cl, H (н); 2-NO₂, H (о);
 2-OH, H (п); 2-OH-3-OMe, H (р), 4-Cl, Me (с); 4-Br, Me (т);
 4-OMe, Me (у); 4-Me, Me (ф); 3-OMe-4-OH, Me (х)

Схема 1.27

Реакцией 2,4-диарил-3-азабicyclo[3.3.1]-нонан-9-онов **119** с тиосемикарбазидом **116** были получены тиосемикарбазоны **120**, которые циклизируются с *m*-хлорпербензойной кислотой при 0-5°C с образованием 2,4-диарил-3-азабicyclo[3.3.1]-нонан-9,5-спиро-1,2,4-триазолидин-3-тионов **121** (схема 1.28) [66]. Синтезированные соединения **121б,в,д** проявляют мощную антибактериальную активность против тестируемых бактериальных организмов *Staphylococcus aureus*. Помимо этого, триазолтион **121в** оказался активным против бактерий *Salmonella Typhi* и *Escherichia coli*, а у соединений **121г,д** наблюдалась превосходная антибактериальная активность против *β-H. streptococcus*.

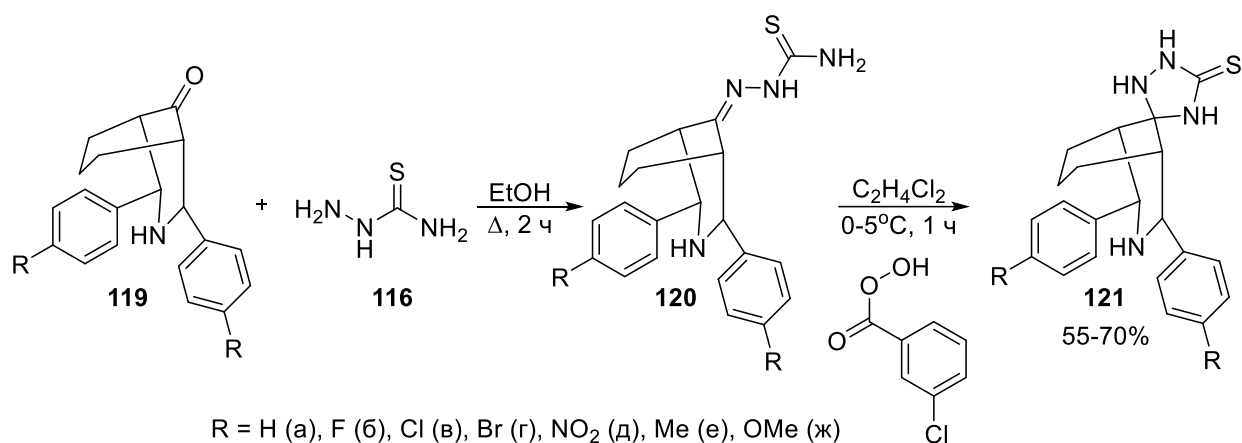


Схема 1.28

Тиосемикарбазид **116** реагирует с 3,4-дихлорбензилхлоридом **122** с образованием 2-(3,4-дихлорбензил)гидразинкарботиоамида **123**, который вступает в реакцию с муравьиной кислотой с образованием 1-(3,4-дихлорбензил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тиола **125** с выходом 82% через интермедиат **124**, при чем образование цикла протекает в серной кислоте (схема 1.29) [69].

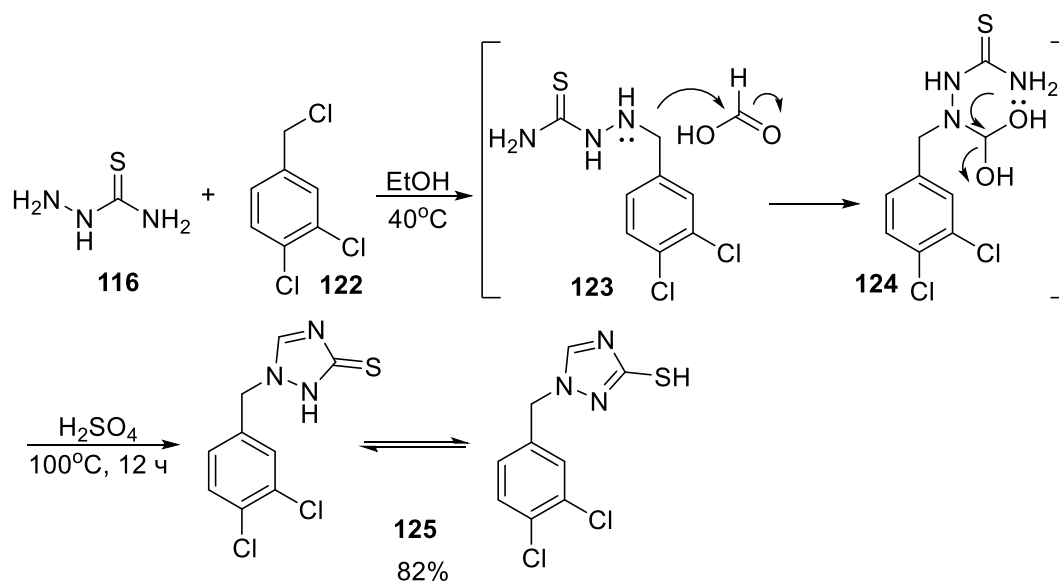


Схема 1.29

При кипячении 1-(3-хлорфенил)-3-(4-метоксифенил)-1*H*-пиразол-4-карбальдегида **126** с тиосемикарбазидом **116** реакция протекает с образованием соответствующего 3-(1-(3-хлорфенил)-3-(4-метоксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тиона **127** (схема 1.30). Биоанализ

триазолтиона **127** показал, что он обладает значительной противовоспалительной активностью [46].

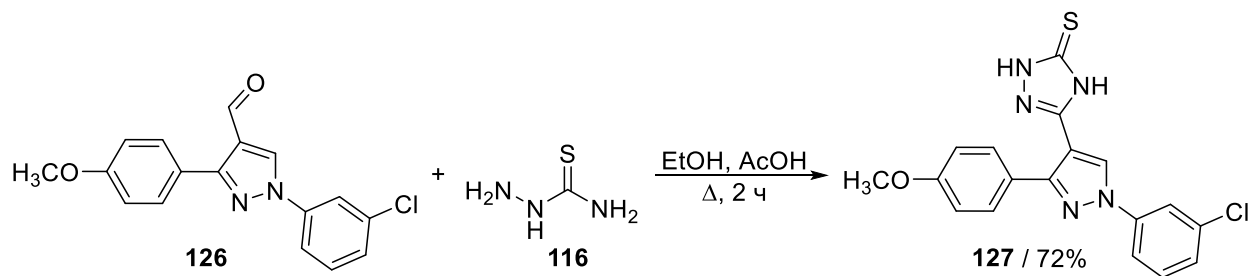


Схема 1.30

1.1.2 Синтез 1,2,4-триазолтионов на основе тиокарбогидразидов

Еще одно направление синтеза 1,2,4-триазолтионов – это межмолекулярная циклизация на основе тиокарбогидразидов [21, 36, 51, 52, 70-73].

Тиокарбогидразид **128** нагревали с 2-(тиофен-2-ил)уксусной кислотой **129** что привело к получению 4-амино-1,2,4-триазол-3-тиона **130**. Взаимодействие триазолтиона **130** с различными арилальдегидами приводит к соответствующим основаниям Шиффа **131** с выходами 52–61% (схема 1.31). Все синтезированные соединения были проверены на микобактерию туберкулеза H37Rv. Соединение **131к** показало наибольшее ингибирование, в связи, с чем было предложено рассматривать его как потенциально активное противотуберкулезное средство [51].

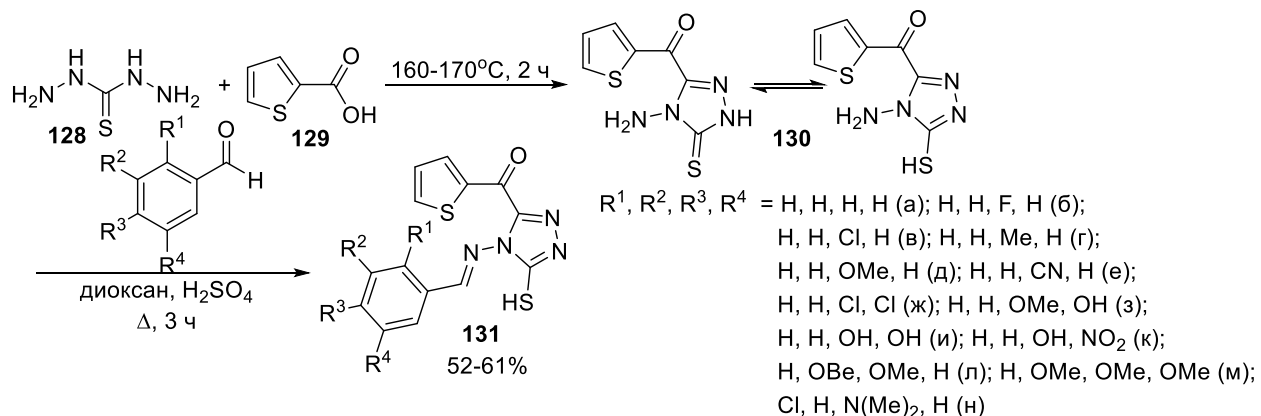


Схема 1.31

При кипячении тиокарбогидразида **128** с уксусной или трифторуксусной кислотой **132** образуются 4-амино-3-замещенные-4*H*-1,2,4-триазол-5-тионы **133** (схема 1.32) [70].

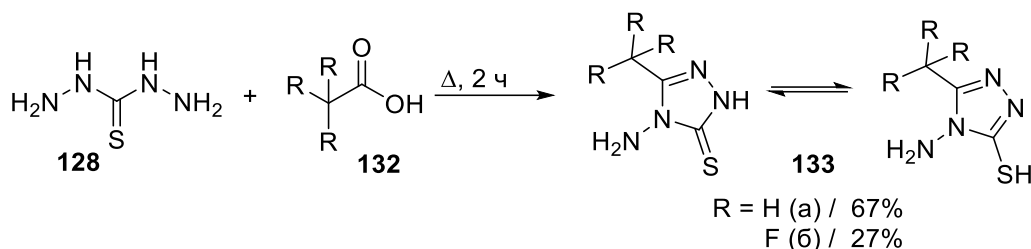


Схема 1.32

Авторы работы [71] предложили одностадийный способ получения 4-аминотриазол-5-тиола **135** (схема 1.33). Эквимольную смесь тиокарбогидразида **128** и ибупрофена **134** смешивали и осторожно нагревали на масляной бане до тех пор, пока не прекратится выделение сероводорода.

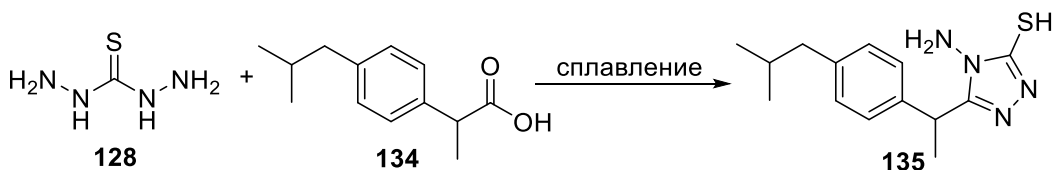


Схема 1.33

В работах [72,73] тиокарбогидразид **128** использовали в качестве предшественника 4-амино-3-(1,2,3,4,5,6-гексагидроксигексил)-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тиона **137** путем кипячения с 1,4-лактоном *D*-глюкогептоновой кислоты **136**. Введение гликозильного звена в триазолтионы и основания Шиффа **138** привело к хорошей растворимости этих соединений в воде (схема 1.34).

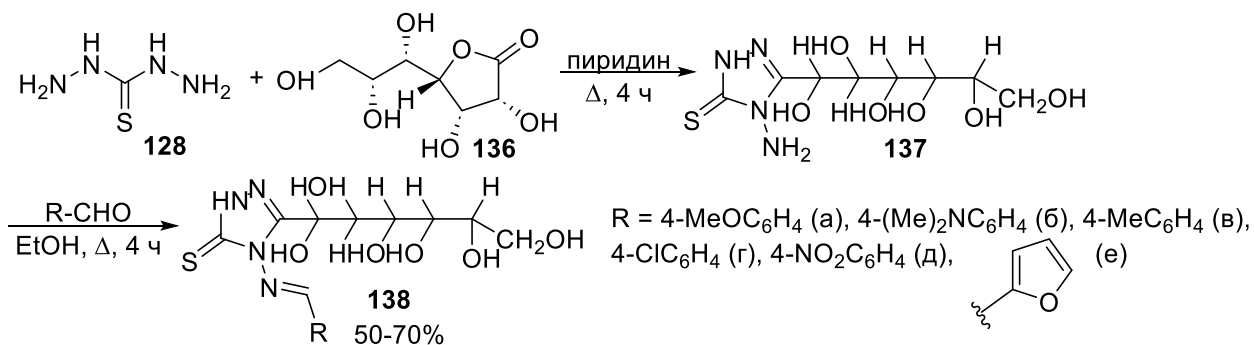


Схема 1.34

Реакция различных карбоновых кислот с тиокарбогидразидом **128** приводит к образованию аминотриазолтионов **139** с выходами 43–57%. А при взаимодействии соединения **128** с этиловыми эфирами кетокислот получают конденсированные триазолтионы **140a,б** с выходом 35% и 39%, соответственно (схема 1.35). Полученные соединения тестировали на их ингибирующую активность в отношении *Mycobacterium bovis* BCG; соединение **139a** оказалось наиболее эффективным со значением МИК 31.25 г/мл [52].

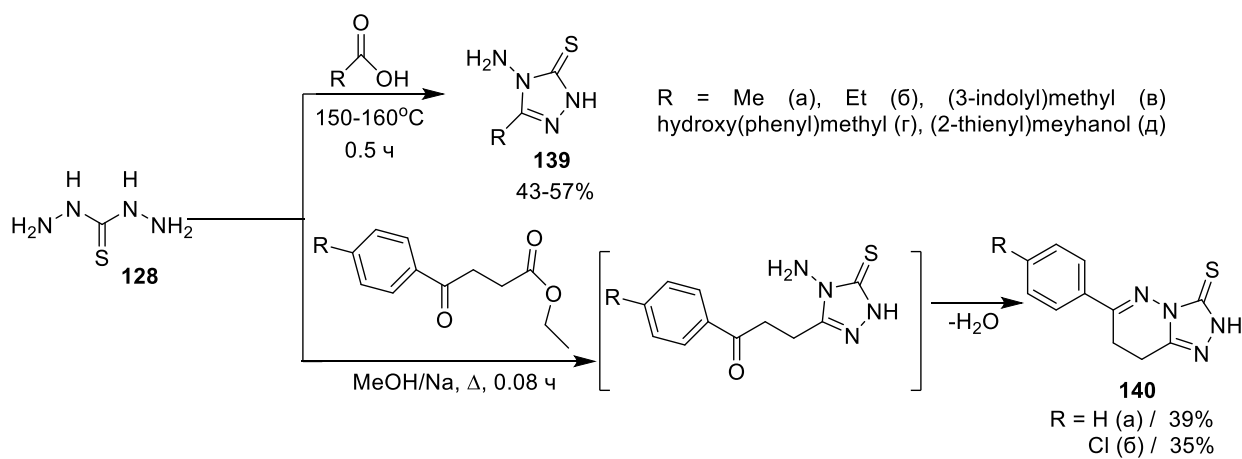


Схема 1.35

Реакцией 2-(кумарин-4-ил)уксусной кислоты **141** с тиокарбогидразидом **128** в кипящем оксихлориде фосфора получают триазолтион **142** с выходом 80%. Конденсация соединения **142** с различными ароматическими альдегидами приводит к получению соединений **143** (схема 1.36). Соединение **143в** продемонстрировало высокую противораковую активность в отношении клеточной линии рака толстой кишки человека (HCT-116) со значением IC_{50} 4.363 М. Исследования молекулярного докинга соединений **143** показали, что они могут действовать посредством ингибирования тирозинкиназ (CDK2) [36].

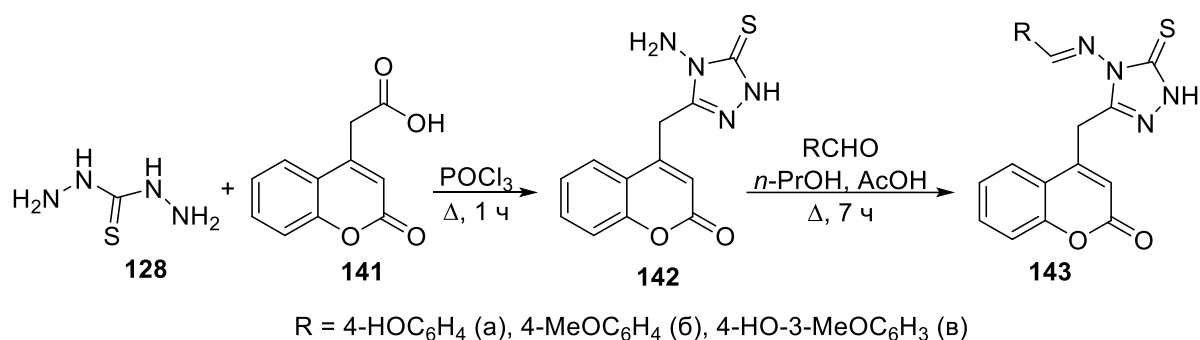


Схема 1.36

Взаимодействием тиокарбогидразида **128** с 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)уксусной кислотой **144** получен 2-((4-амино-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион **145** с выходом 69% (схема 1.37). Синтез триазолтионовых оснований Шиффа **146** осуществлен с выходом 35–66%. Кроме того, основания Манниха **147а–и** легко получают при участии морфолина с выходами 39–82%. Антимикробный биоанализ соединений **147а–и** показал, что соединения **147а,б,д,е,з** обладают антимикробной активностью [21].

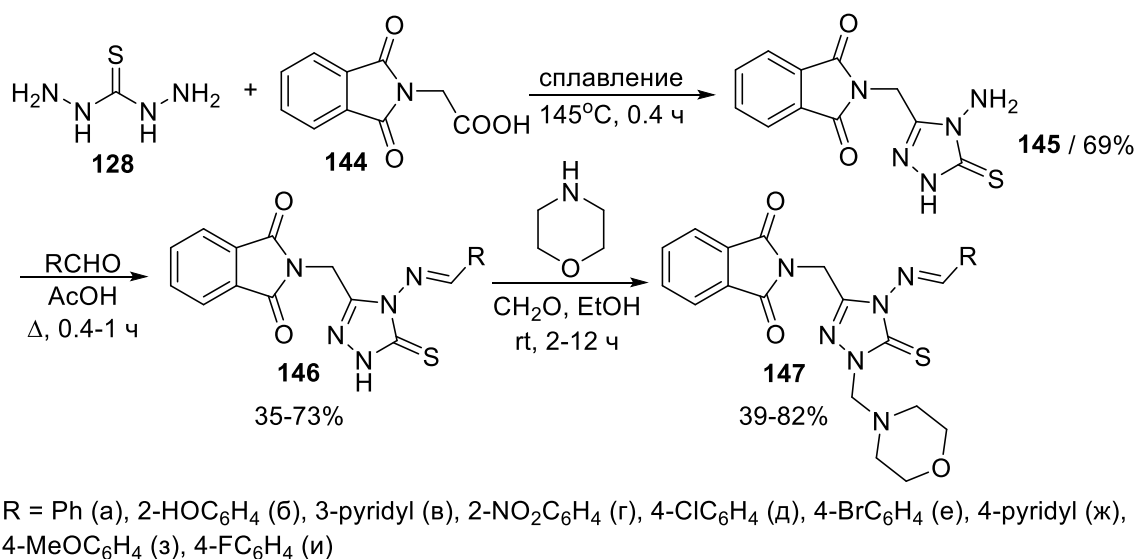
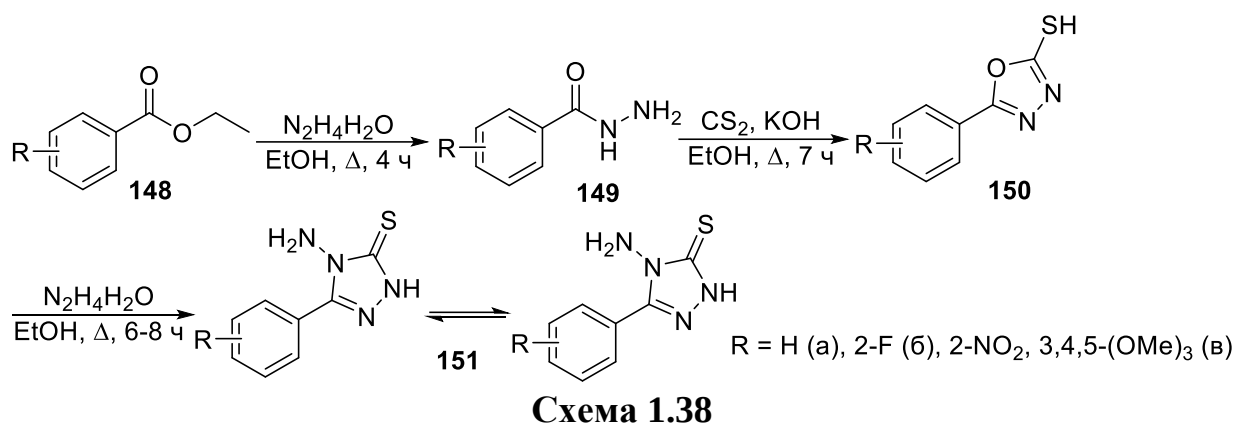


Схема 1.37

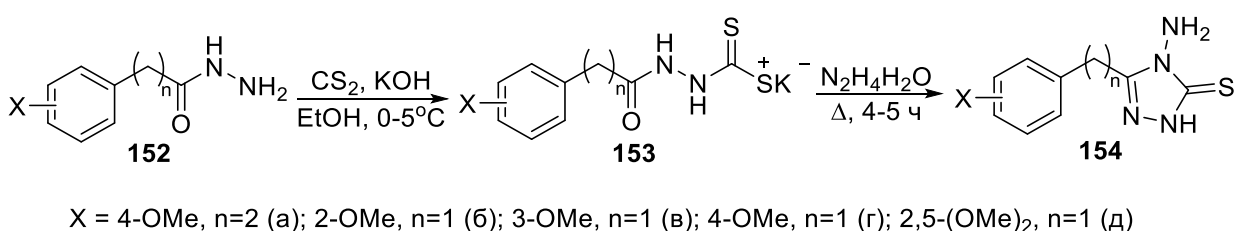
1.1.3 Другие методы синтеза 1,2,4-триазолтионов

При анализе литературы были обнаружены способы получения 1,2,4-триазолтионов, которые основаны на циклизации карбодитиоатов калия и перещиклизации из других гетероциклов.

Триазолтионы **151** синтезировали с помощью гидразинолиза этилзамещенных бензоатов **148**. На первой стадии образовывались карбонилгидразиды **149**, которые вступали в реакцию нуклеофильного присоединения с сероуглеродом (CS_2) в основных средах с образованием оксадиазолов **150**. Реакцией оксадиазолов **150** с гидразингидратом в этаноле были синтезированы 4-амино-3-арил-1,2,4-триазол-5-тионы **151** (схема 1.38) [74].



Замещенные арилгидразиды **152** взаимодействуют с CS_2 в спиртовом растворе гидроксида калия с образованием солей гидразинкарбодитиоата калия **153**. Кипячение соединений **153** с разбавленным раствором гидразингидрата приводит к 4-амино-3-замещенным-1,2,4-триазол-5-тионам **154** (схема 1.39) [75].



4-Амино-3-(4-метоксибензил)-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тион **156** синтезирован с выходом 75% кипячением гидразинкарбодитиоата калия **155** с гидразингидратом (схема 1.40). Конденсацией триазолтиона **156** с различными замещенными альдегидами были получены основания Шиффа **157** с выходами 85–86%. Скрининг оснований Шиффа **157** на предмет противовоспалительной и антиоксидантной активности показал, что

соединения **157a** и **157в** могут использоваться в качестве мощных противовоспалительных препаратов. Кроме того, соединение **157a** оказалось наиболее активным антиоксидантным препаратом, его значение IC_{50} составило 7.2 ± 2.7 г/мл по сравнению с таковым у эталонной аскорбиновой кислоты (2.61 ± 0.29 г/мл) [76].

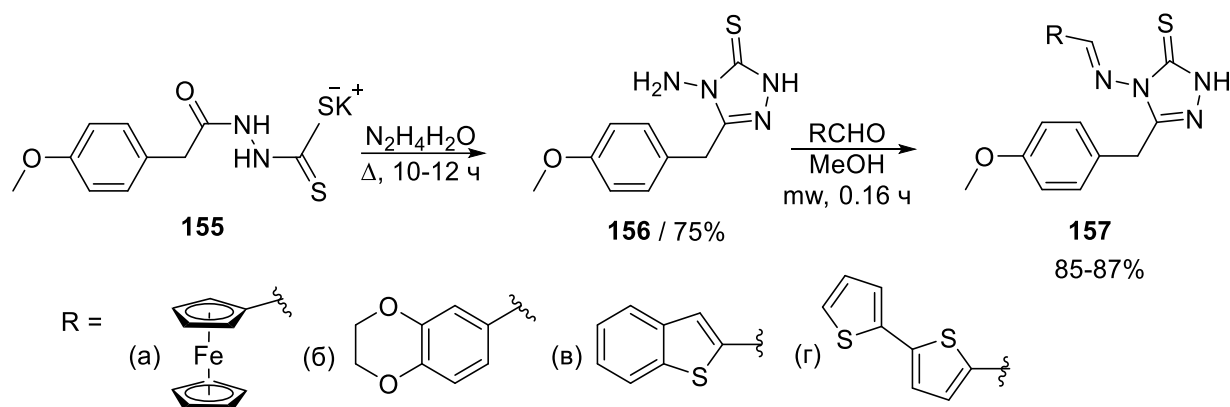


Схема 1.40

В результате реакции гидразидов двухосновных кислот **159** с CS_2 в щелочном растворе с последующим кипячением с гидразингидратом получены бис-4-амино-1,2,4-триазол-3-тионы **160** с выходами 80–85% (схема 1.41). Полученные соединения были проверены на антимикробную активность, соединение **160г** проявило антибактериальную и противогрибковую активность [15].

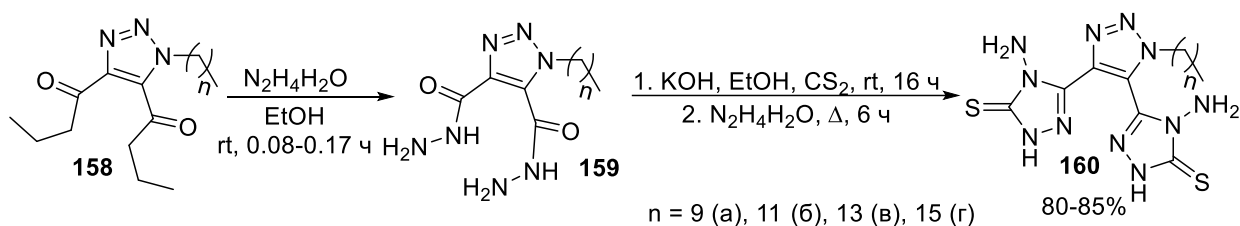


Схема 1.41

Межмолекулярная циклизация ацилгидразидов **161** с CS_2 в щелочной среде приводит к образованию оксадиазол-2-(3H)тионов **162**, из которых при взаимодействии с гидразингидратом получают 1,2,4-триазоло-3-тионы **163**. Скрининг соединений **164** показал, что они обладают более высокой антибактериальной активностью, чем противогрибковой; кроме того соединения показали повышенную ингибирующую активность,

превышающую таковую у препаратов сравнения, таких как Флуконазол и Хлорамфеникол (схема 1.42) [23].

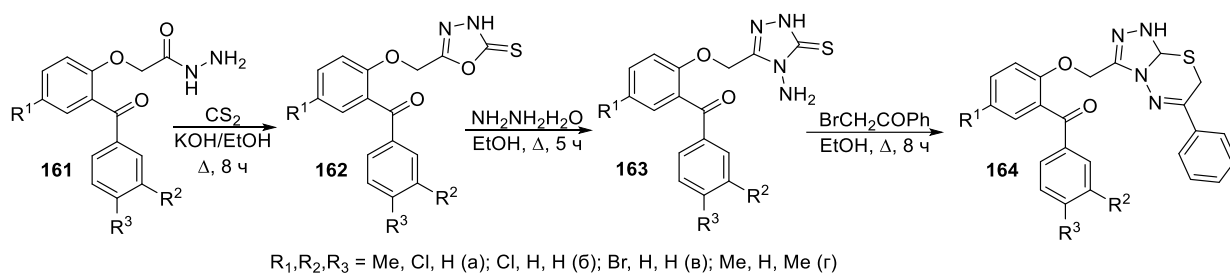


Схема 1.42

Аналогично, авторы работы [30] для получения триазолтионного каркаса обрабатывали оксадиазолтион **165** гидразингидратом с образованием 4-аминотриазолтиона **166**. Основания Шиффа **167**, содержащие триазольный цикл, были получены взаимодействием соединения **166** с различными альдегидами. Основания Шиффа **167** далее вводили в реакцию с (2-(ацетоксиметил)-6-бромтетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетатом **168** и получали соединения **169** с хорошими выходами (схема 1.43). Синтезированные соединения были проверены на цитотоксическую активность в отношении линий злокачественных клеток человека (MCF-7 и Bel-7402). Соединение **169в** проявило более сильную цитотоксическую активность в отношении клеток MCF-7 по сравнению с соединением **167в**. Соединение **169б** также было более активным, чем соединение **167б**, в отношении клеток MCF-7 и Bel-7402.

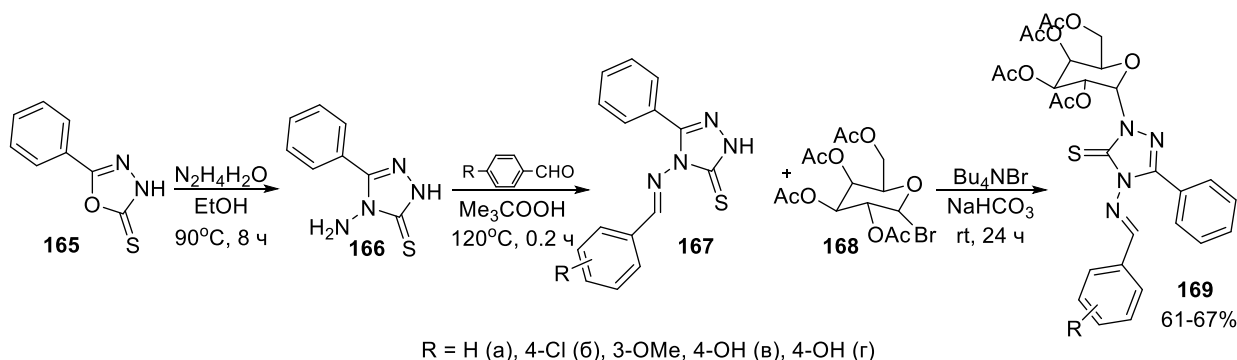


Схема 1.43

Конденсированные триазолтионы авторы статьи [77] синтезировали с помощью последовательных превращений, а именно, конденсацией (E)-1-(феноксатин-2-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она **170** с малонитрилом получали

2-амино-6-(феноксатиин-2-ил)-4-фенилникотинонитрил **171**, который вступал в реакцию с триэтилортоформиатом в уксусном ангидриде с образованием формимида **172**. С помощью гидрозинолиза соединения **172** синтезировали 4-имино-7-(феноксатиин-2-ил)-5-фенилпиридо[2-d]пиримидин-3(4*H*)-амин **173**, взаимодействие которого с сероуглеродом приводит к образованию 16-фенил-[1,2,4]триазолопиримидо[4-b]бензо[5,6][1,4]оксатиино[3,2-g]хинолин-2(3*H*)-тиона **174** (схема 1.44).

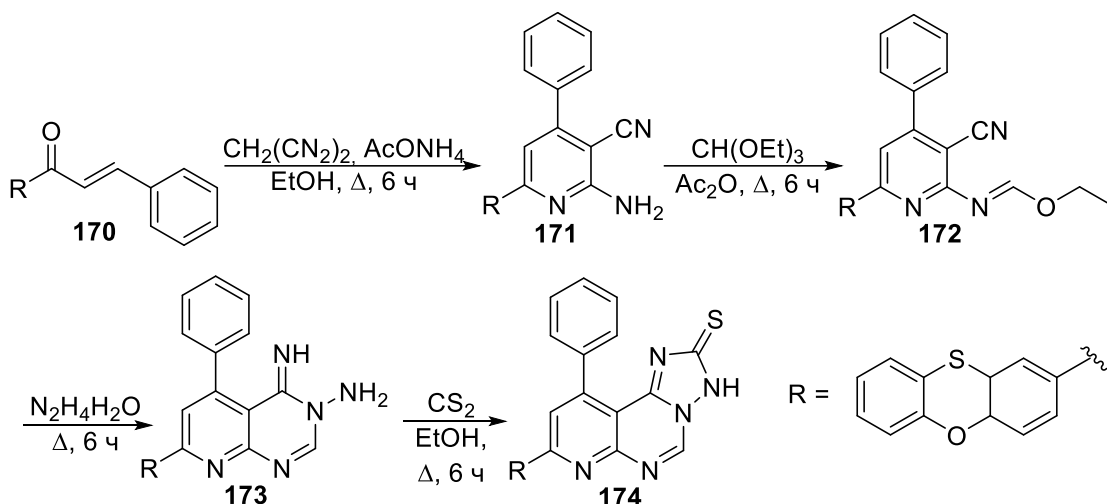


Схема 1.44

Конденсацией 4-амино-3-метил-1-фенил-1*H*-тиено[2,3-с]пиразол-5-карбонитрила **175** с триэтилортоформиатом в присутствии уксусного ангидрида в качестве катализатора получают (*Z*)-этил-*N*-(5-циано-3-метил-1-фенил-1*H*-тиено[2,3-с]пиразол-4-ил)формимидат **176**, при гидразинолизе гидразингидратом которого образуется 7-имино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразолотиено[3,2-d]пиримидин-6(7*H*)-амин **177**. Последующая циклизация соединения **177** с CS₂ приводит к образованию 7-метил-9-фенил-3,9-дигидро-2*H*-пиразолотиено[2,3-с][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-тиона **178** с выходом 35% (схема 1.45) [78].

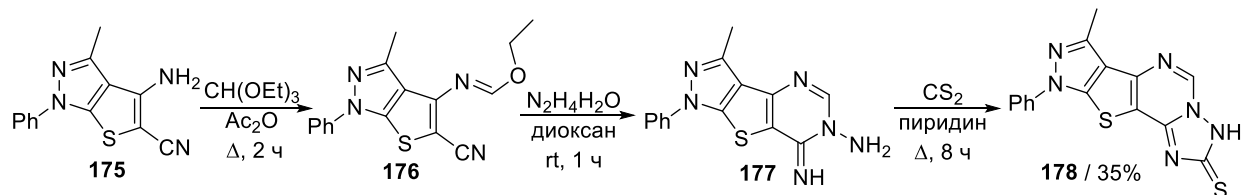


Схема 1.45

Циклизация гидразидов алкенил/гидроксиалкениловых кислот **179** с CS₂ с последующей обработкой гидразингидратом привела к соответствующим 4-амино-3-замещенным-1*H*-1,2,4-триазол-5-тионам **180**. 1,2,4-Триазолотиадиазины **181** были получены взаимодействием аминотриазолтионов **180** с фенацилбромидом с выходами 62–90% (схема 1.46). Скрининг противораковой активности *in vitro* против трех различных линий клеток, а именно гепатоцеллюлярной карциномы человека (Нер3В), аденокарциномы молочной железы человека (MCF-7) и карциномы шейки матки человека (HeLa) показал, что конденсированные триазолотиадиазины **181a–г** могут быть потенциальными противораковыми агентами [79].

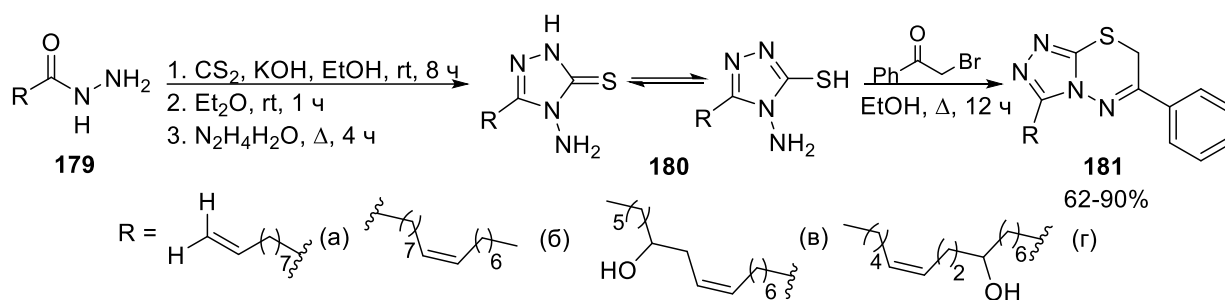
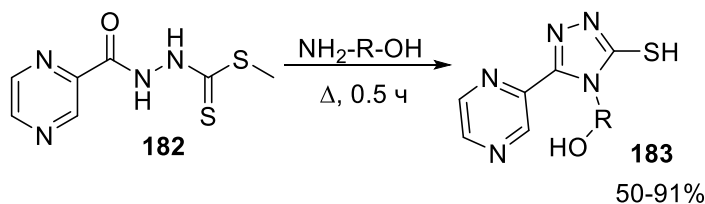


Схема 1.46

В работах [80,81] описано, что образование триазолтионного цикла зависит от структуры амина, а не от условий реакции. Использование этаноламинов, 3-амино-1-пропанола, 1-амино-2-пропанола, 4-амино-1-бутанола и 3-амино-1,2-пропандиола в избытке соответствующего амина (в чистом виде) либо в растворе диметилформамида приводит к получению соответствующих 5-пиразинил-4-гидрокси-алкил-1,2,4-триазол-3-тионов **183a–д** (схема 1.47). Иной ход реакции наблюдается в случае аминокспиртов, аминогруппа которых связана со вторичными или третичными атомами углерода. Эфир пиразинилдитиокарбазойной кислоты **182** не подвергался циклизации под действием таких аминов, как 2-амино-2-метил-1-пропанол, *L*-2-амино-1-фенил-1-пропанол, *L*-2-амино-3-фенил-1-пропанол или обоих (*D*⁺ и *L*-) энантиомеров 2-амино-2-бутанола. В ходе реакции выделяются

только продукты расщепления - пиразингидразид и 1,3-дигидроксиалкилтиомочевины.



R = (CH₂)₂ (а), (CH₂)₃ (б), CH₂CH(CH₃)CH₃ (в), (CH₂)₄ (г), CH₂CH(OH)CH₂ (д)

Схема 1.47

Таким образом, основные методы синтеза 1,2,4-триазолтионов основаны на внутримолекулярной и межмолекулярной циклизации тиосемикарбазидов и тиокарбогидразидов, в разных условиях в зависимости от используемых реагентов. Также встречаются такие методы как перегетероциклизация диазолов, циклизация солей гидразинкарбодитиоатов калия и фрагментация Эшенмозера.

1.2 Методы получения 1,2,4-триазолонов и исследование их биологической активности

Особое место в ряду гетероциклических структур занимает 1,2,4-триазолоны, поскольку синтетические соединения этого класса участвуют в биохимических процессах и зачастую обладают широким спектром биологической активности [25-31, 39, 40, 47-50, 53, 54].

Циклоконденсация гидразидов карбоновых кислот — широко известный метод синтеза азолов. Авторы статьи [82] исследовали реакции 1-арил-3-гидразинокрбонил-5-оксопирролидинов **184** с фенилизоцианатом и цианатом натрия, с получением семикарбазидов **185** и на их основе в водно-щелочной среде замещенных триазолонов **186** (схема 1.48).

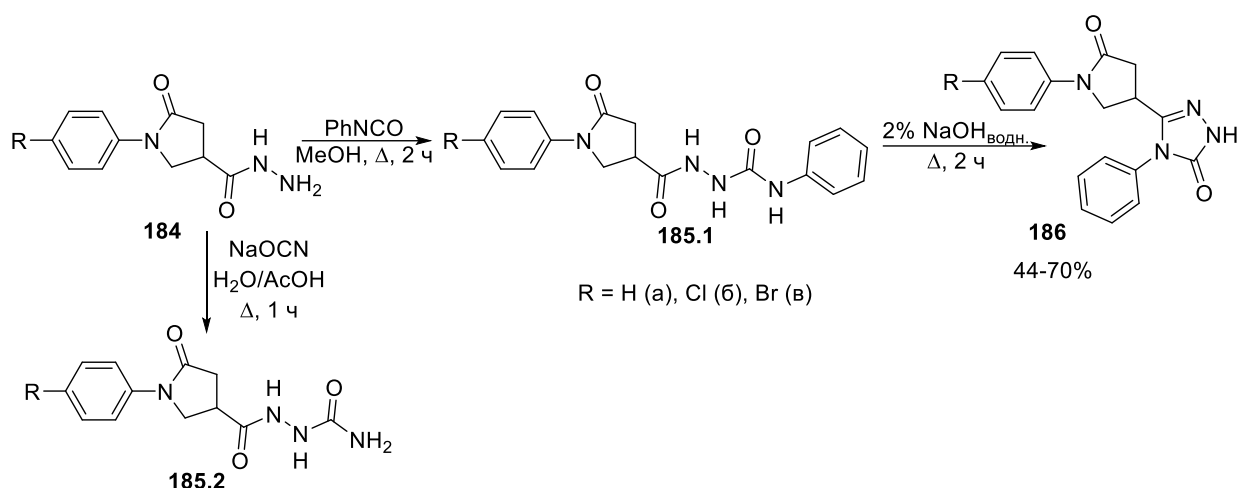


Схема 1.48

Арилгидразин карбоксамиды **188** используют как исходные реагенты для синтеза триазолонов **189**, которые получают на основе арилгидразидов **187** (схема 1.49) [83-85]. 5-Арилтриазолоны **189** синтезируют в водном растворе гидроксида натрия

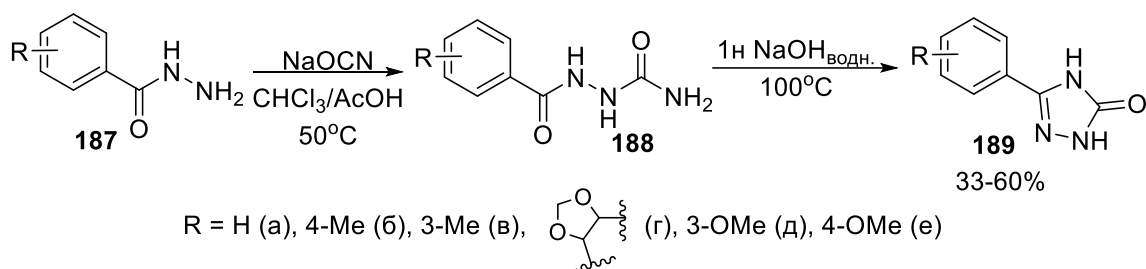


Схема 1.49

Семикарбазиды представляют собой важные и универсальные синтоны для синтеза триазолонов. Синтез семикарбазидов **191** из фуранонов **190** осуществляется двумя способами: взаимодействием фуранона **190** с гидрохлоридом семикарбазиды в этаноле в присутствии ацетата натрия или реакцией фуранона **190** с гидразингидратом с выделением продуктов **192**, с последующей их реакцией с изоцианатом калия. Семикарбазиды **191** циклизируются в водно-щелочной среде в триазолоны **193** (схема 1.50) [86].

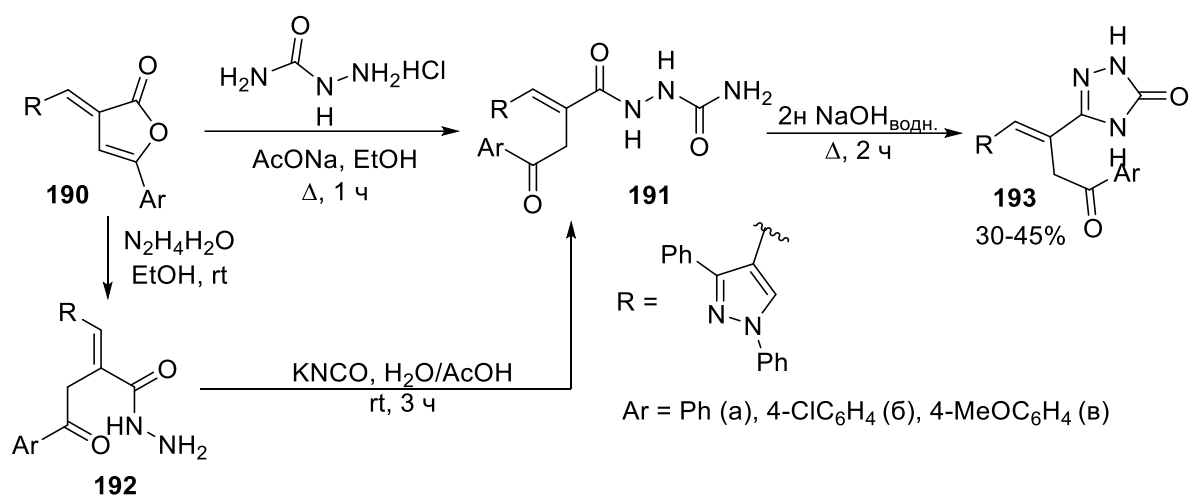
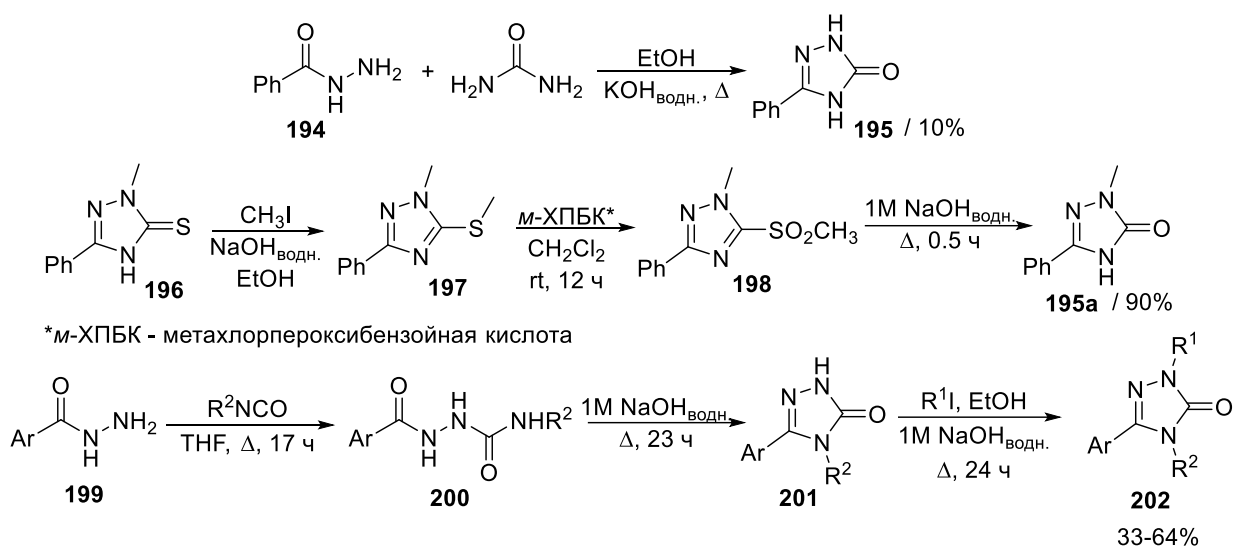


Схема 1.50

С целью исследования антиконвульсатной активности авторы статьи [14] синтезировали триазол-3-оны тремя различными способами, изображенными на схеме 1.51. Синтез 2,4-дигидро-5-фенил-3*H*-1,2,4-триазол-3-онов **195** осуществлен по методу Липкина [87]. Синтез 2,4-дигидро-2-метил-5-фенил-3*H*-1,2,4-триазол-3-она **195a** проводили с помощью *S*-метиличивания триазол-3-тиона **196** с последующим его окислением до соединения **198** и дальнейшим щелочным гидролизом [88]. Хотя в тех же условиях попытка гидролиза тиоэфира **197** дала только исходное вещество. Следующим способом синтеза 5-арил-3*H*-1,2,4-триазол-3-онов **201** был метод Куботы и Уды [89], который основан на циклизации в водно-щелочной среде семикарбазидов **200**. Полученные триазолоны были исследованы как антиконвульсантные агенты и показали высокую активность.



Ar, R¹, R² = Ph, Me, Me (a); Ph, Me, Et (б); Ph, Et, Me (в); 2-ClC₆H₄, Me, Me (г); 4-ClC₆H₄, Me, Me (д); 4-ClC₆H₄, Me, Et (е); 4-ClC₆H₄, Et, Me (ж); 4-ClC₆H₄, Et, Et (з); 4-ClC₆H₄, *n*-Pr, Et (и); 3,4-Cl₂C₆H₃, Me, Me (к); 2-FC₆H₄, Me, Me (л); 4-MeO-3(*n*-BuO)C₆H₃, Me, Me (м); 2-C₄H₃S, Me, Me (н); 2-C₄H₃S, Et, Me (о); 4-FC₆H₄, Me, Me (п); 3-F₃CC₆H₄, Me, Et (р); 4-MeC₆H₄, Me, Me (с); 4-MeOC₆H₄, Me, Me (т)

Схема 1.51

1,2,4-Триазолон **206** синтезировали из соединения **203**, с помощью которого получили семикарбазид **205**. Затем соединение **205** циклизовали в водно-щелочной среде до триазолон **206** (схема 1.52) [90]. 1,2,4-Триазолон **206** продемонстрировал противовоспалительную активность и хорошее связывание с ферментом ЦОГ-2.

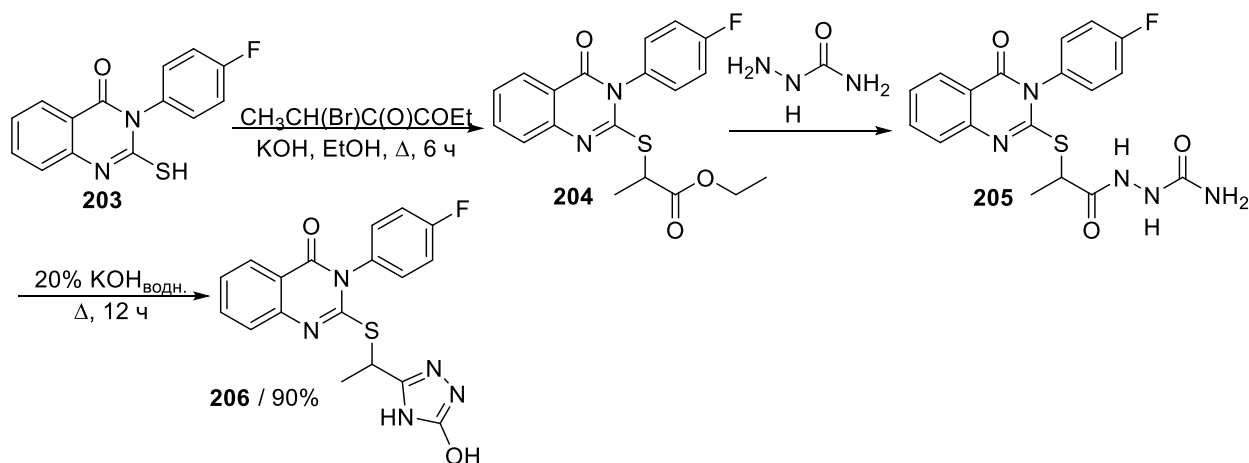


Схема 1.52

На схеме 1.53 приведен синтез производных 1,2,4-триазолон **209**, которые были получены циклизацией в 2% растворе гидроксид натрия из соответствующих семикарбазидов **208**. Исследование свойств синтезированных семикарбазидов **208** и триазолонов **209** показало, что они проявляют антибактериальную активность [91].

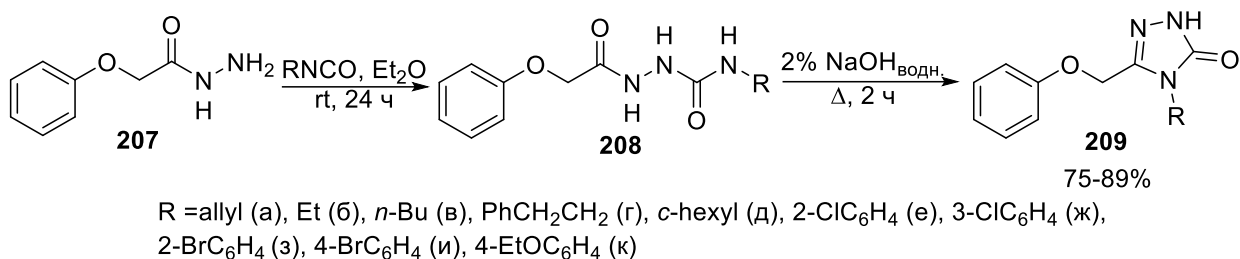


Схема 1.53

В статье [92] описано два метода синтеза триазолонов с целью получения биологически активных соединений. Первый способ (схема 1.54): заключается в окислительной циклизации соединений **210** с получением оксадиазолов **211**. Оксадиазолы **211** кипятили с гидроксидом калия в спирте с получением соединений **212**, которые обрабатывали соляной кислотой с образованием 1,2,4-триазолонов **213**. По второму способу: семикарбазиды **215** синтезировали на основе соответствующих гидразидов **214** с последующей циклизацией их в водно-щелочной среде. Соединения **212л**, **212ф**, **213а**, **213г** и **213л** проявили умеренную антикокцидийную активность против *Emeritenell*, но были менее активны, чем робенидин гидрохлорид.

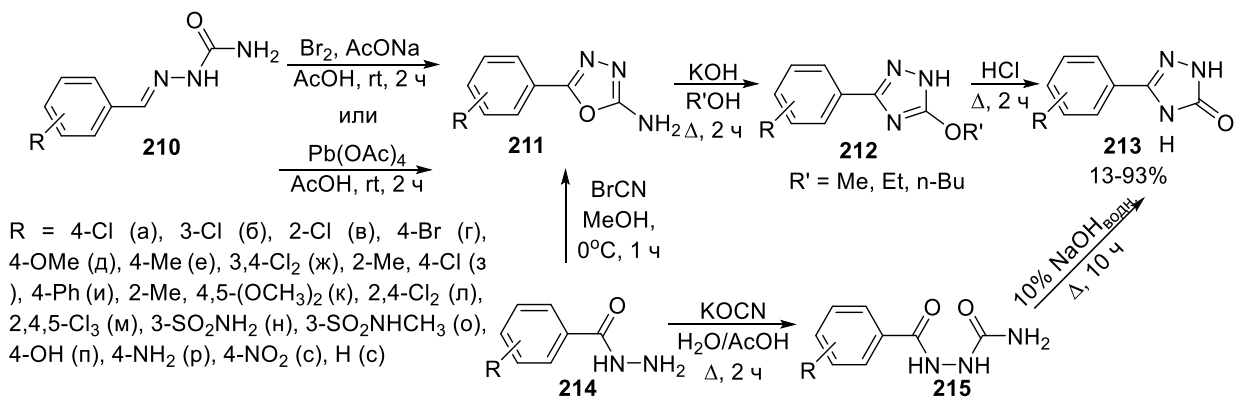


Схема 1.54

Авторами статьи [93] был предложен новый способ синтеза ингибитора тирозинкиназы Брутона ТАК-020-(S)-5-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он **219п**, который включает в себя фрагмент триазолона. Производные триазолона **219** были получены двумя общими методиками, как показано на схеме 1.55 [94, 95]. Первый способ многостадийный, с получением промежуточных продуктов **217** и **218**, с последующей циклизацией соединения **218** с гидразингидратом.

Альтернативный подход заключался в обработке исходных нитрилов **216** этилгидразинкарбоксилатом при микроволновом облучении. При использовании одностадийного превращения требуется длительное нагревание, и выходы достаточно низкие.

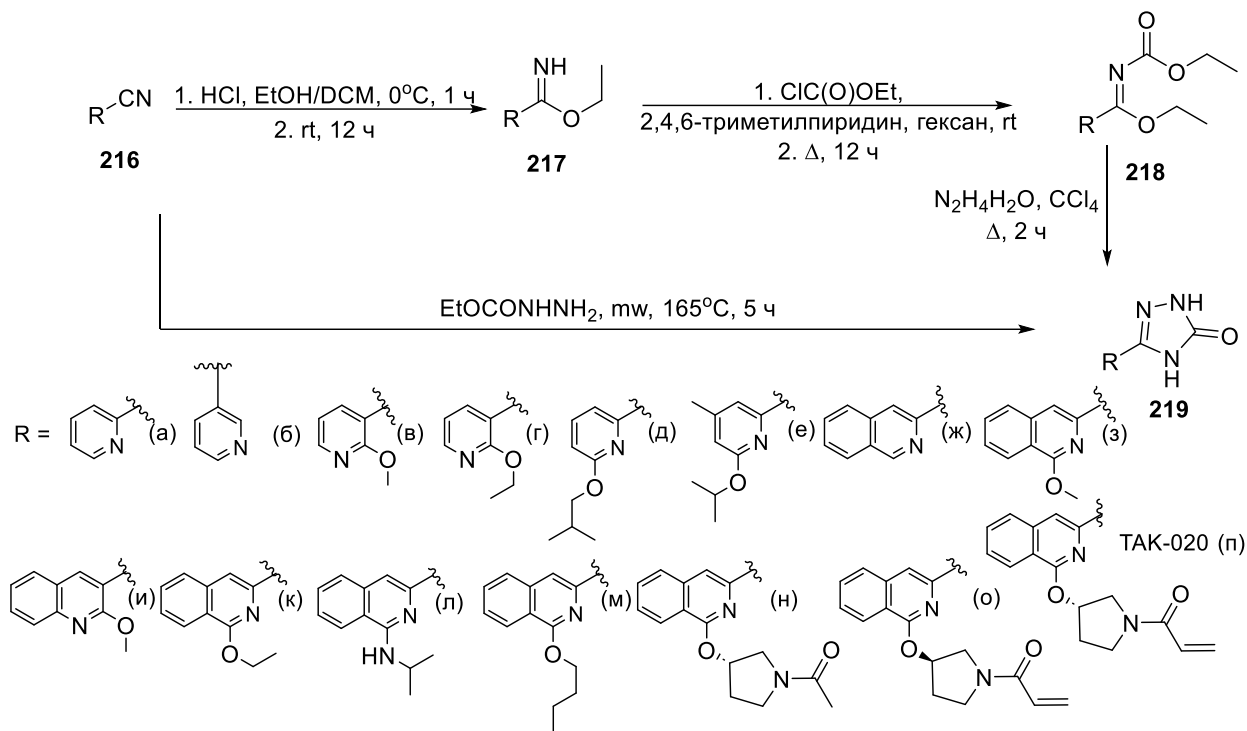
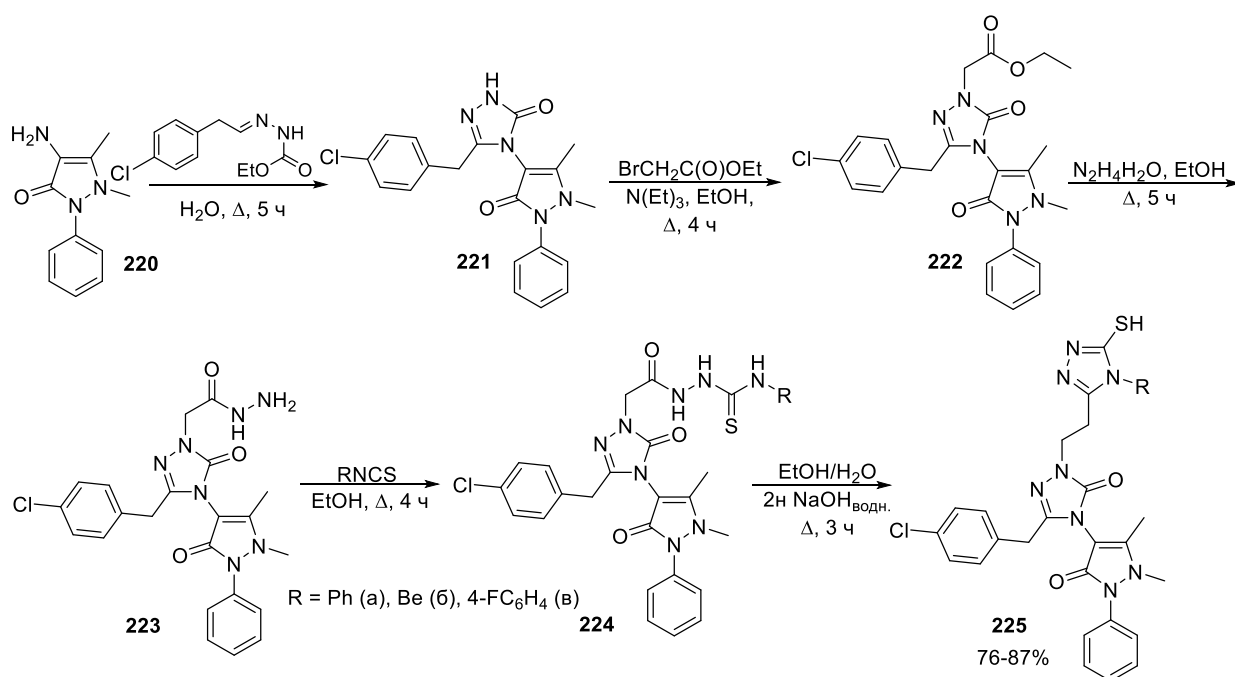
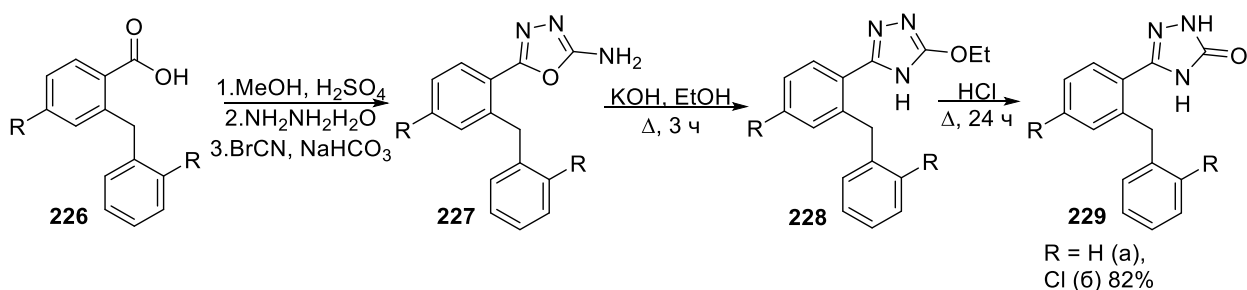


Схема 1.55

Обработка 4-аминоантипирина **220** этил-2-[2-(4-хлорфенил)-1-этоксиэтилиден]гидразинкарбоксилатом привела к образованию замещенного 1,2,4-триазолона **221** (схема 1.56). Синтезированные тиосемикарбазиды **224**, полученные с помощью *N*-функционализации триазолонного фрагмента соединения **221**, подвергали дальнейшей гетероциклизации с образованием продукта **225**. Исследование биологической активности показало, что соединения **225**, содержащие триазольные циклы, проявляют антибактериальную и противотуберкулезную активность [24].



На основе производных бензойной кислоты **226** были синтезированы оксадиазолы **227**, которые подвергались перегетероциклизации в триазолоны **229** (схема 1.57) [97-99]. Производные 1,2,4-триазолона **228** могут проявлять бензодиазепиновую активность, сравнимую с препаратом Диазепам [96].



Таким образом, одним из самых встречаемых методов получения 1,2,4-триазолонов является внутримолекулярная циклизация семикарбазидов в основных средах. Также встречаются такие способы получения триазолонов, как перегетероциклизация на основе оксадиазолов и S-метилирование с последующим окислением триазолтионов.

1.3 Методы получения фосфорсодержащих 1,2,4-триазол(он)тионов и исследование их биологической активности

Первое упоминание о фосфорсодержащих 1,2,4-триазолтионах встречается в работах Разумова А.И. и др.. Так, в публикации [100] описан синтез 1,2,4-триазолтионов **231**, разделённых фосфорсодержащими спейсерами $[(X) = R_2(O)PCH_2CH< \text{ или } R_2P(O)CH-CH_2]$ (схема 1.58). Фосфорсодержащие триазолтионы **231** были синтезированы из бистиосемикарбазидов **230**.

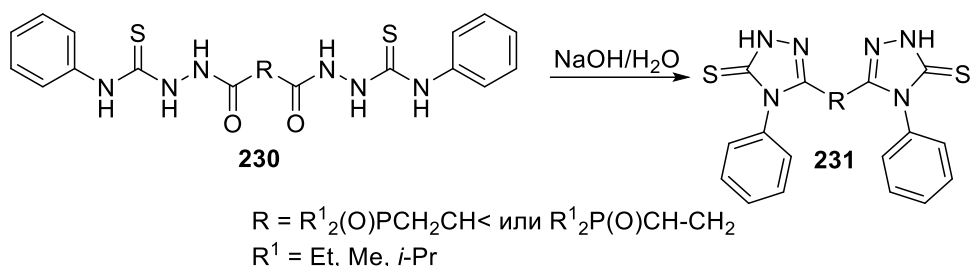


Схема 1.58

Ранее в нашей научной группе [101-103] был разработан препаративный метод синтеза новых фосфорсодержащих 1,2,4-триазол-3-тионов **234** гетероциклизацией соответствующих фосфорилированных тиосемикарбазидов **233**, полученных на основе гидразида дифенилфосфинилуксусной кислоты **232** (схема 1.59).

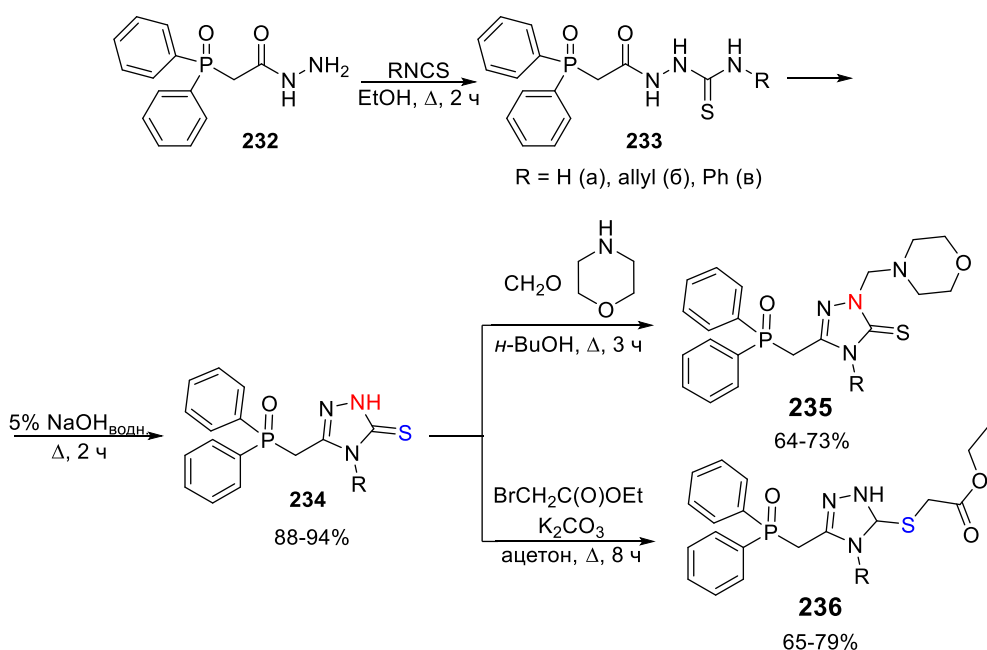
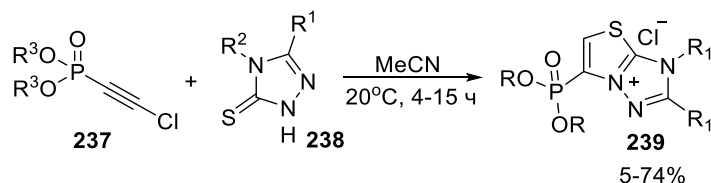


Схема 1.59

Так как, 1,2,4-триазолтионы **234а-в** имеют два нуклеофильных центра, была показана возможность функционализации с образованием либо S- **236**, либо N-алкилированных **235** производных, в зависимости от алкилирующего реагента [102-103].

Исследование нейротропных свойств соединений **233а,в** и **234а,в** показало, что при малой токсичности тиосемикарбазиды **233а,в** и триазолтионы **234а,в** в малых дозах проявляют стимулирующий эффект на когнитивные функции. Кроме того обнаружена некоторая анксиолитическая активность соединений **233а,в** и **234а,в**, что свидетельствует об их транквилизирующих свойствах [102,104]. Тиосемикарбазиды **233а-в** менее токсичны по сравнению с их структурным предшественником препаратом «Фосеназид» **232**, причем соединение **233а**, не содержащее заместитель у терминального атома азота в тиосемикарбазидной структуре, является наименее токсичным. Изучение психотропной активности синтезированных соединений показало перспективность N-фенил замещённого ацилтиосемикарбазиды **233в**, обладающего выраженными анксиолитическими, антидепрессивными и активизирующими двигательными исследовательскими формами поведения свойствами [104].

Атомэкономный метод синтеза конденсированных триазолов **239** с фосфонатной группой в третьем положении описан в работах [105-107], посвященных изучению реакции хлорацетиленфосфонатов **237** с 1,2,4-триазол-3-тионами **238** (схема 1.60). Реакция протекает при комнатной температуре в безводном ацетонитриле с высокой хемо- и региоселективностью и высокими выходами.



$\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = \text{Me}$ (а); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = \text{Et}$ (б); $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = \text{Et}$ (в); $\text{R}^1 = \text{Pr}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = \text{Et}$ (г); $\text{R}^1 = o-(\text{OCH}_3)\text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = \text{Et}$ (д); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = \text{Et}$ (е); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$ (ж); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$ (з); $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$ (и); $\text{R}^1 = \text{Pr}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$ (к); $\text{R}^1 = o-(\text{OCH}_3)\text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$ (л); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$ (м); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$ (н).

Схема 1.60

Еще один способ синтеза фосфорсодержащих триазолов изображен на схеме 1.61. На первой стадии этилбромацетат **240** взаимодействует с триэтилфосфитом при 140-150°C в условиях реакции Арбузова [108] с образованием триэтилфосфоацетата **A**. На второй стадии карбо(тио)гидразиды **241** нагревают при 140-150°C в течение 1-2 ч с образованием промежуточных диэтилфосфоргидразидов **Б**. На третьей стадии протекает циклизация путем удаления молекулы воды и образуются диэтилфосфонилтриазолы **B** [109]. На последней стадии *N*-аминогруппа атакует диэтилфосфонатный фрагмент с элиминированием этанола и образованием целевых продуктов **242а-д**. Продукты **242а-г** показали приемлемую ингибирующую активность в отношении бактериальных (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*) и грибковых (*Aspergillus niger*, *Aspergillus clavatus* and *Candida albicans*) организмов [110].

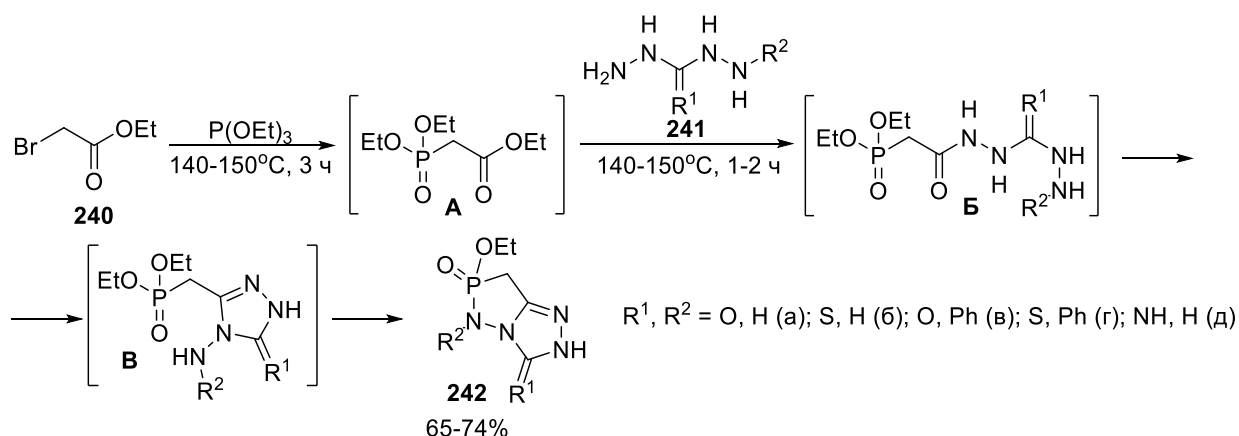


Схема 1.61

Таким образом, проведенный анализ литературных данных показал многообразие биологической активности 1,2,4-триазол(он)тионов. В ходе изучения литературы было найдено, что среди известных методов получения 1,2,4-триазол(он)тионов перспективными являются реакции, в которых построение гетероцикла основывается на циклизации функциональных производных карбоновых кислот: гидразидов, тиосемикарбазидов и карбазидов или циклизация через промежуточный тιο(оксо)дiazольный интермедиат.

Однако в литературе представлены лишь несколько примеров получения фосфорсодержащих 1,2,4-триазол(он)тионов, в то время как фосфорный фрагмент может придать новые ценные свойства веществу, а также улучшить существующие. Разработка новых подходов к синтезу фосфорсодержащих 1,2,4-триазол(он)тионов является перспективным и актуальным направлением.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гетероциклические системы, такие как триазолтионы и триазолоны являются привилегированными структурами в медицинской химии, так как имеют значительный потенциал для создания новых лекарственных средств.

Анализ литературных данных показал, что фосфорсодержащие 1,2,4-триазолтионные гетероциклы и их кислородсодержащие аналоги 1,2,4-триазолоны малоизвестны. В то время как атом фосфора, участвуя во многих биологических процессах, протекающих в живых организмах, может снижать токсичность и усиливать биодоступность. Известно, что фосфорсодержащие соединения проявляют антимикробную [111], гербицидную [112] и противоопухолевую [113] активность, также оказывают ингибирующую активность в процессе переноса кальция через биологические мембраны [114] и проявляют иммуномодулирующий эффект при острых заболеваниях легочных клеток [115].

Существует два направления получения фосфорсодержащих гетероциклов: 1) введение фосфорного фрагмента в гетероциклическую систему; 2) циклизация фосфорсодержащего субстрата. Для получения фосфорсодержащих 1,2,4-триазолонов перспективным и доступным нам представляется циклизация фосфорилированных (тио)семикарбазидов.

Ранее метод циклизации в водно-щелочной среде был использован в нашей научной группе для синтеза фосфорилированных 1,2,4-триазол-3-тионов на основе тиосемикарбазидов [101]. А именно, фосфорилированные триазолтионы **3.1a-в** были получены в водно-щелочной среде циклизацией тиосемикарбазидов **2.1a-в** (схема 2.1) [101-103]. В качестве исходного реагента для синтеза фосфорилированных тиосемикарбазидов **2.1a-в** использовали гидразид дифенилфосфинилуксусной кислоты **1.1**, известный как лекарственный препарат Фосеназид, рекомендованный в качестве транквилизатора и антиалкогольного средства, обладающий ноотропным и антидепрессивным действием [116-119].

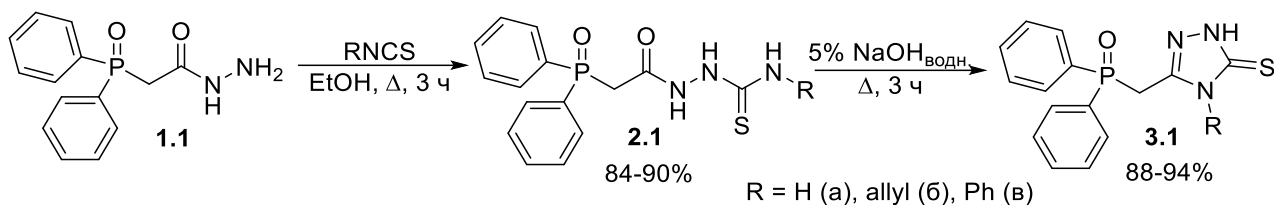


Схема 2.1

Целью настоящей работы – является синтез новых фосфорилированных 1,2,4-триазолов с использованием синтетических возможностей фосфорсодержащих (тио)семикарбазидов.

Для достижения поставленной цели в рамках диссертационной работы нами поставлены следующие задачи:

- 1) Разработать новый легко реализуемый способ получения гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот, используемых в качестве прекурсоров для получения (тио)семикарбазидов;
- 2) Синтезировать ранее неизвестные фосфорилированные (тио)семикарбазиды;
- 3) Исследовать циклизацию фосфорилированных (тио)семикарбазидов в различных условиях: щелочной, кислой среде, а также при участии этилбромацетата с целью получения азольных гетероциклов.
- 4) Установить структуры полученных соединений на основании данных современных физико-химических методов исследования.

2.1 Новый способ получения фосфорилированных гидразидов карбоновых кислот

Фосфорилированные карбоновые кислоты (ФКК) привлекают внимание исследователей разнообразием химических превращений и выявленной высокой биологической активностью. Являясь аналогами биогенных веществ, многие представители фосфорилкарбоновых кислот в настоящее время известны как эффективные пестициды и лекарственные средства [120-123]. Исследования в области фосфорилкарбоновых кислот

систематически проводились с 60-х гг. прошлого столетия на кафедре органической химии имени академика А.Е. Арбузова КНИТУ (КХТИ). Гидразиды дифенилфосфинилуксусной и муравьиной кислот известны как биологические объекты нейротропного действия [116-119, 124-127]. Наиболее известны производные ФКК такие как гидразид дифенилфосфинилуксусной кислоты – препарат Фосеназид и 2-[4-(диметиламино)фенил]-[(2-хлорэтокси)фосфорил]ацетогидразид – препарат КАПАХ, нейротропная активность которых не связана с угнетением холинстеразы. Препарат Фосеназид разрешен в качестве транквилизатора и антиалкогольного средства (регистр №95/212/3 и №95/122/8 – приказ МЗ РФ №212 от 27.07.1995).

Существует несколько способов получения гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот. Разработанный на кафедре органической химии имени академика А.Е. Арбузова КНИТУ (КХТИ) под руководством А.И. Разумова метод синтеза гидразида дифенилфосфинилуксусной кислоты, основанный на взаимодействии дифенилхлорфосфина и окиси этилена, включает три стадии превращений исходного дифенилхлорфосфина (схема 2.2): (1) обработка дифенилхлорфосфина **4** окисью этилена, приводит к образованию 2-хлорэтилдифенилфосфинита **5**; (2) взаимодействие соединения **5** с этилхлорацетатом по реакции Арбузова приводит к образованию этилового эфира дифенилфосфинилуксусной кислоты **6.1**; (3) гидразинолиз эфира **6.1** гидразин гидратом и получение гидразида **1.1**. Весь процесс проводится в одну стадию без выделения продуктов **5** и **6.1** [124]. Недостатком данного метода является использование на первой стадии окиси этилена, которая является чрезвычайно огне-, взрывоопасным и ядовитым для человека веществом.

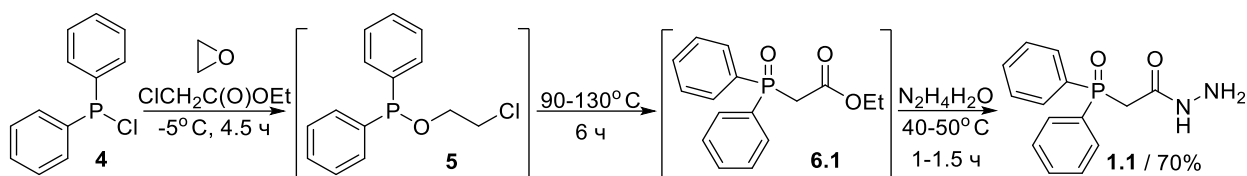


Схема 2.2

В работе [127] описан способ получения гидразида **1.1** путем взаимодействия дифенилхлорфосфина **4** с этиловым спиртом, в токе инертного газа, в инертном растворителе – диэтиловом эфире и в присутствии триэтиламина в качестве основания (схема 2.3). Образующийся этиловый эфир дифенилфосфинистой кислоты **7** подвергают взаимодействию с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты. Полученный эфир **6.1** нагревают с избытком гидразингидрата при 40-50°C. Затем избыток гидразингидрата удаляют, а целевой продукт гидразид дифенилфосфинилуксусной кислоты **1.1** выделяют высаживанием в этанол. Недостатками указанного способа являются сложность технологического процесса, заключающаяся в необходимости создания инертной среды, выделения эфира диенилфосфинистой кислоты **7**, который чрезвычайно легко окисляется, поэтому требует при работе с ним определенных условий, выход целевого продукта низкий.

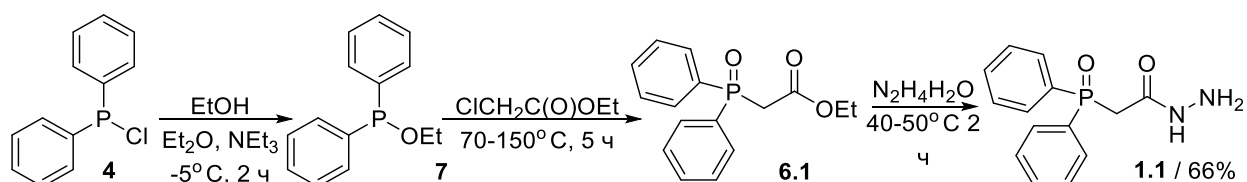


Схема 2.3

Авторами [125,126] был предложен способ получения гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты **1.2** и исследованы его биологические свойства, включающие анксиолитическую, противовоспалительную активность, способность корректировать нарушенное поведение при аутизме и токсичность. «One-pot» синтез соединения **1.2** включает следующие стадии: алкилирование дифенилхлорфосфина **4** диметилацеталем изомасляного альдегида, что приводит к образованию метилдифенилфосфинита (в токе сухого аргона), который в дальнейшем

вступает в реакцию Арбузова с метил(этил)хлорметаноатом, полученный метил(этил)дифенилфосфинилметаноат **6.2** вводят в реакцию с избытком гидразингидрата в бензоле при температуре 5-10°C, с последующим удалением легколетучих компонентов в вакууме. Целевой продукт перекристаллизовывают из диоксана (схема 2.4).

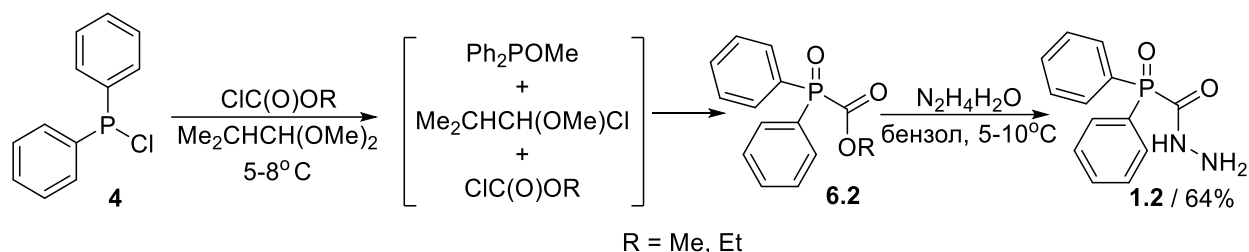


Схема 2.4

Ключевыми стадиями во всех предложенных способах получения гидразида дифенилфосфинил(муравьиной)уксусной кислоты является синтез фосфинитов и их перегруппировка по Арбузову в присутствии эфиров галогензамещенных карбоновых кислот с образованием фосфорилированных эфиров.

Нами предлагается новый способ получения эфиров дифенилфосфинилкарбоновых кислот основанный на использовании в качестве промежуточного соединения триметилсилилового эфира дифенилфосфинистой кислоты.

В литературе известны несколько примеров использования силильных производных для синтеза фосфорилкарбоновых кислот [128-130].

На схеме 2.5 приведены этапы синтеза гидразидов **1.1** и **1.2** [131]. Предлагаемый нами способ получения гидразидов дифенилфосфинилуксусной **1.1** и муравьиной **1.2** кислот основан на реакции фосфинооксида **8** и триметилхлорсилана в присутствии третичного амина с образованием триметилсилилового эфира **A**, который без выделения из реакционной массы вводили в реакцию с этилбромацетатом и этилхлорформиатом. Далее полученные эфиры дифенилфосфинилуксусной **6.1** и муравьиной **6.2** кислот обрабатывали гидразингидратом. Целевые продукты **1.1** и **1.2** перекристаллизовывали из этилового спирта.

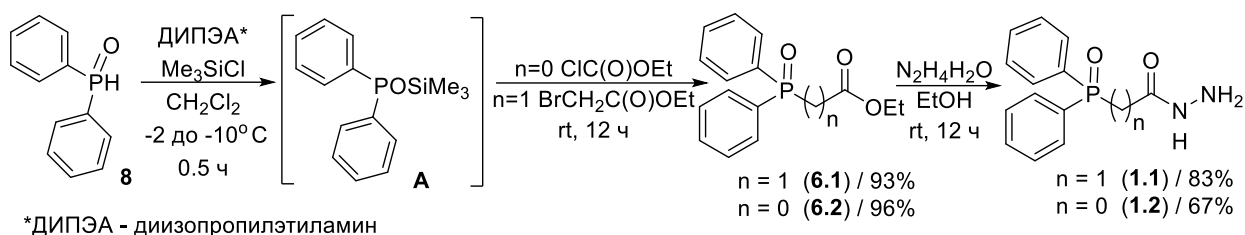


Схема 2.5

Найдено, что в процессе реакции триметилхлорсилан регенерируется, что позволяет снизить его молярное соотношение по отношению к фосфиноксиду **8** с 1:1 до 1:0.2. Атом фосфора дифенилфосфин оксида **8** в присутствии основания переходит в четырехкоординированную форму и вступает в реакцию с триметилхлорсиланом с образованием промежуточного соединения - триметилсилилового эфира **A**. Промежуточный продукт **A** реагирует с эфирами галогензамещенных уксусной или муравьиной кислот, в то же время происходит регенерация триметилхлорсилана (схема 2.6).

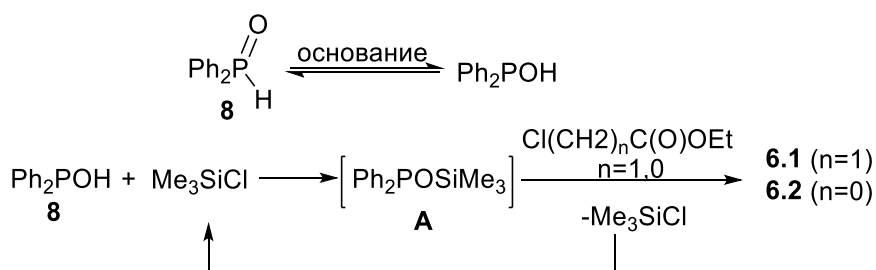


Схема 2.6

Данные ЯМР ^1H , ^{31}P и ИК спектроскопии соединений **6.1** и **6.2**, **1.1** и **1.2** соответствуют литературным данным [119, 124, 125]. Данные элементного анализа, химические сдвиги атома фосфора в спектрах ЯМР ^{31}P и выходы соединений **6.1**, **6.2**, **1.1**, **1.2** представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Данные элементного анализа, химические сдвиги $\delta^{31}\text{P}$ и выходы соединений **6.1**, **6.2**, **1.1**, **1.2**.

Соединение	Элементный анализ		^{31}P $\delta_{\text{р}}$, м.д.	Выход %
	Найдено, %	Вычислено, %		
6.1	C, 66.67; H, 5.93; P, 10.75	C, 66.66; H, 5.94; P, 10.74	26.1	93

Продолжение таблицы 2.1.

Соединение	Элементный анализ		^{31}P $\delta_{\text{р}}$, м.д.	Выход, %
	Найдено, %	Вычислено, %		
6.2	C 64.98; H, 5.40; P, 11.20	C, 65.69; H, 5.51; P, 11.29	15.1	96
1.1	C, 61.29; H, 5.48; N, 10.23; P, 11.27	C, 61.31; H, 5.51; N, 10.21; P, 11.29	26.7	83
1.2	C, 60.20; H, 5.34; N, 10.65; P, 11.76	C, 60.00; H, 5.04; N, 10.76; P, 11.90	13.3	67

Таким образом, нами предложен новый способ получения гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот, основанный на реакции фосфинооксида **8** с триметилхлорсиланом в присутствии третичного амина и последующем взаимодействии промежуточного триметилсилилового эфира с эфирами галогензамещенных карбоновых кислот. Предложенный способ является более простым по сравнению с известными и позволяет получать гидразиды дифенилфосфинилкарбоновых кислот с высокими выходами, при небольших энергозатратах (температура проведения реакции 22-25°C) и без выделения промежуточного продукта. Установленная регенерация триметилсилана в процессе синтеза, позволяет снизить его расход до 20%.

2.2 Синтез и исследование циклизации фосфорилированных тиосемикарбазидов

2.2.1 Синтез тиосемикарбазидов на основе гидразидов дифенилфосфинилуксусной и муравьиной кислот

Ранее в нашей группе были получены фосфорилированные ацилтиосемикарбазиды **2.16,в** [101-103] из гидразида дифенилфосфинилуксусной кислоты и соответствующих изотиоцианатов (схема 2.7). Синтез проводили в кипящем этаноле в течении 3-х часов.

Ацилтиосемикарбазид **2.1a** был получен на основе гидразида дифенилфосфинилуксусной кислоты и тиоцианата калия.

Интересной особенностью фосфорилированных тиосемикарбазидов **2.1a,в** является способность к образованию разнообразных кристаллосольватов с различными по природе сольватными молекулами [132, 133]. Так, для конформационно гибкой молекулы фосфинилированного 4-аллил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона **3.16** были найдены две полиморфные формы, полученные методом кристаллизации и охарактеризованные рентгеноструктурным анализом и дифференциальной сканирующей калориметрией [134].

С целью расширения ряда фосфорилированных тиосемикарбазидов и исследования влияния заместителя в изотиоцианате на кристаллическую структуру конечного продукта, нами были синтезированы новые фосфорилированные метил-, этил- и циклогексилацилтиосемикарбазиды **2.1г-е** (схема 2.7).

В аналогичных условиях, используемых для получения ацилтиосемикарбазидов **2.1**, были синтезированы ранее неизвестные фосфорсодержащие аллил-, фенил-, метил-, этил- и циклогексилформилтиосемикарбазиды **2.2б-е** из гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты и соответствующих изотиоцианатов (схема 2.7). Формилтиосемикарбазид **2.2a** был получен из гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты и тиоцианата калия в 10%-ом водном растворе соляной кислоты [135, 136].

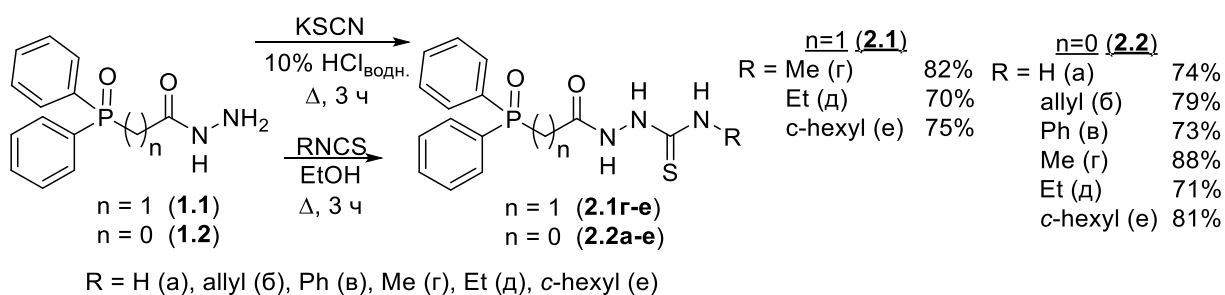


Схема 2.7

Структуры полученных соединений **2.1г-е** и **2.2а-е** были исследованы с помощью методов ЯМР ^1H , ^{31}P и ИК спектроскопии.

В качестве примера на рисунке 2.1 приведен ЯМР ^1H спектр соединения **2.1г**. В спектре присутствуют: дублет метильных протонов группы NHCH_3 в области 2.94 м.д., характерный дублет в области 3.63 м.д., соответствующий протонам группы PCH_2 , мультиплеты в области 7.54-7.84 протонов CH_{Ar} , и три синглета групп NH при 8.59, 9.40 и 10.10 м.д.

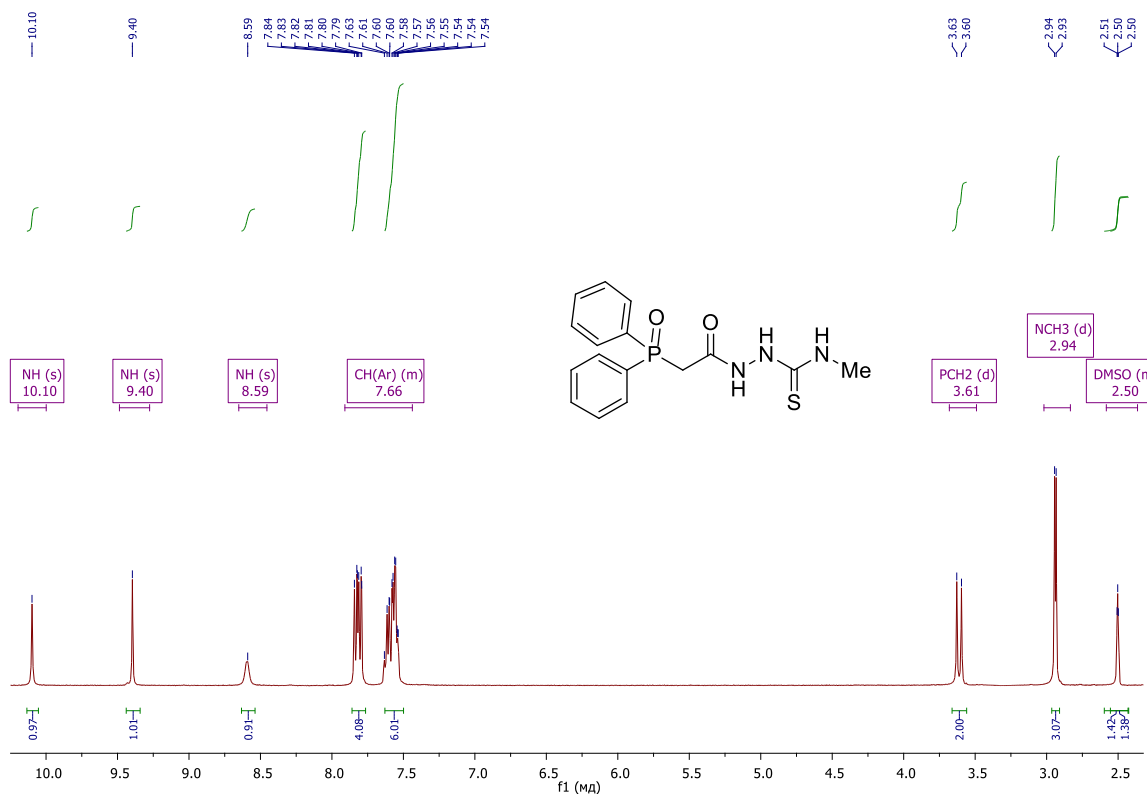


Рисунок 2.1 – ЯМР ^1H спектр соединения **2.1г** (ДМСО – d_6)

В ЯМР ^1H спектре соединения **2.2г** схожее расположение и мультиплетность резонансных сигналов групп протонов за исключением метиленовых протонов отсутствующей группы PCH_2 (рис.2.2).

На рисунках 2.3 и 2.4 приведены примеры ИК-спектров соединений **2.1г** и **2.2г** соответственно. В спектрах наблюдаются валентные колебания характерные для тиосемикарбазидов, таких групп как: $\text{C}=\text{S}$ (**2.1г**-1242, **2.2г**-1213 cm^{-1}), $\text{C}=\text{O}$ (**2.1г**-1666, **2.2г**-1655 cm^{-1}), NH (**2.1г**-3240, 3384, **2.2г**-3429, 3505 cm^{-1}) и $\text{P}=\text{O}$ (**2.1г**-1182, **2.2г**-1175 cm^{-1}).

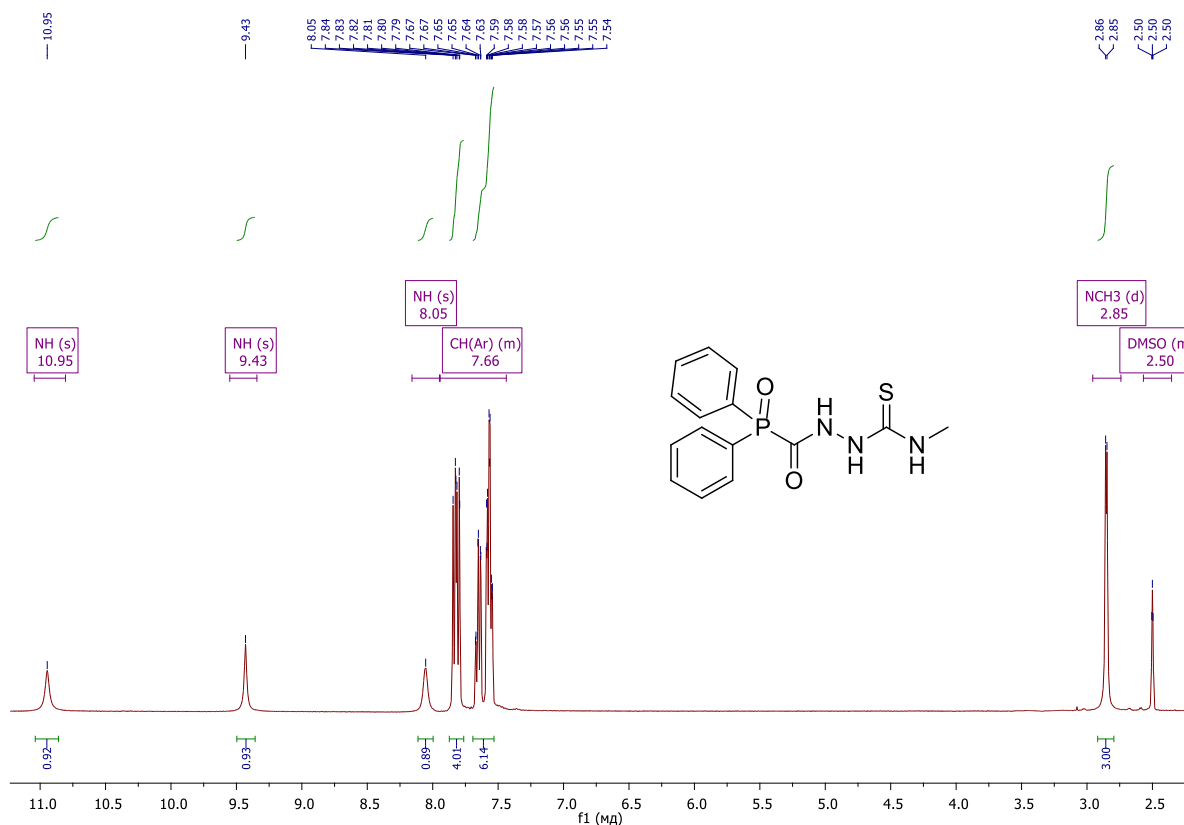


Рисунок 2.2 – ЯМР ¹H спектр соединения 2.2d (ДМСО – *d*₆)

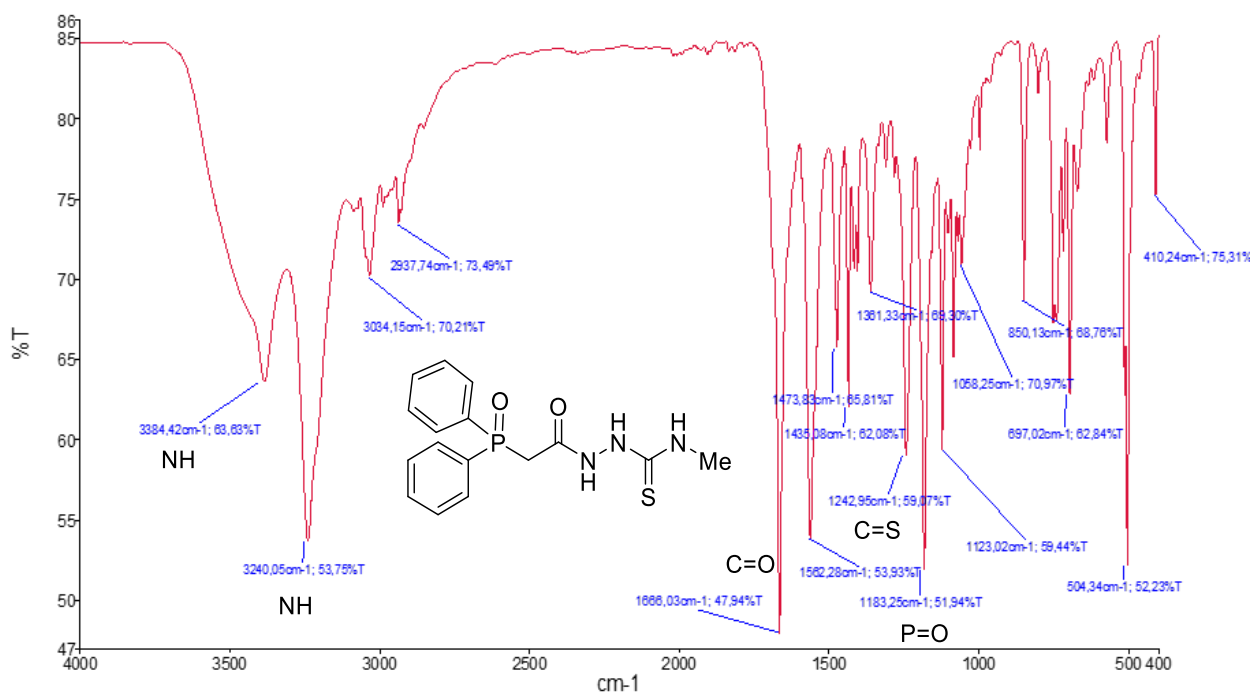


Рисунок 2.3 – ИК-спектр соединения 2.1г (KBr)

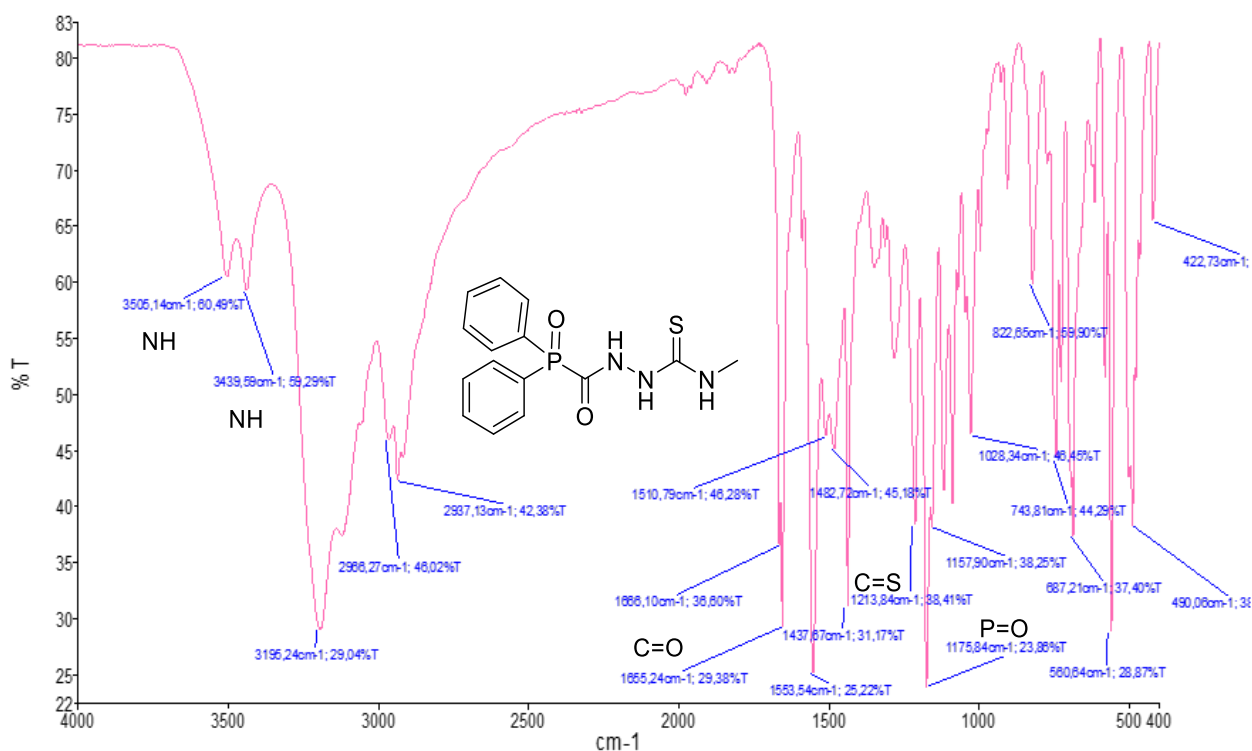


Рисунок 2.4 – ИК-спектр соединения **2.1г** (KBr)

Данные элементного анализа, выходы, температура плавления (Т.пл.) и химические сдвиги атома фосфора в спектрах ЯМР ^{31}P фосфорилированных тиосемикарбазидов **2.1г-е** и **2.2а-е** представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2. Данные элементного анализа, выходы, Т. пл. и химические сдвиги $\delta^{31}\text{P}$ соединений **2.1г-е** и **2.2а-е**.

Соединение	R	Т.пл. °C	Элементный анализ		^{31}P $\delta_{\text{р}}$ м.д.	Выход %
			Найдено, %	Вычислено, %		
2.1г	Me	215-216	C, 55.21; H, 5.32; N, 11.98; P, 8.83; S, 8.98	C, 55.32; H, 5.22; N, 12.10; P, 8.92; S, 9.23	29.7	82
2.1д	Et	247-248	C, 56.79; H, 5.35; N, 11.70; P, 8.43; S, 8.58	C, 56.50; H, 5.58; N, 11.63; P, 8.57; S, 8.87	29.5	70
2.1е	c-hexyl	194-196	C, 60.69; H, 6.22; N, 10.08; P, 7.54; S, 7.63	C, 60.71; H, 6.31; N, 10.11; P, 7.45; S, 7.72	29.4	75
2.2а	H	193-194	C, 52.56; H, 4.37; N, 12.96; P, 9.67; S, 9.94.	C, 52.66; H, 4.42; N, 13.16; P, 9.70; S, 10.04	14.6	74

Продолжение таблицы 2.2.

Соединение	R	Т.пл. °С	Элементный анализ		³¹ P δ _р , м.д.	Выход %
			Найдено, %	Вычислено, %		
2.2б	allyl	175-176	C, 56.80; H, 5.02; N, 11.58; P, 8.60; S, 8.88.	C, 56.81; H, 5.05; N, 11.69; P, 8.62; S, 8.92.	14.9	79
2.2в	Ph	188-189	C, 61.00; H, 4.35; N, 10.53; P, 7.56; S, 8.01	C, 60.75; H, 4.59; N, 10.63; P, 7.83; S, 8.11.	15.1	73
2.2г	Me	196-197	C, 53.95; H, 4.73; N, 12.53; P, 9.19; S 9.50	C, 54.05; H, 4.84; N, 12.61; P, 9.29; S, 9.62.	14.8	88
2.2д	Et	177-178	C, 55.29; H, 5.18; N, 12.08; P, 8.85; S, 9.20	C, 55.32; H, 5.22; N, 12.10; P, 8.92; S, 9.23.	15.1	71
2.2е	c-hexyl	196-197	C, 59.80; H, 6.01; N, 10.46; P, 7.69; S, 7.87	C, 59.83; H, 6.03; N, 10.47; P, 7.72; S, 7.99	15.3	81

Согласно данным РСА, для полученных ацилтиосемикарбазидов **2.1г-е** (прил. А) в кристаллах воспроизводится *свернутая* конформация, также как и в ранее описанных соединениях **2.1а-в** [137]. Данная конформация стабилизирована внутримолекулярной водородной связью типа N-H...O между атомом водорода терминальной NH группы и кислородом фосфинильного фрагмента. Сравнительный анализ ранее полученных данных для соединений **2.1а-в** [137] с вновь полученными для соединений **2.1г-е** показывает, что такая «циклизация» основного остова молекул в кристаллах является особенностью производных, замещенных по терминальной тиамидной группе фосфорилированных ацилтиосемикарбазидов. На рисунках 2.5а и 2.5б представлена геометрия молекулы **2.1д** в *свернутой* конформации и условное наложение четырех структур молекул соединений **2.1б-г,е** соответственно. Найдено, что для незамещенного тиосемикарбазида **2.1а** наряду со *свернутой* конформацией реализуется и второй тип конформации - *линейный*.

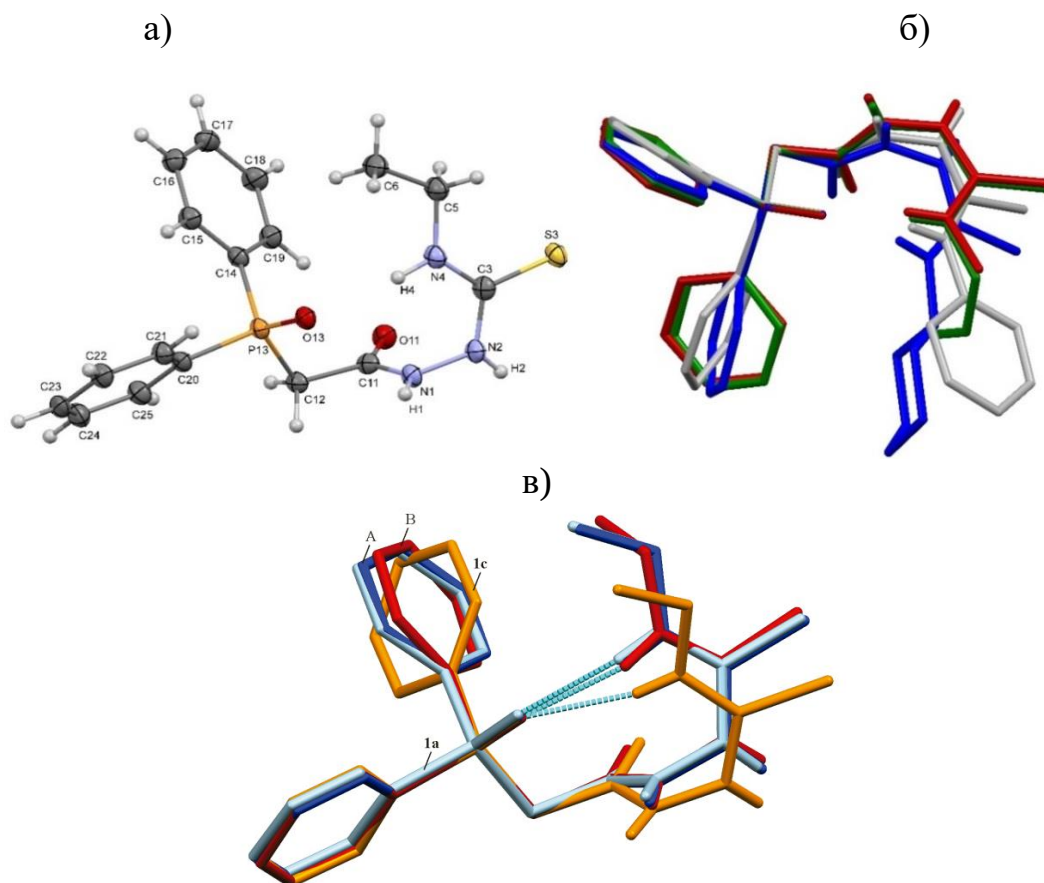


Рисунок 2.5 – (а) Геометрия молекулы соединения **2.1д-I**; (б) условное наложение независимых молекул соединений **2.1г** (красный), **2.1б** (зеленый), **2.1в** (серый), **2.1е** (синий); (в) условное наложение всех независимых молекул: **2.1д-I** (оранжевый), **2.1д-II** (светло-голубой) и **2.1д-III** (А-синий, молекула инвертирована, В-красный), наложение выполнено по атомам P13-O13-C12, пунктирными линиями показана внутримолекулярная водородная связь N–H...O типа. Атомы водорода, кроме амидных групп, не показаны

Можно отметить, что фрагменты N2-N1-C11-C12 и N2-C3(S3)-N4-C5, независимо от типа конформации, *линейной* или *свернутой*, по связи C-N представлены *транс*-, *цис*- и *транс*-изомером, в то время как фрагмент C11(O11)-N1-N2-C3 по связи N-N представлен либо *цис*-изомером, в случае *свернутой* конформации, либо *транс*-изомером в случае *линейной* конформации.

Для соединения **2.1д**, имеющего этильный заместитель при терминальном атоме азота (рис.2.5в), были получены три полиморфные формы (**2.1д-I**, **2.1д-II**, **2.1д-III**), установлено, что полиморфизм обусловлен

изменениями в надмолекулярной организации кристалла при сохранении конформации молекулы [138] (прил. А).

Кристаллическая структура соединений **2.2а,б,г-е** также подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (прил. А).

Особенностью молекулярного строения формилтиосемикарбазидов **2.2** является идентичная для всех производных конформация, которая обусловлена реализацией внутримолекулярной связи N-H...N типа между атомом водорода терминальной тиаамидной группы и атома азота N2. Фрагменты P1-C2-N3-N4, N3-N4-C5(S5)-N6 и N4-C5(S5)-N6-C7 по связям C-N представлены *транс*-, *цис*- и *транс*-изомерами, в то время как фрагмент C2(O2)-N3-N4C5(S5) по связи N-N представлен *цис*-изомером. Геометрия молекул **2.2а** и **2.2е** в кристаллах приведена на рисунке 2.6.

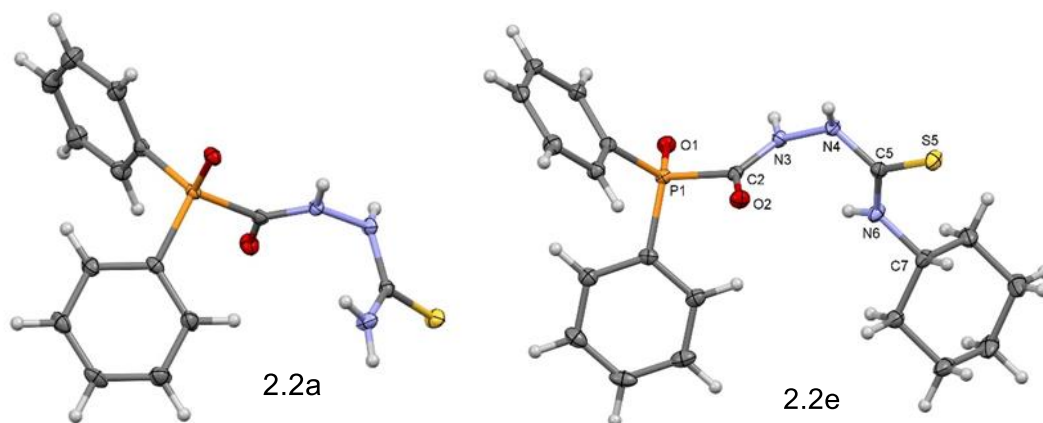


Рисунок 2.6 – Геометрия молекул **2.2а** и **2.2е** в кристаллах

Соединение **2.2г** единственное в данном ряду является псевдо-рацематом (рис.2.7) за счет кристаллизации в зонковской пространственной группе (т.е. хиральной, $P2_1$) с двумя молекулами разной конфигурации. В качестве хирального центра в молекуле можно рассматривать атом азота N2, который имеет пирамидальную форму, в то время как атомы N1 и N4 являются плоскими. Остальные производные **2.1а-в,д,е** кристаллизуются в centrosymmetric пространственных группах, однако супрамолекулярная организация данных соединений различается из-за кристаллизации с различными сольватными молекулами. На рисунке 2.8 приведены фрагменты

упаковок кристаллов **2.2a** (а), **2.2д-II** (б), **2.2e** (в), представленных в виде кристаллосольватов.

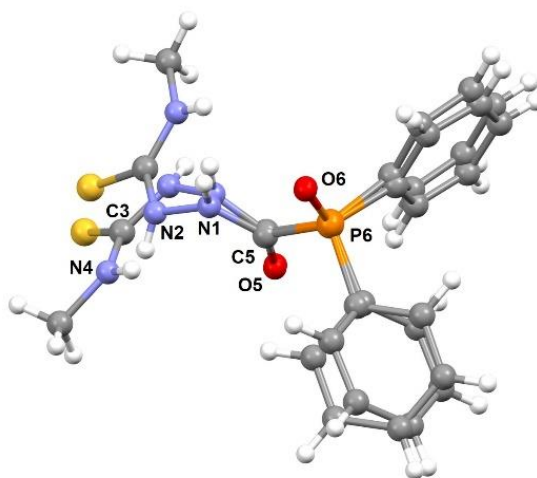


Рисунок 2.7 – Условное наложение двух независимых молекул соединения **2.2г**, выполненное по фрагменту C5-O5-P6-O6

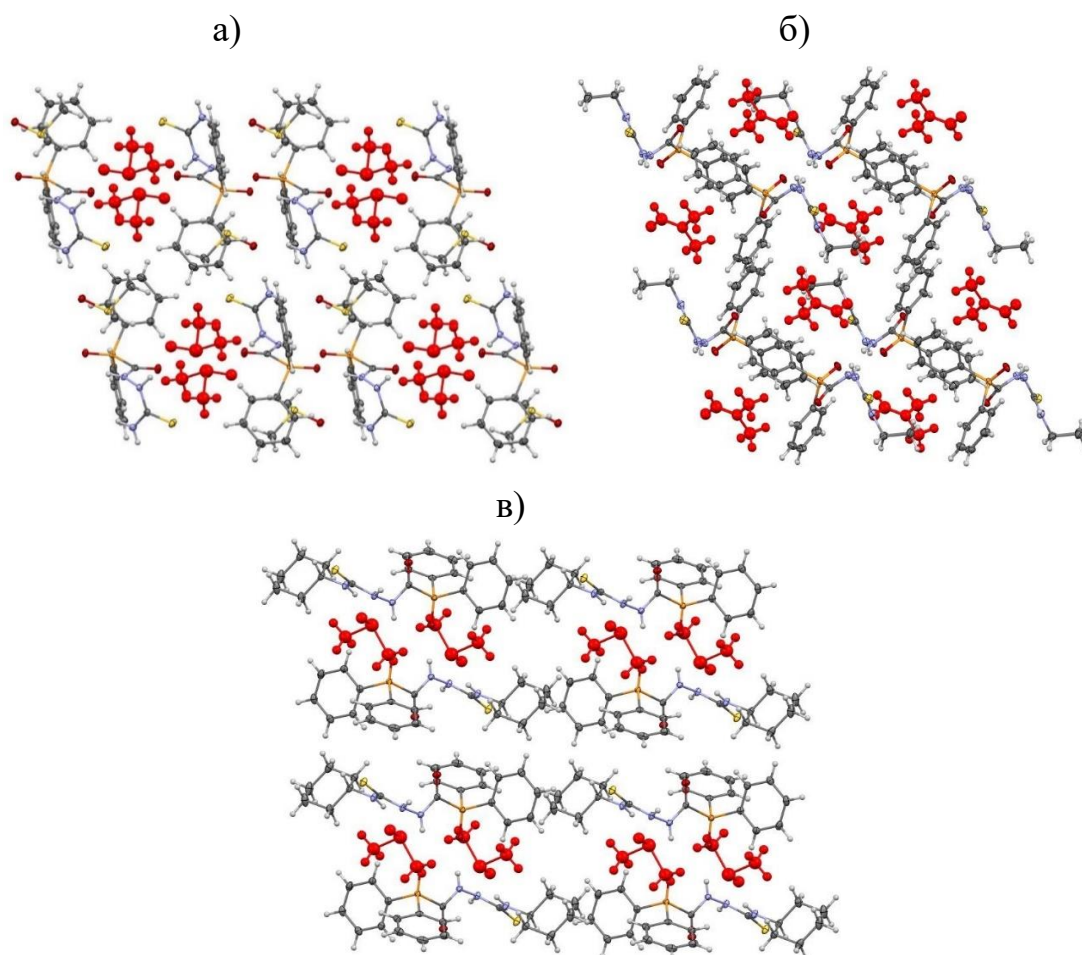


Рисунок 2.8 – Фрагменты упаковок кристаллов соединений **2.2a** (а), **2.2д-II** (б) и **2.2e** (в) представленных в виде кристаллосольватов. Молекулы растворителя выделены красным цветом. Для всех соединений растворитель располагается в одномерных каналах

Таким образом, получены новые фосфорилированные ацил- и формилтиосемикарбазиды **2.1г-е** и **2.2а-е** соответственно. Строение соединений **2.1г-е** и **2.2а-е** исследовано методами РСА, ЯМР ^1H , ^{31}P и ИК спектроскопии, а состав подтвержден данными элементного анализа. Показано, что ацилтиосемикарбазид, содержащий этильный заместитель при терминальном атоме азота кристаллизуется в различных полиморфных формах.

2.2.2 Циклизация фосфорилированных тиосемикарбазидов в водно-щелочной среде

Циклизация полученных фосфорилированных ацилтиосемикарбазидов **2.1г-е** проводилась при кипении в 5% водном растворе NaOH в течение 3-х часов (схема 2.8) [101]. 1,2,4-Триазол-3-тионы **3.1г-е** были выделены с выходом 63-88%.

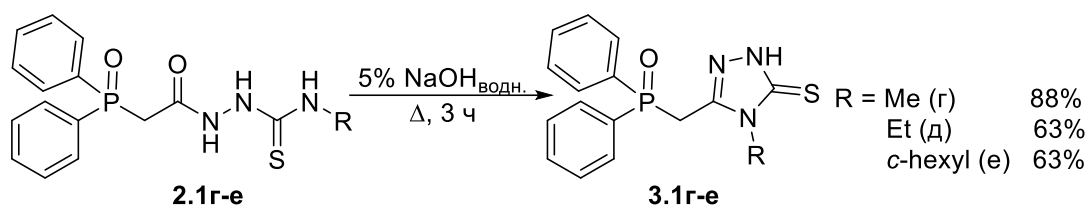


Схема 2.8.

В ЯМР ^1H спектрах соединений **3.1г-е** наблюдается смещение резонансных сигналов протонов группы PCH_2 (д, $^2J_{\text{PH}}$ 13.0 Гц, от 4.24 до 4.27 м.д.) в область более слабых полей по сравнению с сигналами исходных ацилтиосемикарбазидов **2.1г-е** (д, $^2J_{\text{PH}}$ 13.3 Гц, от 3.59 до 3.63 м.д.). Резонансные сигналы протонов трех NH групп исходных ацилтиосемикарбазидов **2.1г-е** отсутствуют, в то время как протон NH группы гетероциклической системы проявляется в области слабых полей в виде синглета при 13.34-13.46 м.д. В качестве примера на рисунке 2.9 приведен ЯМР ^1H спектр соединения **3.1г**.

Известно, что 1,2,4-триазол-3-тионы могут существовать в двух таутомерных формах [101]. Анализ ЯМР ^1H спектров показал, что в растворе

наблюдается только тионная форма. Однако, в ИК-спектрах полученных фосфорилированных 1,2,4-триазол-3-тионов **3.1г-е** наблюдаются валентные колебания присущие как для тионной, так и для тиольной формы. На рисунке 2.10 приведен ИК-спектр соединения **3.1г**, в котором валентные колебания группы C=S тионной формы проявляются в области 1287 см^{-1} , в то время как валентные колебания группы S-H тиольной формы имеют сигналы в области 2566 см^{-1} .

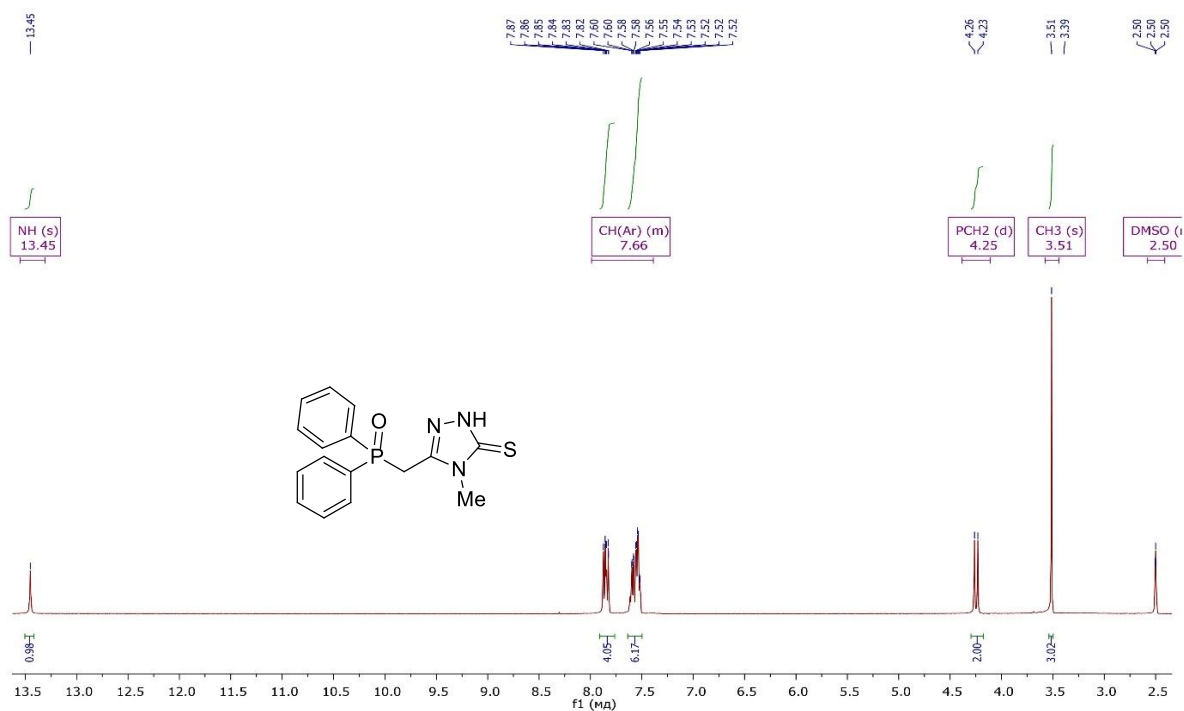


Рисунок 2.9 – ЯМР ^1H спектр соединения **3.1г** (ДМСО – d_6)

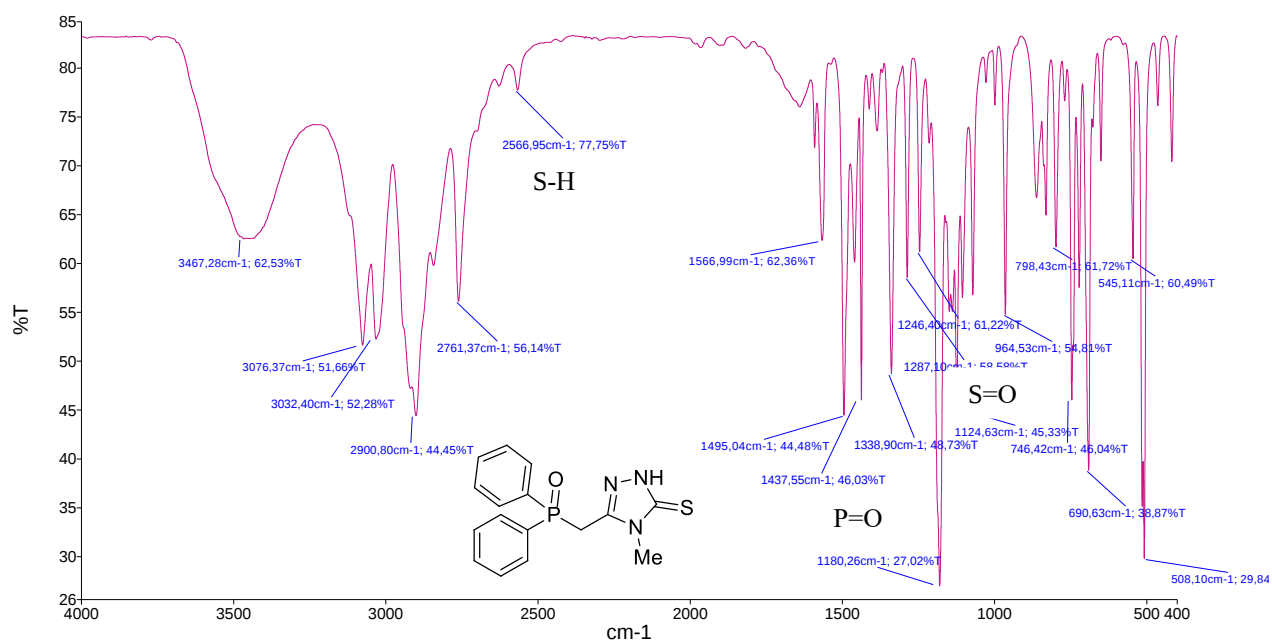


Рисунок 2.10 – ИК-спектр соединения 3.1г (KBr)

Для соединений **3.1г** и **3.1д** удалось выделить монокристаллы только тионной формы. Данные РСА показывают, что они образуют изоструктурные кристаллы без включения растворителя (рис. 2.11).

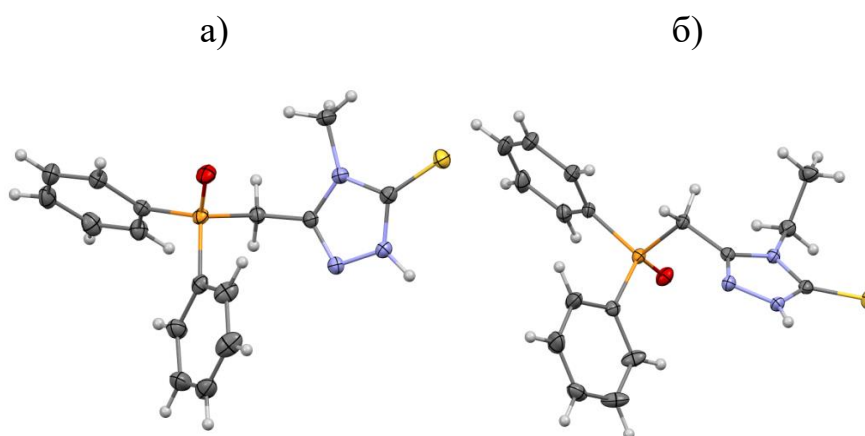


Рисунок 2.11 – Геометрии молекул **3.1г** (а) и **3.1д** (б) в кристалле

Для новых фосфорилированных формилтиосемикарбазидов **2.2а-е** была исследована возможность внутримолекулярной циклизации в водно-щелочной среде в условиях аналогичных циклизации ацилтиосемикарбазидов **2.1г-е**. Однако было показано, что ожидаемые фосфорилированные триазолтионы **3.2** не образуются. В качестве продуктов реакции были выделены дифенилфосфиновая кислота **9** и 3-тиоксо-1,2,4-триаколидин-5-оны **10**, которые могли образоваться в результате разрыва P-C связи (схема 2.9) [138, 139].

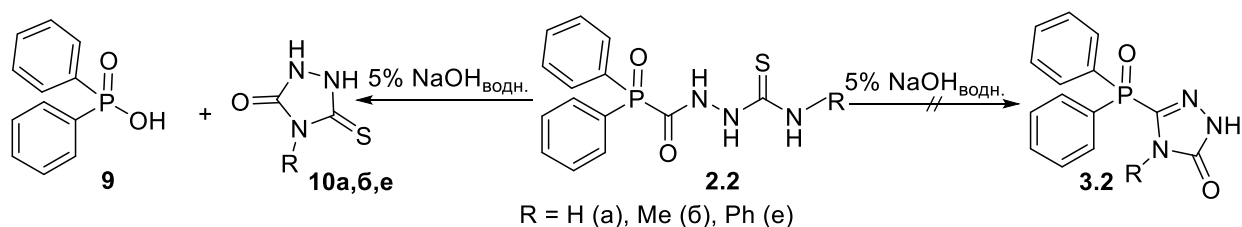


Схема 2.9

Сравнение полученных нами данных ЯМР ^1H , ^{31}P спектроскопии и данных элементного анализа выделенных продуктов **9** и **10a,б,е** с литературными показало, что все характеристики соответствуют литературным [139-146]. ЯМР ^1H спектры соединений **10** мало информативны, так как в них помимо резонансных сигналов протонов заместителя R, представлены только два сигнала NH протонов гетероцикла. Поэтому для полного установления структуры соединений **10** нами были предприняты попытки получить их монокристаллы в различных растворителях, которые, к сожалению, не увенчались успехом. Однако введение в структуру гетероцикла дополнительного фрагмента путем алкилирования соединения **10е** этилбромацетатом в присутствии карбоната калия в ацетоне (схема 2.10) позволило выделить кристалл пригодный для исследований методом РСА. Кристаллическая структура соединения **11**, представленная на рисунке 2.12, показывает наличие триазолтиольного фрагмента **10е**, алкилированного по атому серы.

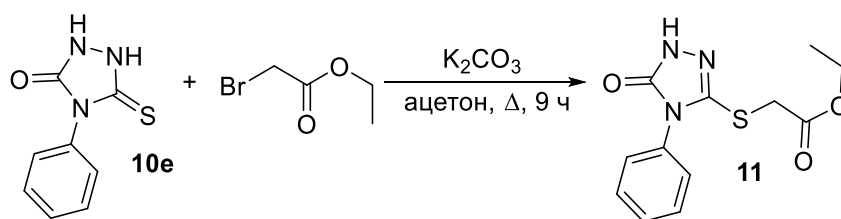
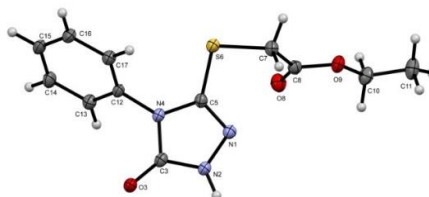


Схема 2.10

Рисунок 2.12 – Геометрия молекулы **11** в кристалле с нумерацией атомов

Для объяснения различия в поведении фосфорилированных ацил- и формилтиосемикарбазидов предлагаются следующие схемы превращений 2.11а и 2.11б. Так как для тиосемикарбазидов характерна тион-тиольная таутомерия, то при высоких концентрациях щелочи происходит переход из тионной формы в тиольную (SH), что создает условия для внутримолекулярной циклизации. На первой стадии нуклеофильный атом азота ацилтиосемикарбазида атакует электронодефицитный атом углерода карбонильной группы, на второй стадии происходит элиминирование воды с образованием тиолата натрия, который при добавлении соляной кислоты превращается в 1,2,4-триазол-3-тион (схема 2.11) [147].

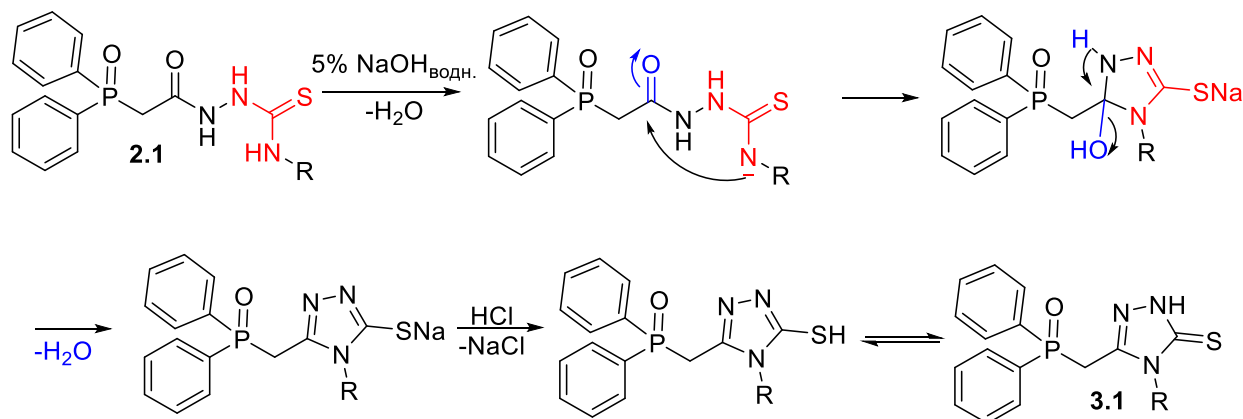


Схема 2.11

В случае формилтиосемикарбазидов 2.2 мы предполагаем, что вместо элиминирования воды происходит разрыв P-C связи с отщеплением дифенилфосфинильного фрагмента и образующийся дифенилфосфиноксид в водно-щелочной среде превращается в дифенилфосфиную кислоту **9**, одновременно из оставшегося фрагмента формируется гетероцикл **10** (схема 2.12).

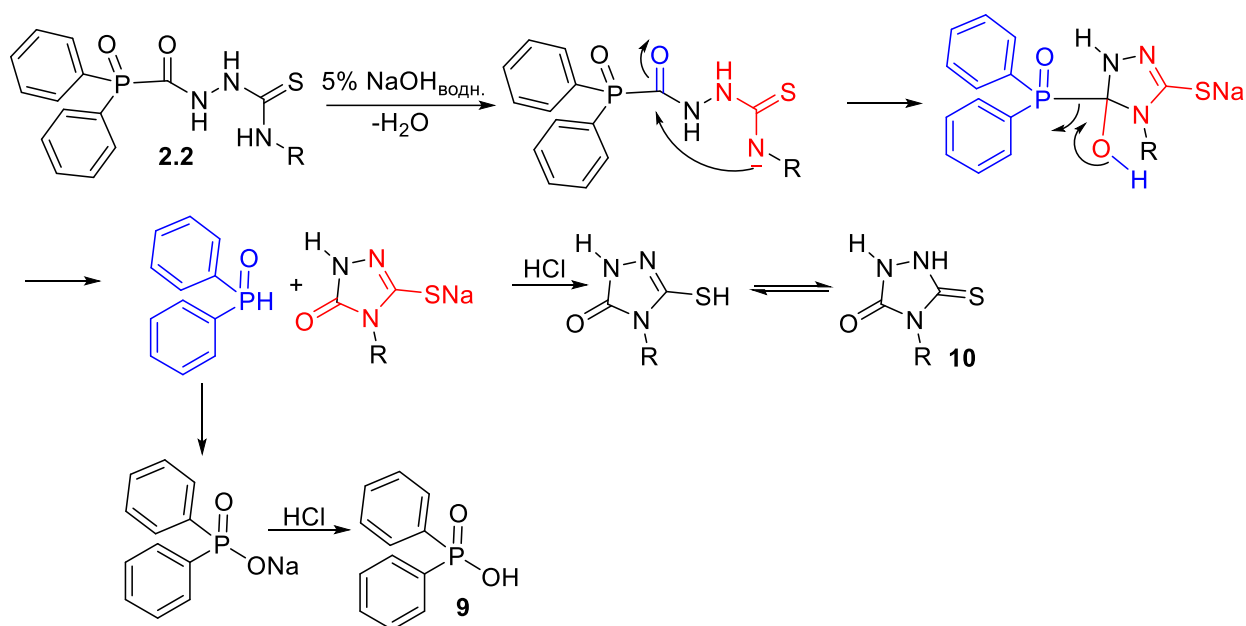


Схема 2.12

Данные элементного анализа, выходы, температура плавления и химические сдвиги атома фосфора в спектрах ЯМР ^{31}P соединений **3.1г-е** и **11** представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Данные элементного анализа, выходы, Т. пл. и химические сдвиги $\delta^{31}\text{P}$ соединений **3.1г-е** и **11**.

Соединение	R	Т.пл. °C	Элементный анализ		^{31}P $\delta_{\text{р}}$ м.д.	Выход %
			Найдено, %	Вычислено, %		
3.1г	Me	310-311	C, 58.23; H, 5.02; N, 12.51; P, 9.63; S, 9.35	C, 58.35; H, 4.90; N, 12.76; P, 9.40; S, 9.74	27.2	88
3.1д	Et	295-296	C, 59.51; H, 5.19; N, 12.35; P, 9.08; S, 9.25	C, 59.46; H, 5.28; N, 12.24; P, 9.02; S, 9.34	26.8	63
3.1е	c-hexyl	320-321	C, 63.35; H, 6.07; N, 10.35; P, 7.76; S, 7.98	C, 63.46; H, 6.09; N, 10.57; P, 7.79; S, 8.07	25.8	63
11	-	160-161	C, 51.53; H, 4.60; N, 14.94; S, 11.30	C, 51.60; H, 4.69; N, 15.04; S, 11.48	-	42

Таким образом, новые фосфорилированные триазолтионы **3.1г-е** были синтезированы внутримолекулярной циклизацией в водно-щелочной среде ацилтиосемикарбазидов **2.1г-е**. Показано, что формилтиосемикарбазиды

2.2a,б,е в водно-щелочной среде подвергаются разрыву Р-С связи с образованием дифенилфосфиновой кислоты **9** и 5-тиоксо-1,2,4-триазолидин-3-онов **10**.

2.2.3 Циклизация фосфорилированных тиосемикарбазидов в кислой среде

В литературном обзоре приведен пример синтеза 1,2,4-триазолтионов в результате циклизации тиосемикарбазидов в серной кислоте (схема 1.29) [69]. С целью изучения поведения фосфорилированных тиосемикарбазидов **2** в гетероциклизации, мы исследовали превращения ацил- и формилтиосемикарбазидов в концентрированной серной кислоте без растворителя при комнатной температуре (схема 2.13). Найдено, что 1,2,4-триазолтионы не образуются. В результате проведенной реакции были выделены ранее неизвестные фосфорсодержащие 1,3,4-тиадиазолы **12.1** и **12.2**, которые также являются продуктами внутримолекулярной циклизации тиосемикарбазидов **2.1** и **2.2**.

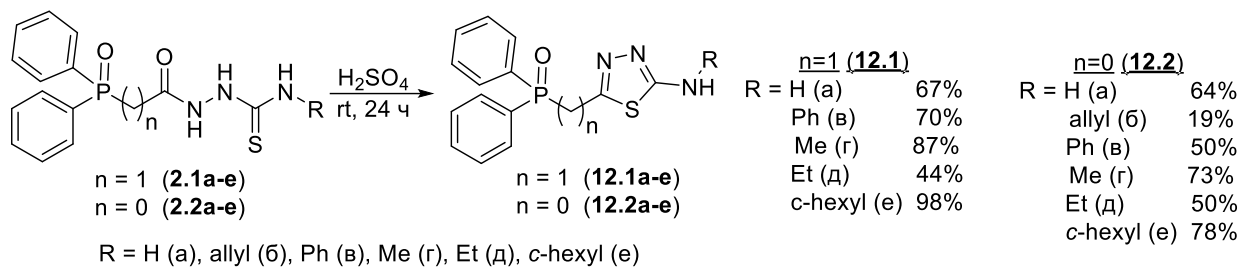


Схема 2.13

1,3,4-Тиадиазол - это мезоионная система, связанная с дискретными областями положительных и отрицательных зарядов [148]. Отрицательные и положительные заряды делокализованы таким образом, что их строение невозможно описать ни ковалентными, ни полярными структурами. Формально положительный заряд мезоионных соединений связан с атомами гетероциклического ядра, а отрицательный заряд, как с атомами кольца, так и с экзоциклическим гетероатомом. Эта отличительная особенность позволяет мезоионным соединениям эффективно пересекать клеточные мембраны и

уникальными способами взаимодействовать с биологическими молекулами, что подчеркивает высокий потенциал этой гетероциклической системы в медицинской химии [149]. Сообщалось, что токсифорный фрагмент –N–C–S 1,3,4-тиадиазолов, вероятно, ответственен за широкий спектр биологической активности [150]. Например, производные 1,3,4-тиадиазола широко использовались в качестве пестицидов с широким спектром биоцидных свойств, среди которых особое внимание привлекла противогрибковая активность в рамках комплексного проекта по разработке сельскохозяйственных фунгицидов [151-155]. Хорошая жирорастворимость тиадиазольных соединений также может оказывать положительное влияние на биологическую активность [156-158]. Известны тиадиазолы, обладающие антиоксидантной [159-161], противовирусной [162-164], противотуберкулезной [165-167], противораковой [168, 169] и антиконвульсантной [170-172] активностью. Синтез и исследование биологической активности фосфорсодержащих тиадиазолов представлены в литературе единичными работами [173-175].

Предполагаемый механизм превращений ацил- и формилтиосемикарбазидов в кислой среде приведен на схеме 2.14. На первой стадии происходит протонирование кислорода карбонильной группы и формирование карбкатиона на электронодефицитном атоме углерода, одновременно происходит переход тиосемикарбазидного фрагмента из тионной формы в тиольную, и атом серы атакует карбкатион. На второй стадии происходит элиминирование воды с образованием тиадиазольного цикла.

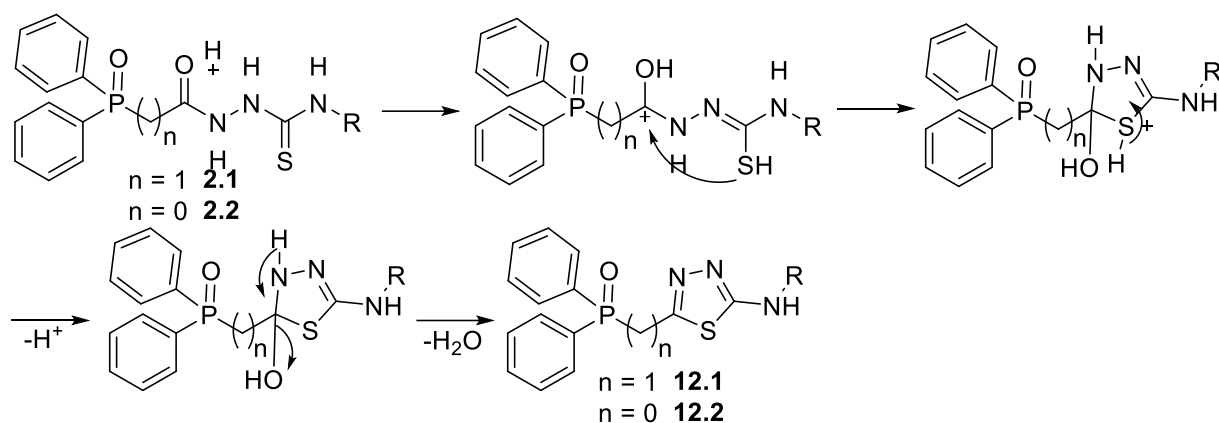


Схема 2.14

Для тиосемикарбазида **2.16**, имеющего аллильный заместитель у терминального атома азота обнаружено, что помимо циклизации одновременно протекает гидратация аллильного фрагмента предположительно в уже полученном 1,3,4-тиадиазоле (схема 2.15). Причем в случае дифенилфосфинилацилтиосемикарбазида **2.16** был выделен гетероцикл содержащий только гидратированный аллильный фрагмент **12.16-ОН** с выходом 44%. В то время как в результате циклизации дифенилфосфинилформилтиосемикарбазида **2.26** нам удалось выделить с низким выходом (19%) только продукт **12.26** с аллильным заместителем у экзоциклического атома азота.

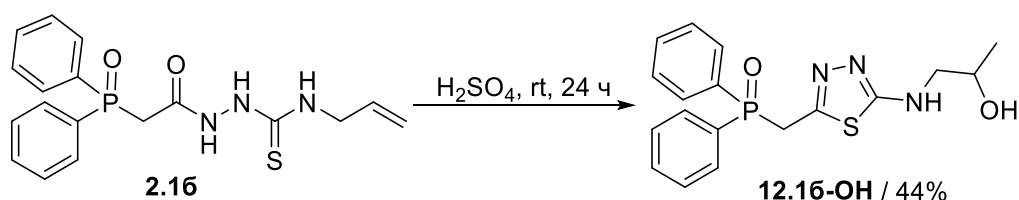


Схема 2.15

В спектрах ЯМР ¹H соединений **12.1a,б,г-е** резонансные сигналы протонов группы NH проявляются в области более сильных полей от 6.99 до 7.56 м.д. по сравнению с резонансным сигналом группы NH соединения **12.1в** (10.17 м.д.), имеющего фенильный заместитель у экзоциклического атома азота. Сдвиг резонансного сигнала NH-группы в область более слабых полей соединения **12.1в** можно объяснить электронно-акцепторными свойствами бензольного кольца, которое находится в сопряжении с неподелённой электронной парой NH-фрагмента. В качестве примера на

рисунках 2.13 и 2.14 приведены спектры ЯМР ^1H соединений **12.1д** и **12.1в** соответственно.

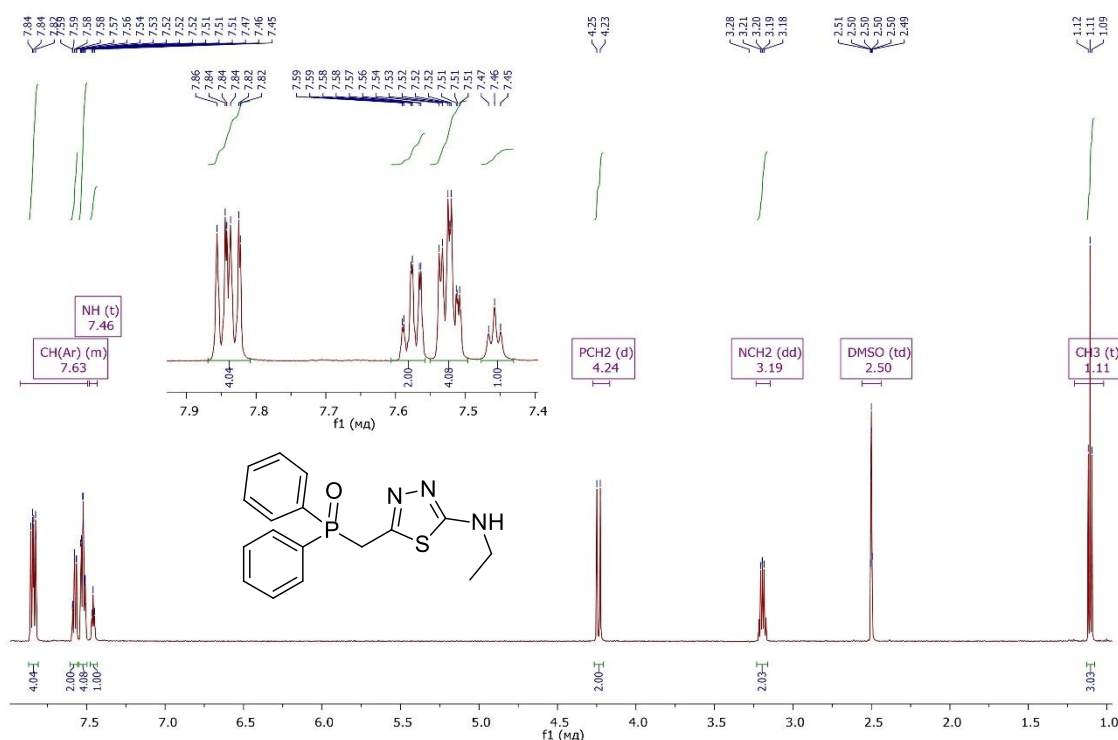


Рисунок 2.13 – ЯМР ^1H спектр соединения **12.1д** (ДМСО – d_6)

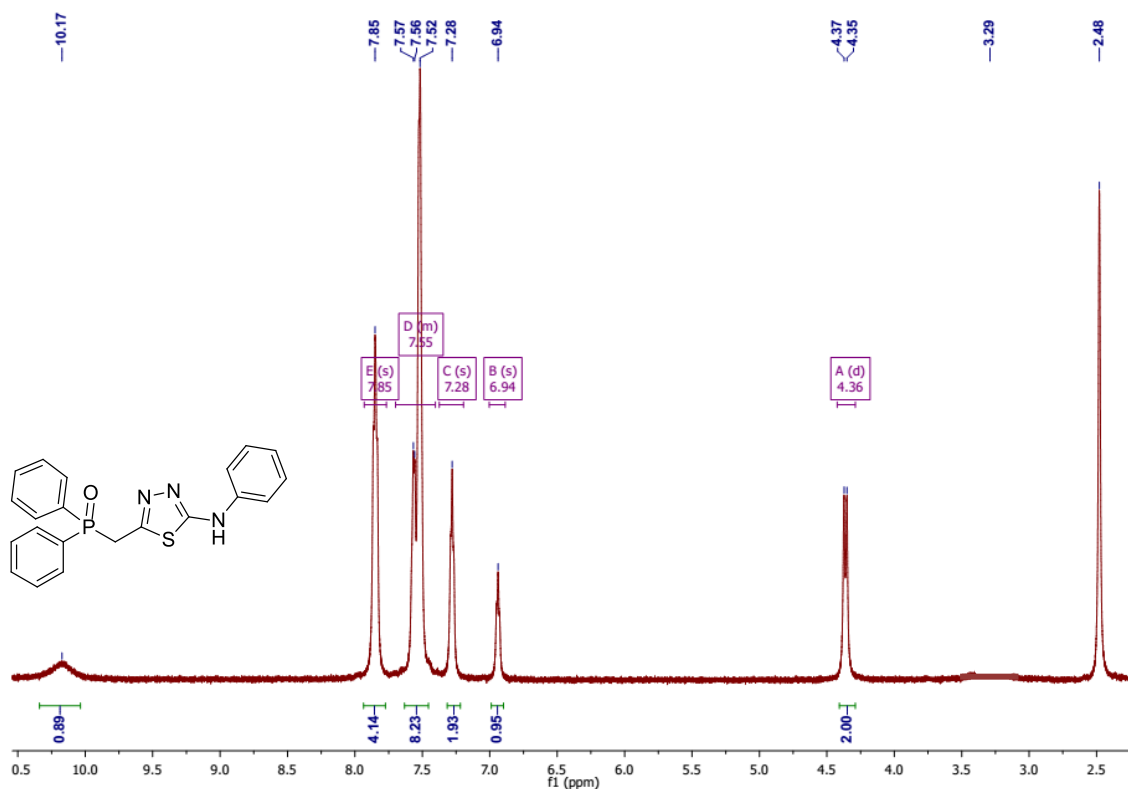


Рисунок 2.14 – ЯМР ^1H спектр соединения **12.1в** (ДМСО – d_6)

В спектрах ЯМР ^1H тиадиазолов **12.2а,б,г-е**, полученных на основе формилтиосемикарбазидов, резонансные сигналы протонов группы NH

проявляются в более слабых областях 7.88-8.58 м.д. по сравнению с резонансными сигналами протонов NH группы соединений **12.1a,б,г-е**, полученных из ацилтиосемикарбазидов. А резонансный сигнал протона NH-группы соединения **12.2в** проявляется при 10.86 м.д. аналогично сигналу протона в спектре соединения **12.1в**. В качестве примера на рисунках 2.15 и 2.16 приведены ЯМР ^1H спектры соединений **12.2д** и **12.2в** соответственно.

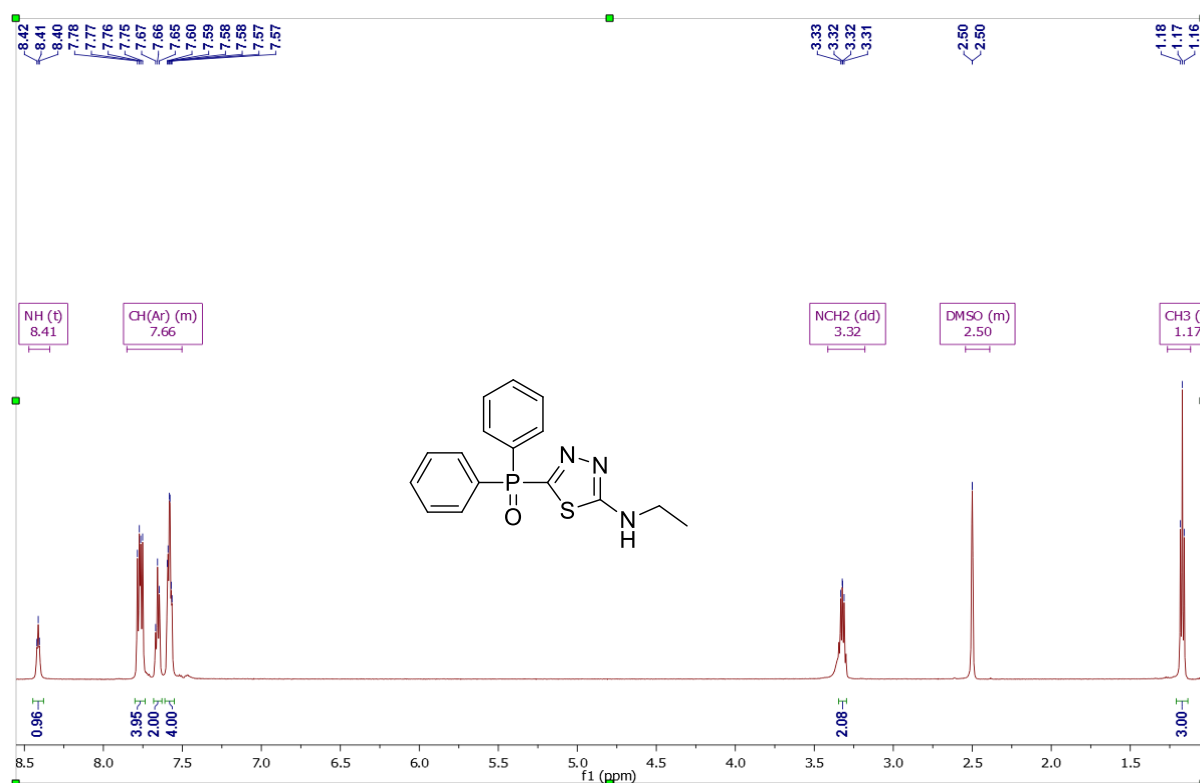


Рисунок 2.15 – ЯМР ^1H спектр соединения **12.2д** ($\text{DMSO}-d_6$)

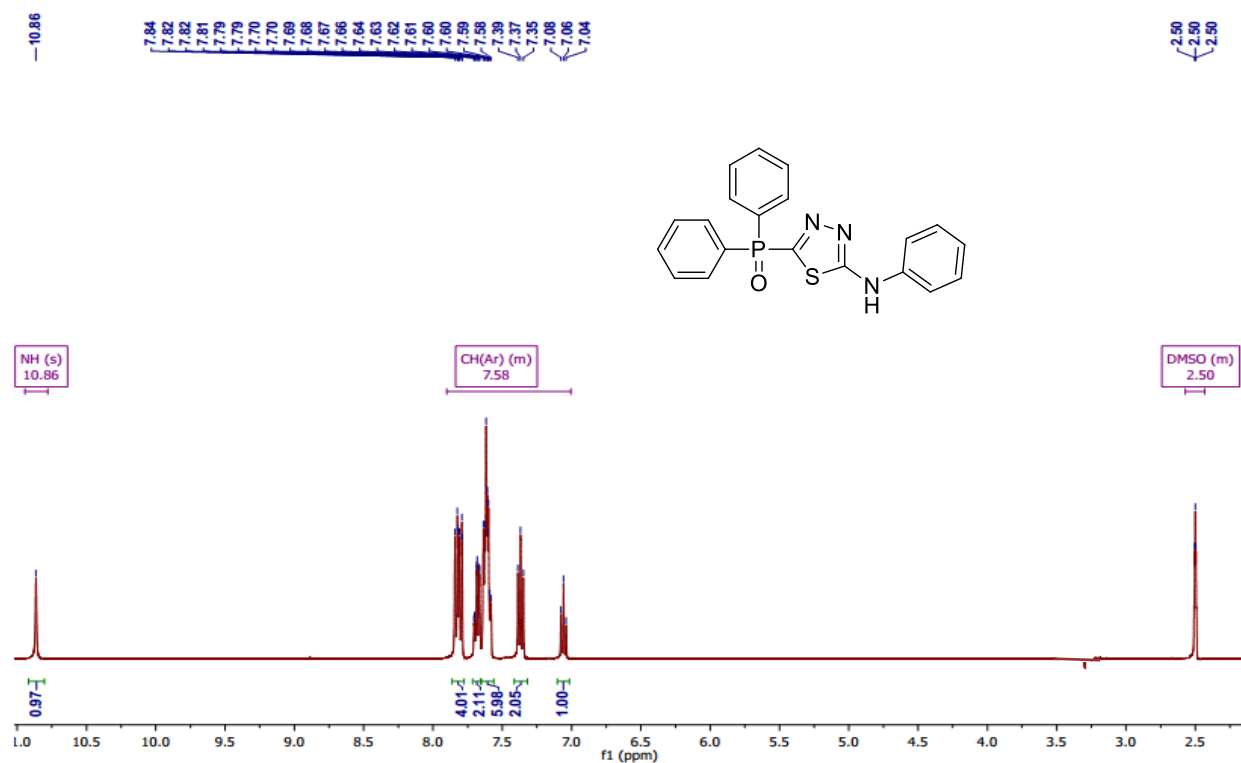


Рисунок 2.16 – ЯМР ^1H спектр соединения **12.2в** (ДМСО – d_6)

Молекулярная структура тиадиазолов **12.1в-е** охарактеризована методом рентгеноструктурного анализа (прил. А). Для соединения **12.1в** были изучены две кристаллические модификации, одна из которых представляет собой кристаллосольват с ДМФА в соотношении 1:1 (рис. 2.17а). В отличие от рассмотренных ранее триазол-3-тионов **3**, производные данного ряда характеризуются идентичной геометрией молекул в кристаллах, в которой заместитель при азоте N2 находится в *транс*-положении относительно атома серы S1. Благодаря этому в кристаллах соединений реализуется устойчивый centrosymmetric димер, который воспроизводится даже в присутствии сольватной молекулы. На рисунке 2.17б приведен centrosymmetric димер, характерный для производных фосфорилированных тиадиазолов на примере соединения **12.1г**.

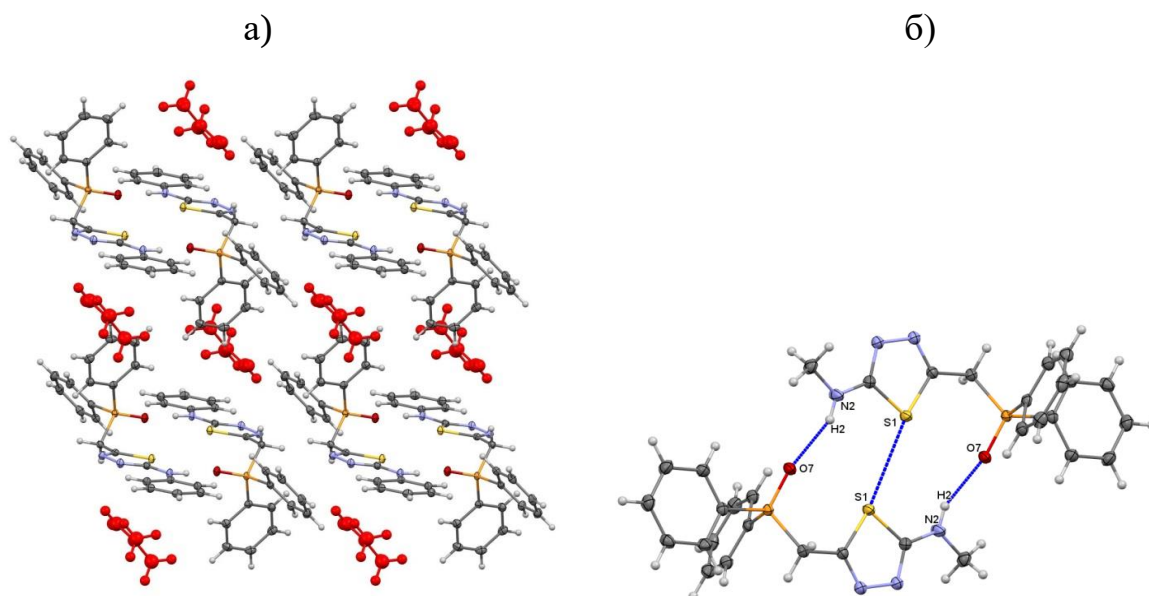


Рисунок 2.17 – (а) Кристаллосольват соединения **12.1в** с ДМФА в соотношении 1:1; (б) центросимметричный димер, характерный для производных фосфорилированных тиadiaзолов на примере соединения **12.1г**.

Структуры тиadiaзолов **12.2в,г,е** также охарактеризованы методом РСА (прил. А). Было показано, что в отличие от производных с тиadiaзольным фрагментом ряда **12.1**, для производных ряда **12.2** наблюдаются два типа изомеров, появляющихся за счет различного расположения заместителя при атоме азота N2 относительно атома серы S1 (рис. 2.18а). При этом супрамолекулярная организация также существенно отличается от реализуемой в кристаллах тиadiaзольных производных **12.1в-е**. Различные по морфологии одномерные ассоциаты в кристалле **12.2г**, реализуемые за счет классической водородной связи N-H...O типа (показана пунктирной линией) приведены на рисунке 2.18б.

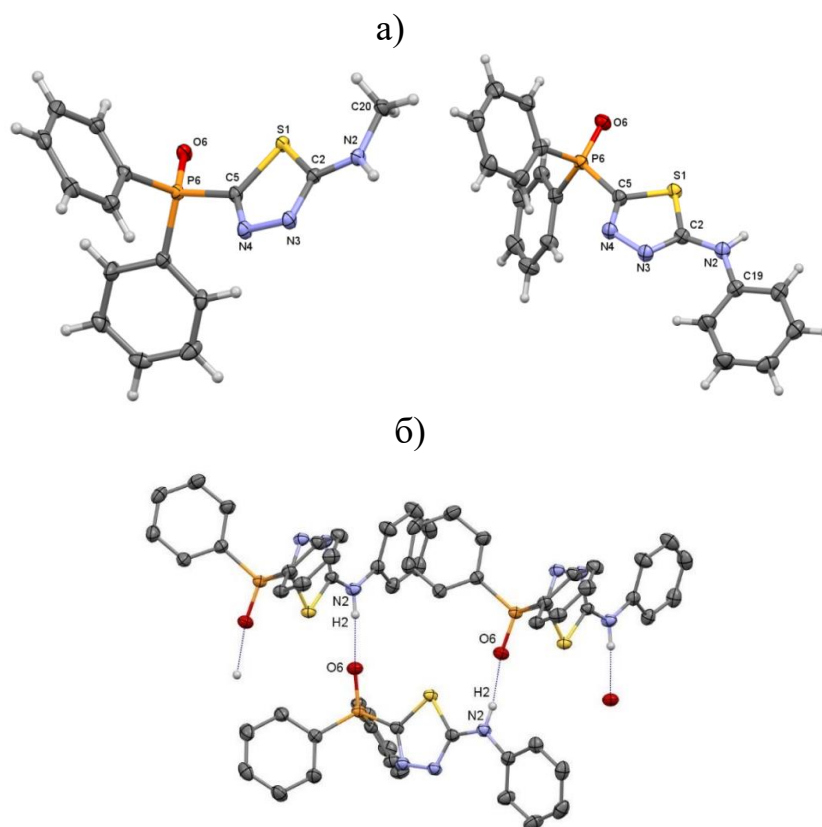


Рисунок 2.18 – (а) Геометрия независимых молекул соединений **12.2г** и **12.2в** в кристаллах, (б) различные по морфологии одномерные ассоциаты в кристалле **12.2г**, реализуемые за счет классической водородной связи N-H...O типа (показана пунктирной линией). Атомы водорода, за исключением амидных групп, не приведены

Данные элементного анализа, химические сдвиги атома фосфора в спектрах ЯМР ^{31}P , выходы и температура плавления соединений **12.1** и **12.2** представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4. Данные элементного анализа, химические сдвиги $\delta^{31}\text{P}$, выходы и Т. пл. соединений **12.2** и **12.2**.

Соединение	R	Т.пл °C	Элементный анализ		^{31}P $\delta_{\text{р}}$ м.д.	Выход %
			Найдено, %	Вычислено, %		
12.1a	H	190-191	C, 57.10; H, 4.39; N, 13.28; P, 9.78; S, 10.11.	C, 57.13; H, 4.48; N, 13.33; P, 9.82; S, 10.17	26.4	67
12.1b-ОН	allyl	172-174	C, 60.75; H, 5.08; N, 11.78; P, 8.68; S, 8.98.	C, 60.83; H, 5.11; N, 11.82; P, 8.72; S, 9.02	26.3	44

Продолжение таблицы 2.4.

Соединение	R	Т.пл °C	Элементный анализ		³¹ P δ _p м.д.	Выход %
			Найдено, %	Вычислено, %		
12.1c	Ph	253-254	C, 64.39; H, 4.63; N, 10.71; P, 7.90; S, 8.17	C, 64.44; H, 4.64; N, 10.74; P, 7.91; S, 8.19	26.3	70
12.1d	Me	233-234	C, 58.34; H, 4.89; N, 12.76; P, 9.41; S, 9.72	C, 58.35; H, 4.90; N, 12.76; P, 9.40; S, 9.74	26.1	87
12.1e	Et	224-225	C, 59.39; H, 5.25; N, 12.23; P, 9.03; S, 9.23.	C, 59.46; H, 5.28; N, 12.24; P, 9.02; S, 9.34	26.0	44
12.1f	c-hexyl	220-221	C, 63.46; H, 6.09; N, 10.57; P, 7.79; S, 8.07	C, 63.58; H, 6.01; N, 10.49; P, 7.75; S, 7.92	26.1	98
12.2a	H	202-203	C, 55.78; H, 3.99; N, 13.94; P, 10.30; S, 10.51	C, 55.81; H, 4.01; N, 13.95; P, 10.28; S, 10.64	16.0	64
12.2b	allyl	159-160	C, 59.78; H, 4.71; N, 12.28; P, 9.01; S, 9.18	C, 59.81; H, 4.72; N, 12.31; P, 9.07; S, 9.39	16.1	19
12.2c	Ph	169-170	C, 63.64; H, 4.23; N, 11.10; P, 8.19; S, 8.38	C, 63.65; H, 4.27; N, 11.13; P, 8.21; S, 8.50	16.6	50
12.2d	Me	206-207	C, 57.10; H, 4.47; N, 13.34; P, 9.80; S, 10.16	C, 57.13; H, 4.48; N, 13.33; P, 9.82; S, 10.17	16.1	73
12.2e	Et	187-188	C, 58.30; H, 4.89; N, 12.73; P, 9.34; S, 9.62	C, 58.35; H, 4.90; N, 12.76; P, 9.40; S, 9.74	16.1	50
12.2f	c-hexyl	180-181	C, 62.59; H, 5.75; N, 10.89; P, 8.01; S, 8.23	C, 62.65; H, 5.78; N, 10.96; P, 8.08; S, 8.36	15.9	78

Таким образом, было найдено, что ацил- и формилтиосемикарбазиды в кислой среде образуют ранее неизвестные фосфорилированные гетероциклы - тиадиазолы **12.1** и **12.2**. Структуры выделенных соединений исследованы и охарактеризованы методами ЯМР ¹H, ³¹P, ИК спектроскопии и

рентгеноструктурного анализа, состав подтверждён данными элементного анализа.

2.2.4 Взаимодействие фосфорилированных тиосемикарбазидов с этилбромацетатом

В литературе описан способ получения триазолтионного цикла реакцией тиосемикарбазидов с этилбромацетатом в присутствии ацетата натрия в уксусной кислоте [67] (схема 1.26 глава 1. лит. обзор). Представляло интерес изучение поведения фосфорилированных тиосемикарбазидов **2.1** и **2.2** в аналогичных условиях. Было найдено, что взаимодействие тиосемикарбазидов **2.1** и **2.2** с этилбромацетатом в присутствии ацетата натрия в уксусной кислоте приводит к неидентифицируемой смеси продуктов. Однако, замена уксусной кислоты на апротонный растворитель толуол позволила осуществить на основе ацилтиосемикарбазидов **2.1** синтез ранее неизвестных фосфорилированных гетероциклов оксатиазолидинового типа **13** и **14** (схема 2.16).

В литературе известно, что соединения, содержащие оксатиазолидиновый цикл обладают биологической активностью, такой как: противоопухолевая [176], против ВИЧ [177], противомаларийная [178], туберкулостатическая [179], антигистаминная [180], противосудорожная [181], антибактериальная [182] и противоаритмическая [183].

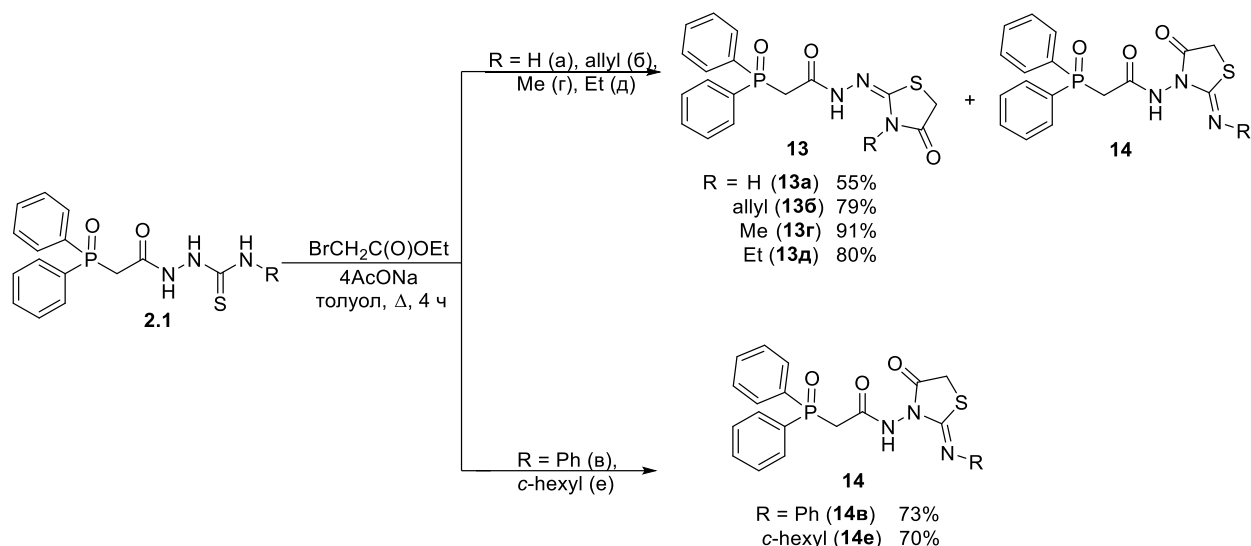


Схема 2.16

Было обнаружено, что формирование в процессе реакции структуры **13** или **14** зависит от природы заместителя у терминального атома азота исходного тиосемикарбазида. Так, в случае ацилтиосемикарбазида, содержащего фенильный или циклогексильный заместитель при терминальном атоме азота, был выделен структурный изомер **14**, что подтверждено с помощью методов ЯМР ^1H , ^{31}P и РСА. Резонансный сигнал протонов группы PCH_2 наблюдается в виде дублет-дублета в области 3.62-3.80 м.д., что объясняется реализацией АВХ-системы за счет неэквивалентных атомов водорода этой группы. Очевидно, неэквивалентность протонов связана с заторможенным вращением дифенилфосфинильного фрагмента относительно связи Р-С, благодаря образованию внутримолекулярной водородной связи $\text{N-H}\dots\text{O}$ между атомом азота амидной группы и кислородом фосфинильного фрагмента (рис.2.19).

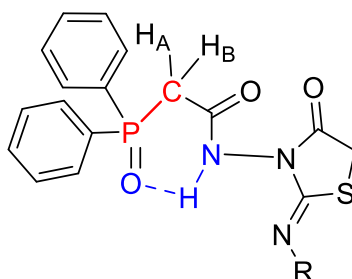


Рисунок 2.19

На рисунке 2.20 приведен спектр ЯМР ^1H соединения **14b**, в котором присутствуют резонансные сигналы группы PCH_2 дублет-дублетов в области

3.78 м.д, дублет протонов группы SCH₂ при 4.08 м.д., сигналы протонов бензольных колец в области 6.68-7.84 м.д. и уширенный синглет протона группы NH в области 10.83 м.д. На рисунке 2.21 представлена геометрия кристаллической структуры молекулы соединения **14в**.

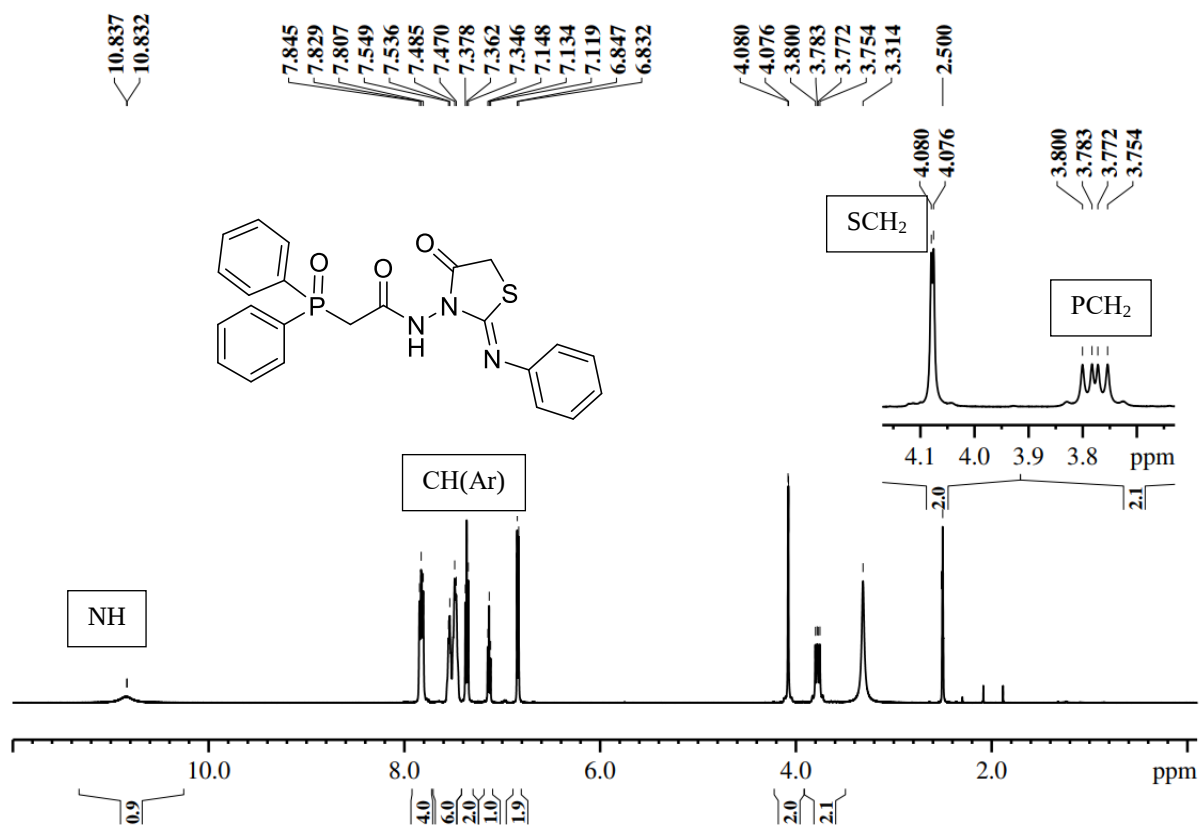


Рисунок 2.20 – ЯМР ¹H спектр соединения **14в** (ДМСО – d₆)

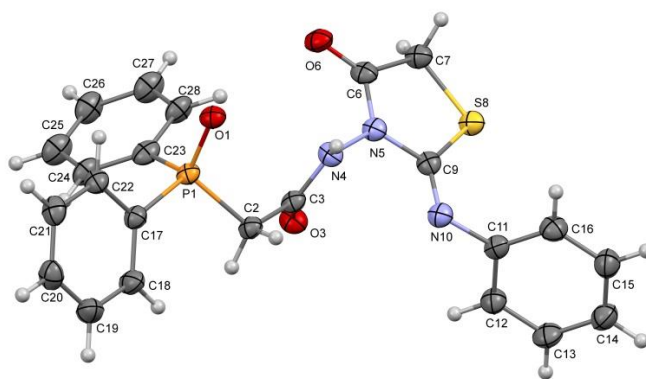


Рисунок 2.21 – Геометрия молекулы соединения **14в**

Ацилтиосемикарбазиды без заместителя или содержащие ациклические заместители (метил, этил и аллил) реагируют в аналогичных условиях по двум направлениям с образованием окстиазолидиновых структурных изомеров **13** и **14**, о чем свидетельствуют данные ЯМР ¹H и ³¹P спектров

реакционной смеси после удаления водорастворимых продуктов. Так, в ЯМР ^{31}P спектрах присутствуют два резонансных сигнала в областях 26.36-27.18 и 25.19-25.58 м.д. в соотношении 1:0.7-1:0.21. В ЯМР ^1H спектрах резонансные сигналы протонов группы PCH_2 проявляются в виде двух дублетов при 3.66-3.70 и 3.72-3.84 м.д. в соотношении 1:0.14-1:0.27, а протоны группы SCH_2 в виде двух синглетов в областях 3.93-4.07 и 3.90-4.04 м.д. с таким же соотношением интегральных интенсивностей. В качестве примера на рисунках 2.22 и 2.23 приведены спектры ЯМР ^1H и ^{31}P соответственно реакционной смеси, полученной взаимодействием метилацилтиосемикарбазида с этилбромацетатом после удаления водорастворимых продуктов (NaBr , AcONa).

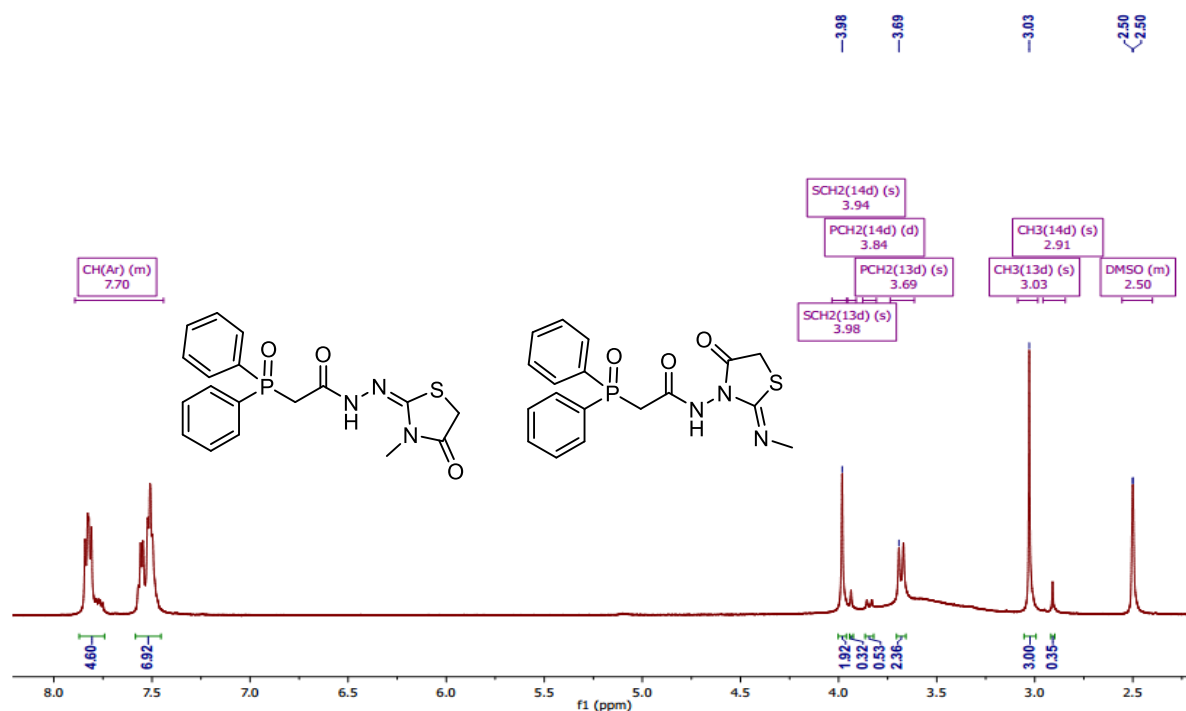


Рисунок 2.22 – ЯМР ^1H спектр реакционной смеси реакции метилацилтиосемикарбазида с этилбромацетатом ($\text{DMSO}-d_6$)

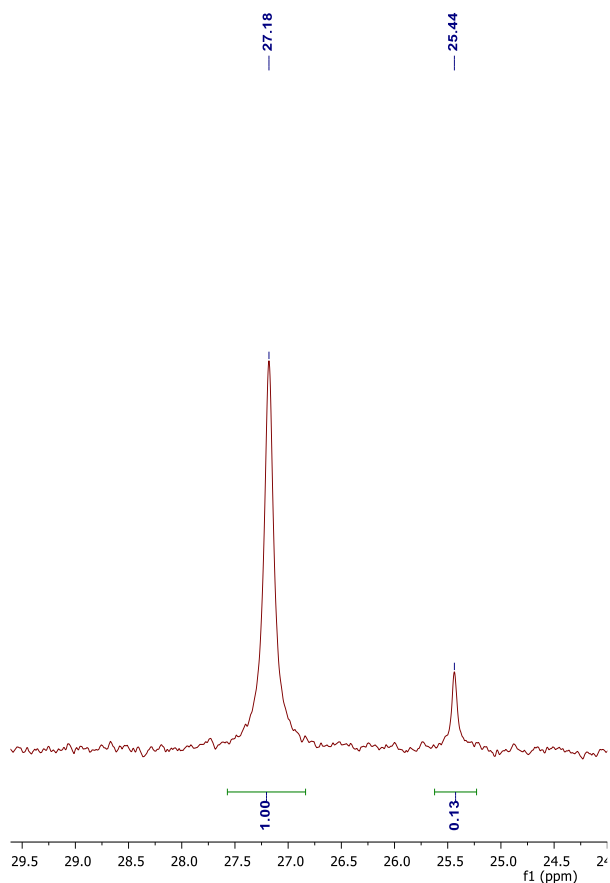


Рисунок 2.23 – ЯМР ^{31}P спектр реакционной смеси реакции метилацилтиосемикарбазида с этилбромацетатом ($\text{DMSO} - d_6$)

Перекристаллизацией из водного этанола были выделены в индивидуальном виде оксатиазолидины **13а,б,г,д**. Кристаллическая структура соединений **13г,д** подтверждена данными РСА (прил. А). На рисунке 2.24 приведена геометрия молекулы соединения **13г**.

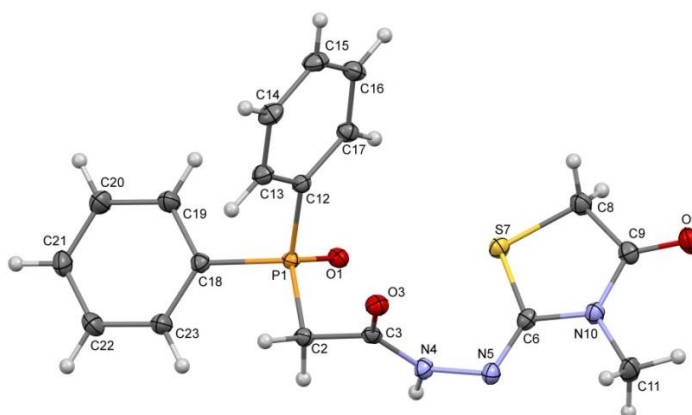


Рисунок 2.24 – Геометрия молекулы соединения **13г**

Образование структурных изомеров оксатиазолидина **13** и **14** можно объяснить с помощью предполагаемого механизма реакции, приведенного на

схеме 2.17. Тиольная форма тиосемикарбазида взаимодействует с этилбромацетатом в присутствии ацетата натрия с образованием S-алкилированного продукта А. В случае, когда при терминальном атоме азота N3 ацилтиосемикарбазида находится фенильный или циклогексильный заместители, реализуется атака атома азота N2 на карбонильный атом углерода ацильного фрагмента с образованием структурного изомера оксатиазолидина **14** (путь 1). Если же R = H, Me, Et, allyl, то происходит атака как терминального азота N3, так и атома азота N2 на карбонильный углерод ацильного фрагмента, причем с преимущественным образованием оксатиазолидина **13** за счет нуклеофильного присоединения терминального азота N3 (путь 2).

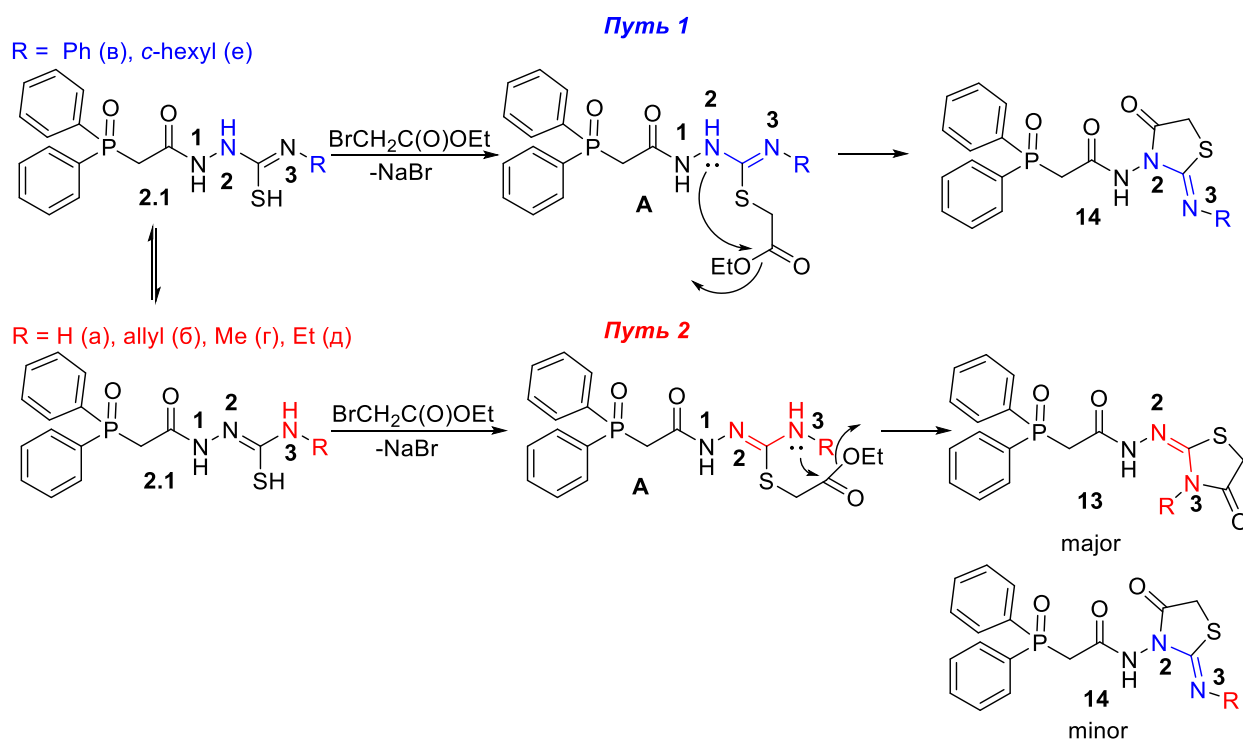


Схема 2.17.

Данные элементного анализа, химические сдвиги атома фосфора в спектрах ЯМР ^{31}P , выходы и температура плавления соединений **13** и **14** представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5. Данные элементного анализа, химические сдвиги $\delta^{31}\text{P}$, выходы и Т. пл. соединений **13** и **14**.

Соединение	R	Т.пл. °C	Элементный анализ		^{31}P $\delta_{\text{р}}$ м.д.	Выход %
			Найдено, %	Вычислено, %		
13a	H	248-249	C, 54.67; H, 4.29; N, 11.18; P, 8.28; S, 8.60	C, 54.69; H, 4.32; N, 11.25; P, 8.30; S, 8.59	26.3	55
13б	allyl	162-163	C, 58.09; H, 4.79; N, 10.14; P, 7.51; S, 7.69	C, 58.10; H, 4.88; N, 10.16; P, 7.49; S, 7.76	26.7	79
13г	Me	226-227	C, 55.79; H, 4.65; N, 10.87; P, 8.01; S, 8.24	C, 55.81; H, 4.68; N, 10.85; P, 8.00; S, 8.28	27.2	91
13д	Et	202-203	C, 56.79; H, 4.99; N, 10.48; P, 7.76; S, 7.89	C, 56.85; H, 5.02; N, 10.47; P, 7.72; S, 7.99	27.9	80
14е	c-hexyl	223-224	C, 60.59; H, 5.73; N, 9.18; P, 6.78; S, 7.02	C, 60.65; H, 5.75; N, 9.22; P, 6.80; S, 7.04	25.6	73
14в	Ph	243-244	C, 61.39; H, 4.47; N, 9.34; P, 6.79; S, 7.10.	C, 61.46; H, 4.49; N, 9.35; P, 6.89; S, 7.13.	25.5	70

Таким образом, были получены и охарактеризованы методами ЯМР ^1H , ^{31}P , ИК спектроскопии, данными рентгеноструктурного анализа новые фосфорилированные (оксатиазолидин-2-илиден)ацетогидразиды **13** и **14**. Установлено, что образование того или иного структурного изомера зависит от заместителя у терминального атома азота.

2.3 Синтез и исследование циклизации фосфорилированных семикарбазидов

С целью синтеза семикарбазидов - предшественников 1,2,4-триазол-3-онов, содержащих в своем составе фармакофорный дифенилфосфинильный фрагмент, нами было изучено взаимодействие гидразида

дифенилфосфинилуксусной **1.1** и муравьиной **1.2** кислот с различными изоцианатами: *n*-бутил-, фенил- и *p*-толилизотиоцианатами [184].

Семикарбазиды не могут быть получены в условиях аналогичных синтезу тиосемикарбазидов, так как известно [185], что изоцианаты легко реагируют со спиртами с образованием карбаматов. Поэтому в качестве растворителя нами были использованы апротонные растворители ТГФ и *o*-ксилол температура кипения которых составляет 66°C и 144°C соответственно, что позволило варьировать температурные условия реакции.

Показано, что при взаимодействии гидразида дифенилфосфинилуксусной кислоты **1.1** с изоцианатами в соотношении 1:1 в кипящем ТГФ образуются ацилсемикарбазиды **15.1** (схема 2.18).

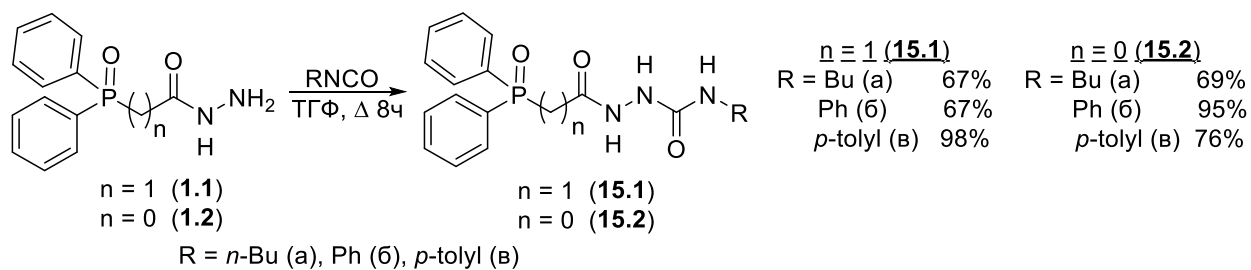


Схема 2.18.

В спектрах ЯМР ^{31}P соединений **15.1a-в** присутствует единственный резонансный сигнал атома фосфора в области 29.70-29.94 м.д. В спектрах ЯМР ^1H соединений **15.1a-в** проявляются характерные для семикарбазидов резонансные сигналы протонов: дублет группы PCH_2 в области 3.56-3.65 м.д., мультиплеты протонов бензольных колец в области 6.92-7.83 м.д. и три синглета групп NH в области 8.34-8.36, 9.01-9.08 и 10.12-10.13 м.д. В ИК-спектрах всех выделенных соединений **15.1a-в** имеются валентные колебания групп P=O (1189-1192 cm^{-1}), C=O (1653-1701 cm^{-1}), NH (2977-3306 cm^{-1}). В качестве примера на рисунках 2.25 и 2.26 приведены ЯМР ^1H и ИК спектры соединения **15.1б** соответственно.

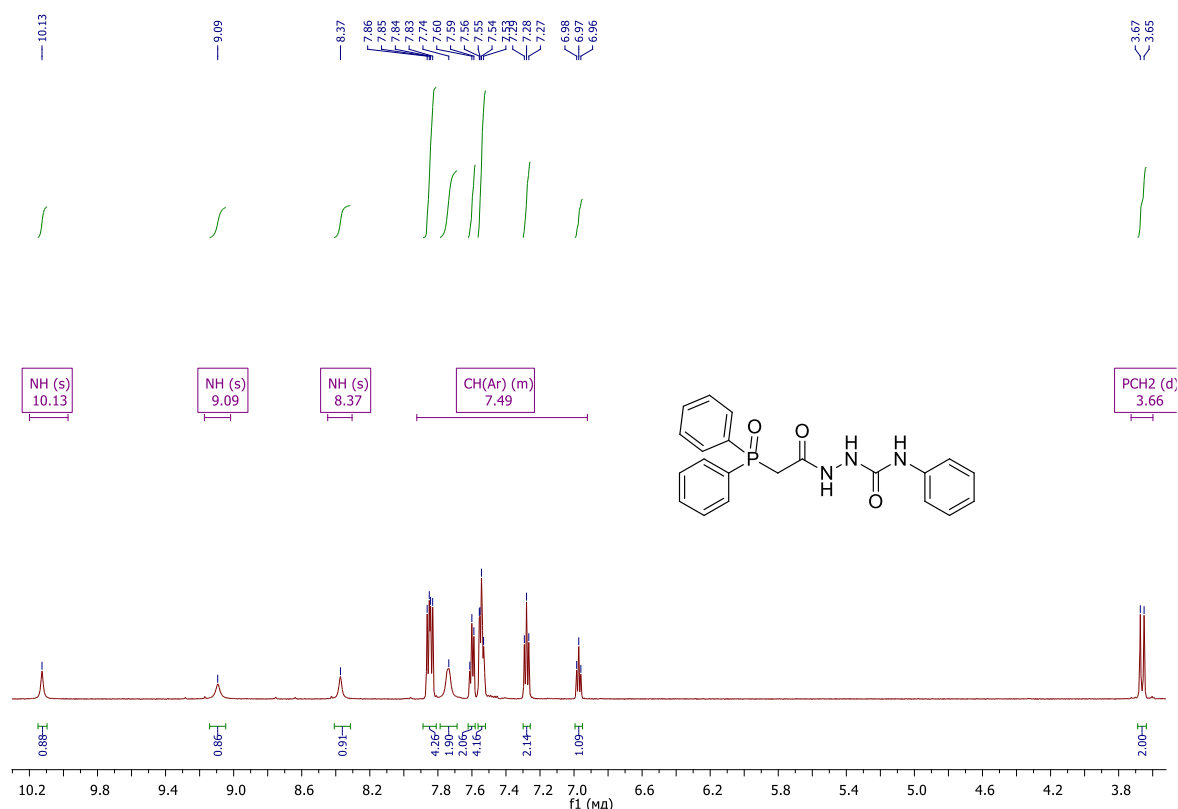


Рисунок 2.25 – Фрагмент ЯМР ^1H спектра соединения **15.16** (ДМСО – d_6)

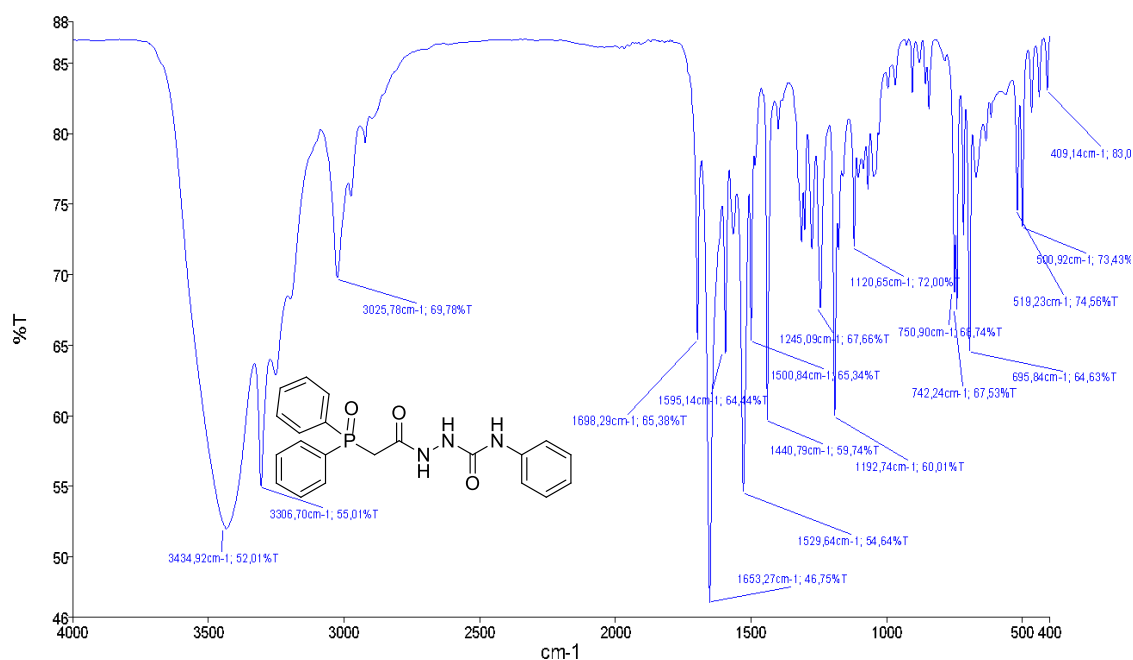


Рисунок 2.26 – ИК-спектр соединения **15.16** (KBr)

Аналогично из гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты **1.2** были получены формилсемикарбазиды **15.2** (схема 2.18). На рисунках 2.27 и 2.28 приведены ЯМР ^1H и ИК спектры соединения **15.26** соответственно. Так, в ЯМР ^1H спектре формилсемикарбазид **15.26** наблюдаются резонансные сигналы протонов бензольных колец (CH_{PAr} и CH_{NAr}) в области 6.94-7.85,

протоны трех групп NH проявляются в виде синглетов при 8.29, 8.86 и 10.83 м.д.

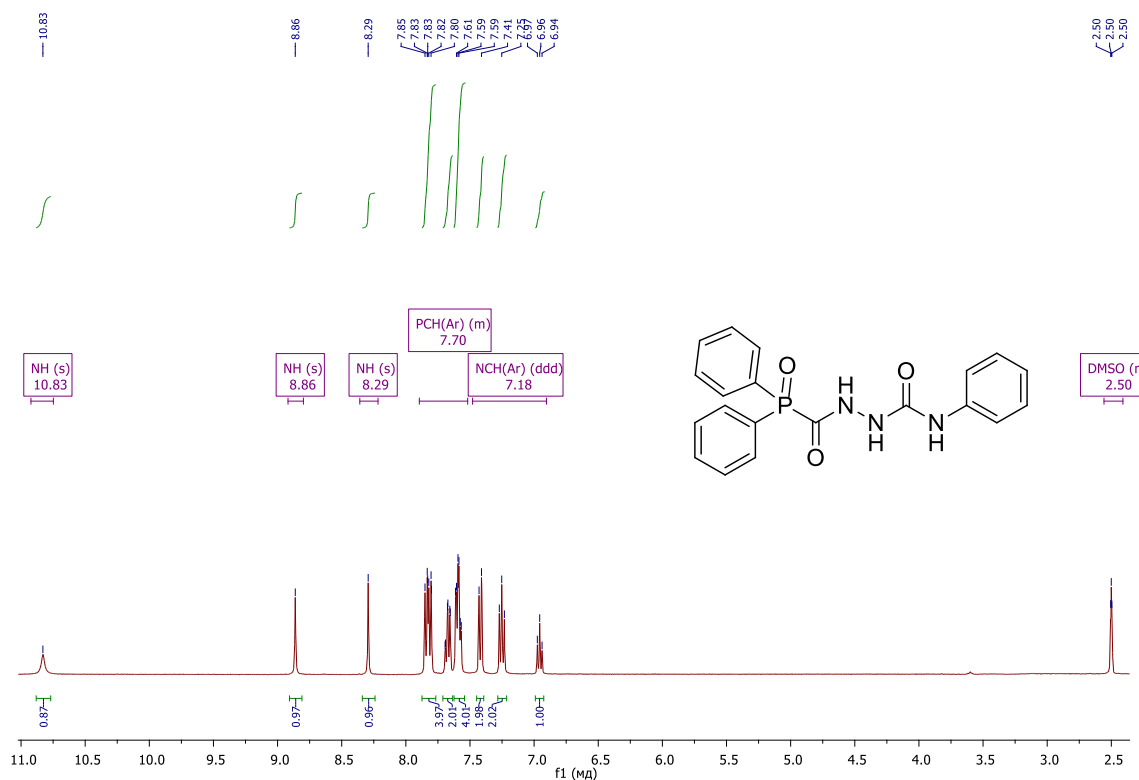


Рисунок 2.27 – ЯМР ¹H спектр соединения 15.26 (ДМСО – d₆)

В ИК-спектре соединения 15.26 (рис. 2.28) присутствуют валентные колебания характерных для семикарбазида групп, таких как: P=O (1161 см⁻¹), C=O (1660, 1706 см⁻¹), NH (3207, 3291 см⁻¹).

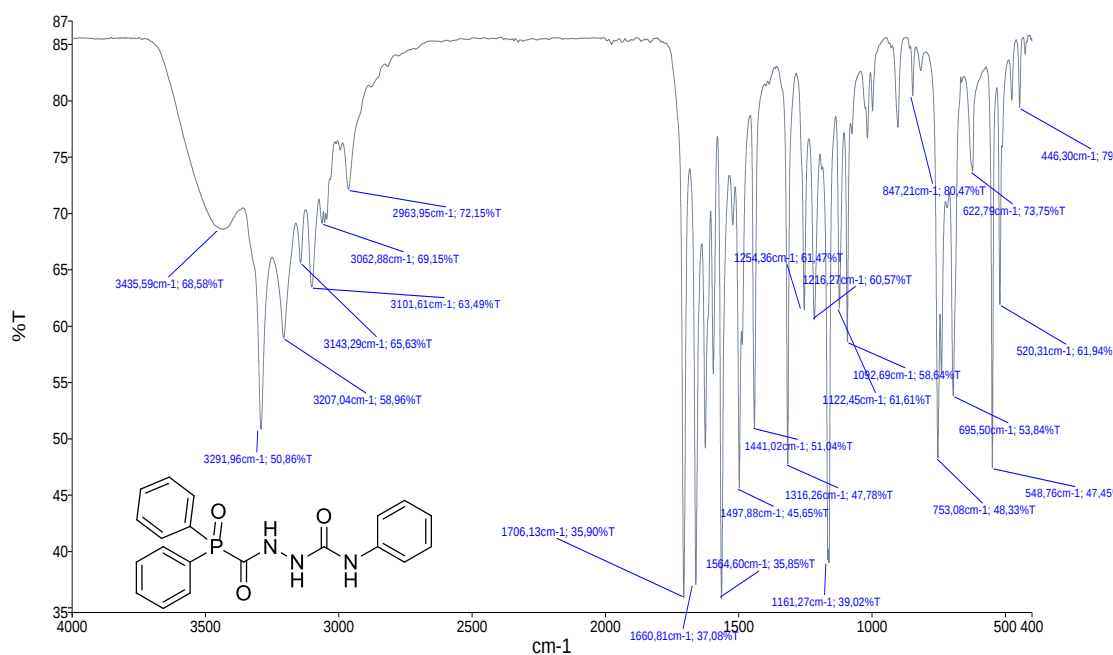


Рисунок 2.28 – ИК-спектр соединения 15.26 (KBr)

Данные элементного анализа, химические сдвиги атома фосфора в спектрах ЯМР ^{31}P , выходы и температура плавления соединений **15.1** и **15.2** представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6. Данные элементного анализа, химические сдвиги $\delta^{31}\text{P}$, выходы и Т. пл. соединений **15.1** и **15.2**.

Соединение	R	Т.пл. °C	Элементный анализ		^{31}P $\delta_{\text{р.м.}}$ д.	Выход %
			Найдено, %	Вычислено, %		
15.1a	Bu	219-220	C, 61.10; H, 6.39; N, 11.26; P, 8.31	C, 61.12; H, 6.48; N, 11.25; P, 8.30	29.9	67
15.1б	Ph	219-220	C, 64.08; H, 5.15; N, 10.67; P, 7.80	C, 64.12; H, 5.12; N, 10.68; P, 7.87	29.8	73
15.1в	<i>p</i> -tolyl	229-230	C, 64.78; H, 5.43; N, 10.30; P, 7.58	C 64.86; H 5.44; N 10.31; P 7.60	29.9	98
15.2a	Bu	192-193	C, 60.13; H, 6.15; N, 11.68; P, 8.59	C, 60.16; H, 6.17; N, 11.69; P, 8.62	15.2	69
15.2б	Ph	205-206	C, 63.33; H, 4.77; N, 11.10; P, 8.15	C, 63.32; H, 4.78; N, 11.08; P, 8.16	15.4	95
15.2в	<i>p</i> -tolyl	195-196	C, 64.01; H, 4.99; N, 10.51; P, 7.70	C, 64.12; H, 5.12; N, 10.68; P, 7.87	15.4	76

Замена ТГФ на более высококипящий растворитель *o*-ксилол при эквимольном соотношении гидразида **1.1** и изоцианатов приводит к образованию смеси двух продуктов реакции: ацилсемикарбазида **15.1** и бисмочевины **16.1** (схема 2.19). Если же соотношение гидразида **1.1** и изоцианатов составляло 1:2.5, то в тех же условиях образуется только бисмочевина **16.1** (схема 2.20) [184]. Данный факт указывает на то, что в ацилсемикарбазидах **15.1** протон при N2 проявляет кислотные свойства.

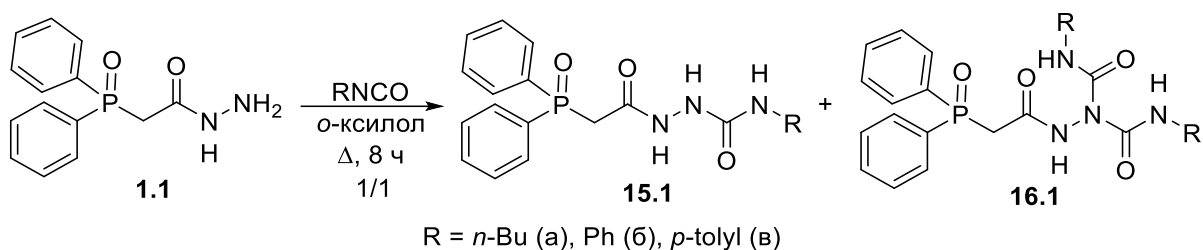


Схема 2.19

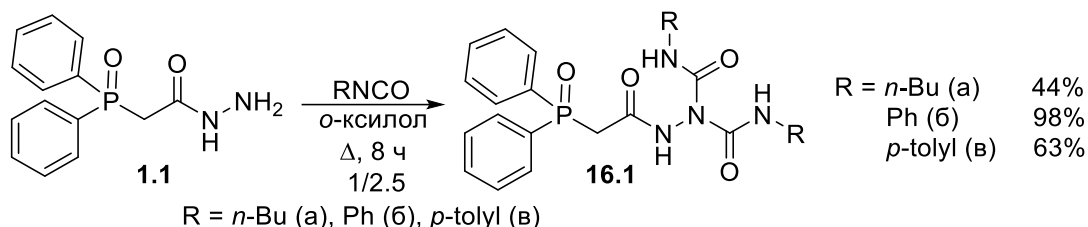


Схема 2.20

Чтобы доказать последовательный характер образования бисмочевин, была проведена модельная реакция - взаимодействие ацилсемикарбазидов **15.1** с изоцианатами в соотношении 1:1 в кипящем *о*-ксилоле. Действительно, как и ожидалось, были выделены исключительно бисмочевины **16.1** (схема 2.21).

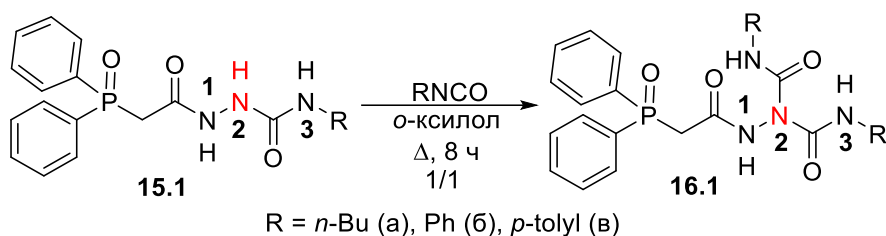


Схема 2.21

В качестве примера на рисунке 2.29 приведен спектр ЯМР ^1H смеси соединений **15.1б** и **16.1б**, в котором преобладающим продуктом является ацилсемикарбазид **15.1б** (соотношение 2.6:1 соответственно). Сигналы ацилсемикарбазид **15.1б** и бисмочевины **16.1б** не накладываются друг на друга и проявляются в своих областях, как и в спектрах индивидуально выделенных соединений (рис. 2.25 (**15.1б**) и 2.30 (**16.1б**)).

В ЯМР ^1H спектрах бисмочевин **16.1** резонансные сигналы протонов трех NH групп проявляются в области более слабых полей по сравнению с сигналами в спектрах соответствующих ацилсемикарбазидов **15.1**. Причем

сигналы протонов двух NH-R групп накладываются друг на друга, как видно из спектра соединения **16.16** приведённого на рисунке 2.30.

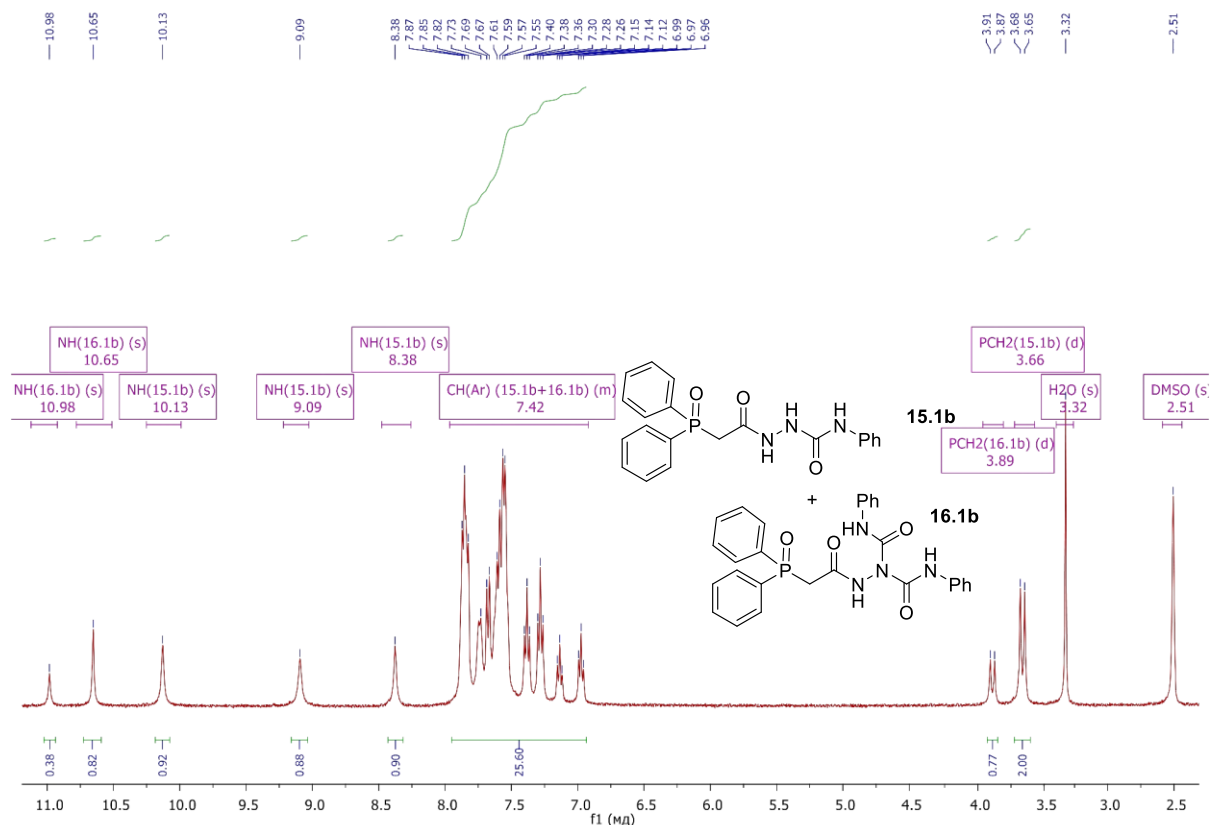


Рисунок 2.29 – ЯМР ¹H спектр смеси соединений **15.16** и **16.16** (ДМСО – *d*₆)

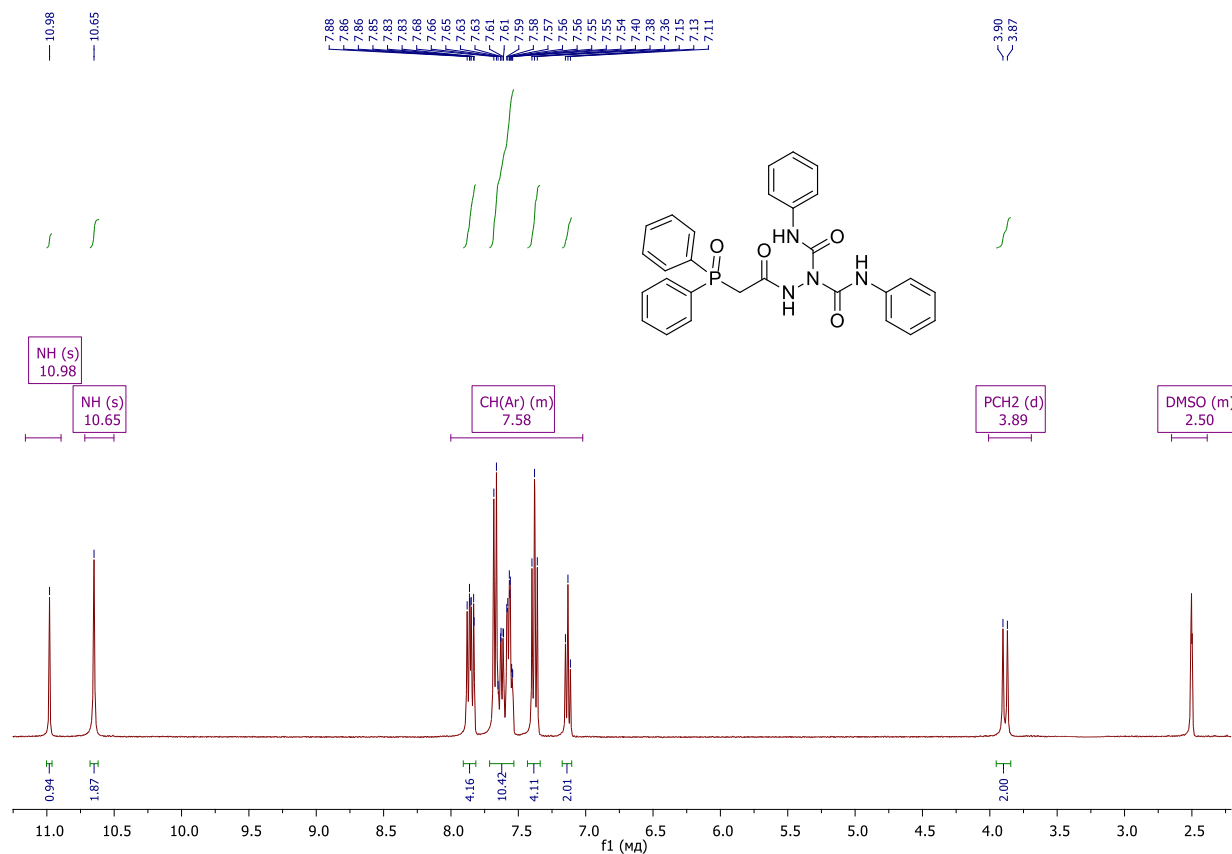


Рисунок 2.30 – ЯМР ¹H спектр соединения **16.16** (ДМСО – *d*₆)

В ИК-спектре бисмочевин **16.1** присутствуют характерные валентные колебания групп P=O (1154-1159 см^{-1}), C=O (1702-1732 см^{-1}), NH (2921-3261 см^{-1}). На рисунке 2.31 приведен ИК спектр соединения **16.16**

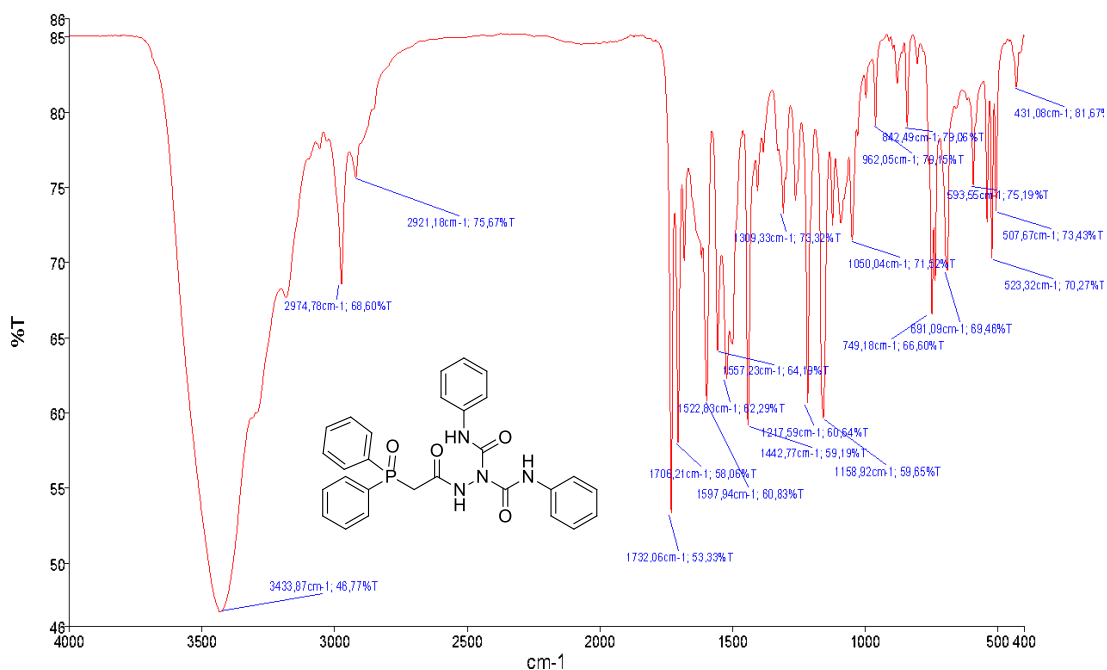


Рисунок 2.31 – ИК-спектр соединения **16.16** (KBr)

Было изучено взаимодействие гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты **1.2** с различными изоцианатами в кипящем о-ксилоле в соотношении 1:2.5. В качестве продукта реакции удалось выделить с умеренным выходом только бисмочевину **16.26** (схема 2.22).

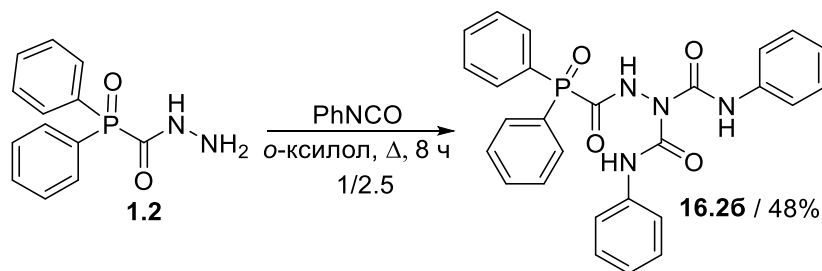


Схема 2.22

На рисунке 2.32 приведен ЯМР ^1H спектр соединения **16.26**. В спектре присутствуют сигналы протонов групп CH_{PAr} и CH_{NAr} в области 6.95-7.47 и два синглета протонов трех групп NH при 8.75 и 9.69 м.д.

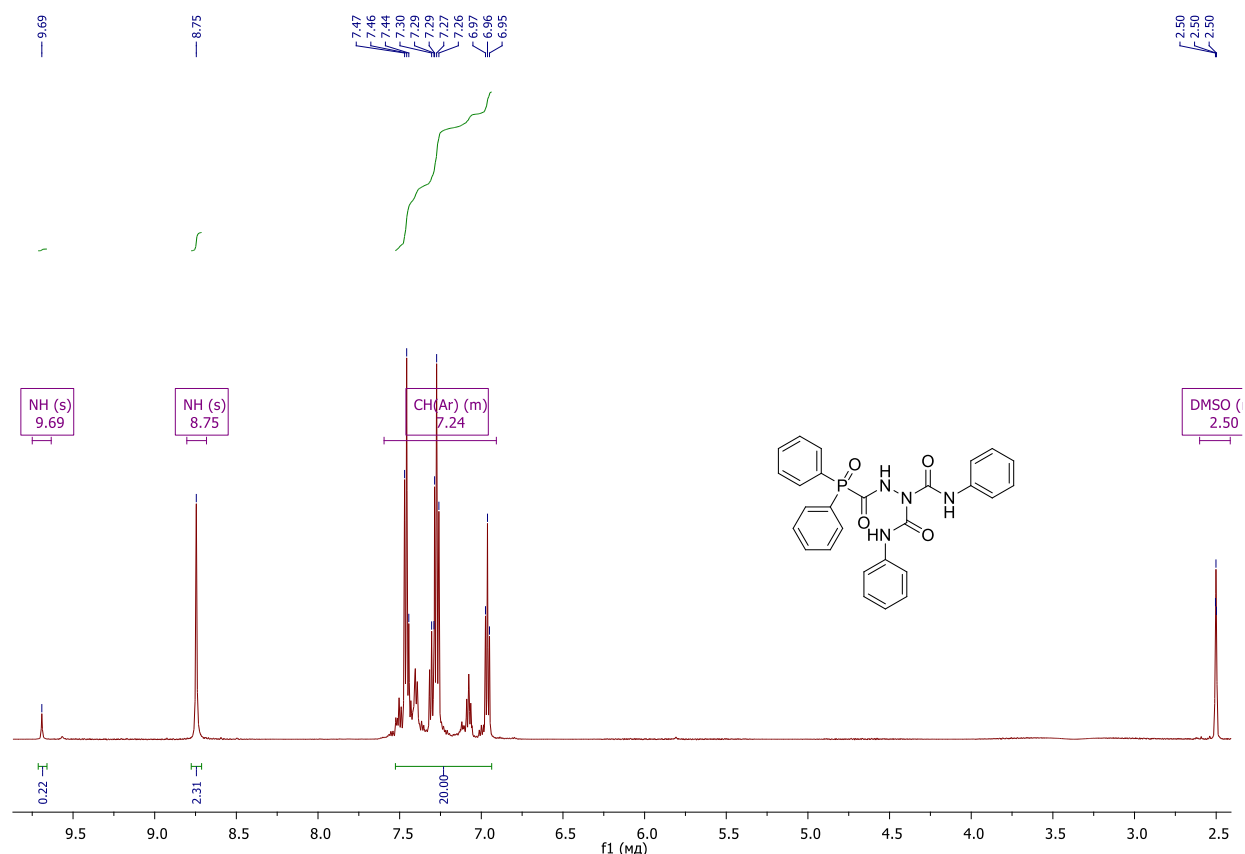


Рисунок 2.32 – ЯМР ^1H спектр соединения **16.26** (DMSO – d_6)

В ИК-спектре соединения **16.26** (рис. 2.33) наблюдаются валентные колебания характерных для бисмочевины групп, таких как: P=O (1161 cm^{-1}), C=O ($1746, 1792\text{ cm}^{-1}$), NH ($3311, 3436\text{ cm}^{-1}$).

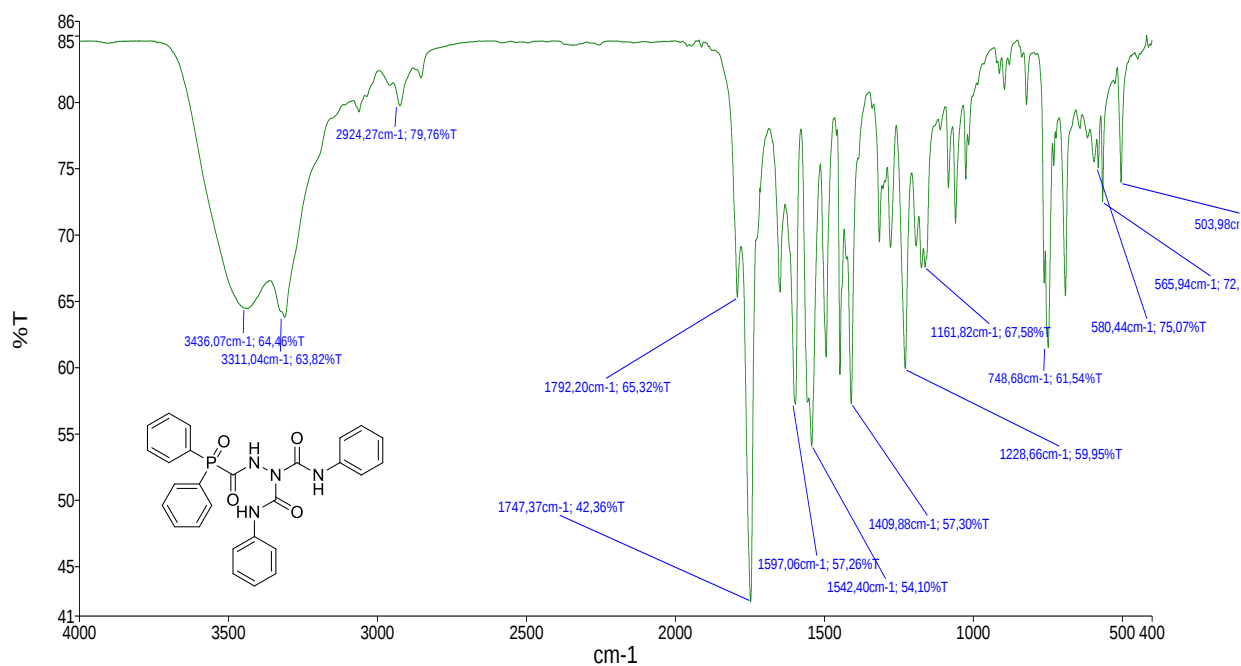


Рисунок 2.33 – ИК-спектр соединения **16.26** (KBr)

Исследование реакции гидразидов дифенилфосфинилуксуной(муравьиной) кислот **1.1** и **1.2** с избытком изоцианата в кипящем ТГФ показало, что образование бисмочевин не наблюдается, в качестве продуктов реакции были выделены исключительно семикарбазиды **15.1** и **15.2**.

Данные элементного анализа, химические сдвиги атома фосфора в спектрах ЯМР ^{31}P , выходы и температура плавления соединений **16.1a-c** и **16.2b** представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7. Данные элементного анализа, выходы, Т. пл. и химические сдвиги $\delta^{31}\text{P}$ соединений **16.1a-c** и **16.2b**.

Соединение	R	Т.пл °C	Элементный анализ		^{31}P $\delta_{\text{р.м.}}$ д.	Выход %
			Найдено, %	Вычислено, %		
16.1a	Bu	180-181	C 60.84; H 6.97; N 11.96; P 6.59	C 61.00; H 7.04; N 11.86; P 6.56	30.8	44
16.1б	Ph	230-231	C, 65.35; H, 4.97; N, 11.03; P, 5.99	C 65.62; H 4.92; N 10.93; P 6.04	31.7	98
16.1в	<i>p</i> -tolyl	220-221	C, 66.45; H, 5.38; N, 10.22; P, 5.59	C 66.66; H 5.41; N 10.36; P 5.73	31.6	63
16.2б	Ph	202-203	C 65.07; H 4.64; N 11.23; P 6.22	C 65.06; H 4.65; N 11.24; P 6.21	18.0	48

Структуры соединений **15.1a-в** и **16.1a-в** были изучены с помощью метода рентгеноструктурного анализа (прил. А). В отличие от тиосемикарбазидов **2**, для которых в кристаллах замещенных производных наблюдалась *свернутая* конформация независимо от типа кристаллизации, конформационное поведение семикарбазидов **15.1a-в** существенно отличается. Так, для соединения **15.1a**, несущего бутильный заместитель при терминальном атоме азота, было получено несколько кристаллических форм (рис. 2.34). Структуры **15.1a-I** и **15.1a-III**, представляют собой кристаллосольваты, в которых реализуется *свернутая* конформация, которую также можно обозначить как *транс-цис-транс*-изомер по связям C-N

семикарбазидного фрагмента (рис. 2.35а). Структуры **15.1a-II** и **15.16,в** представлены *линейной* конформацией, кардинально отличающейся от реализуемой в кристаллах тиосемикарбазидов **2**. Так, для конформера **15.16** фрагменты N2-N1-C11(O11)-C12, N1-N2-C3(O3)-C4 и N2-C3(O3)-N4-C5 по связям С-Н представлены *транс*-изомерами, а такую геометрию можно обозначить как *транс-транс-транс*-изомером (рис. 2.35б). Это позволяет предположить, что *транс-транс-транс*-изомер является более предпочтительным для кристаллической структуры семикарбазидов.

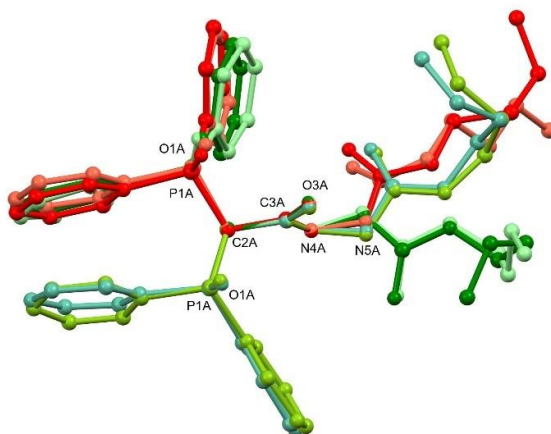


Рисунок 2.34 – Наложение молекул двух полиморфов бутил-производного **15.1a**, с *линейной* конформацией семикарбазидного остова. Зеленым цветом выделены молекулы **15.1a-II** (ДМФА), красным — молекулы **15.1a-III** (EtOH). Две молекулы **15.1a** (EtOH) в *свернутой* конформации не представлены на рисунке

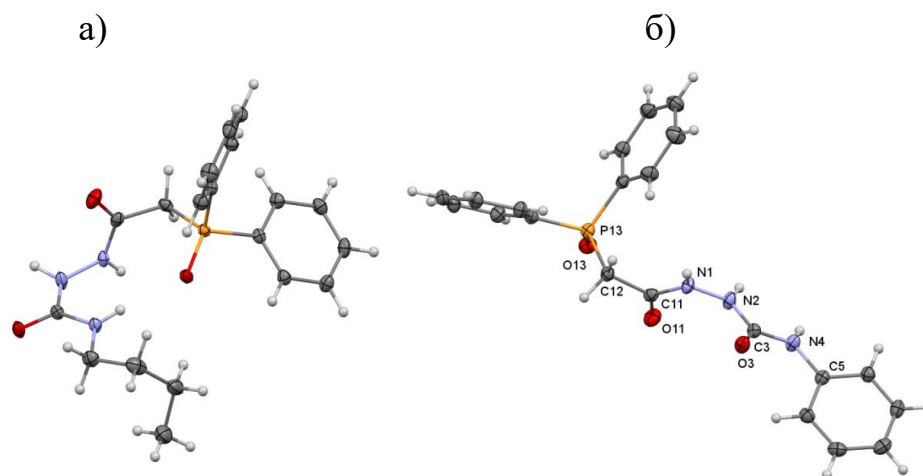


Рисунок 2.35 – примеры *свернутой* (а) и *линейной* (б) конформаций молекул, наблюдаемых в кристаллах одной из форм соединения **15.1a** и соединения **15.16** соответственно

Геометрия молекул всех соединений **16.1a-в** (прил. А) в кристаллах идентична и обусловлена реализацией внутримолекулярной связи $P=O \dots H-N$ между атомом кислорода фосфинильной группы и атомом водорода Н15 амидной группы и связи $C=O \dots H-N$ с участием атома водорода Н7 (рисунок 2.36). Для данной геометрии молекул положение концевых амидных групп таково, что воспроизводятся обе конформации, которые ранее были показаны для молекул соединений **15.1a-в**. Единственная свободная амидная группа N4-H4 участвует либо в водородной связи с сольватной молекулой (ДМСО), либо в образовании centrosymmetric димера.

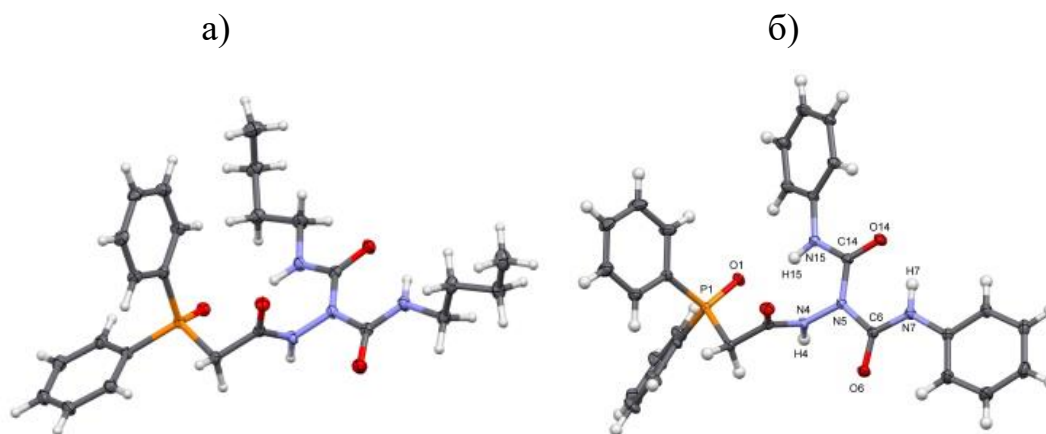


Рисунок 2.36 – Геометрия молекулы соединения **16.1a** (а) и **16.1b** (б) в кристалле

Соединение **15.2b** кристаллизуется без включения сольватных молекул (рис.2.37). Атом азота N4 - пирамидальный, в то время как атомы N3 и N6 являются плоскими. Семикарбазидный остов по связям C-N представлен *транс-транс-транс*-изомером аналогично соединениям **15.1a-в**.

На основе рассмотренных данных РСА для тиосемикарбазидов **2** и семикарбазидов **15** можно заключить, что предпочтительным изомером для тисемикарбазидов является *транс-цис-транс* (свернутая конформация) по связям C-N ациклического остова, в то время как для семикарбазидов предпочтительным является *транс-транс-транс*-изомер (линейная конформация).

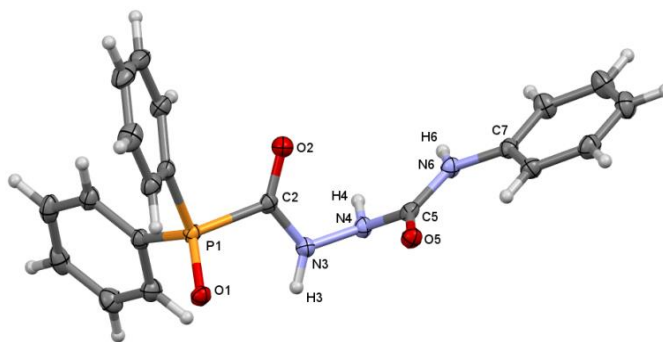


Рисунок 2.37 – Геометрия молекулы **15.26** в кристалле с нумерацией атомов

Фосфорсодержащие триазолонны в литературе представлены единичными примерами [110]. В то время как, биологическая активность триазолоновых циклов хорошо известна [лит. обзор. Гл. 1, 1.2]. С целью синтеза ранее неизвестных фосфорсодержащих триазолонов нами была изучена циклизация фопинилированных ацил- и формилсемикарбазидов.

Одним из наиболее распространенных способов получения триазолонов, как и триазолтионов, является циклизация в водно-щелочной среде (тио)семикарбазидов. Согласно схеме 2.23 мы ожидали получить фосфорилированные триазолонны **17**, как результат циклизации семикарбазидов **15**.

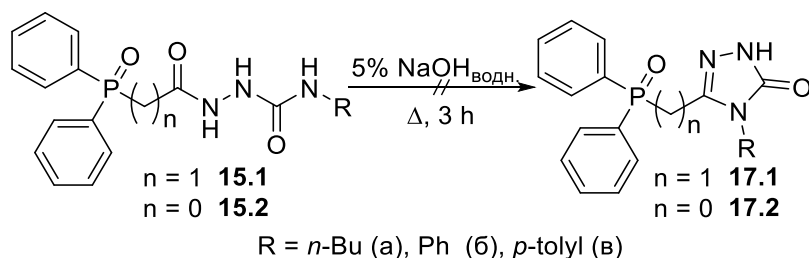


Схема 2.23

Однако, было обнаружено, что длительное кипячение ацилсемикарбазидов **15.1** в 5%-ном водном растворе щелочи не приводит к желаемым триазолонам. Из реакционной смеси были выделены исходные ацилсемикарбазиды **15.1** в неизменном виде.

В то время как, после кипячения в аналогичных условиях формилсемикарбазидов **15.2** был выделен продукт реакции — дифенилфосфиновая кислота **9**, физико-химические характеристики и

спектральные данные которого полностью соответствуют литературным (схема 2.24) [139-142].

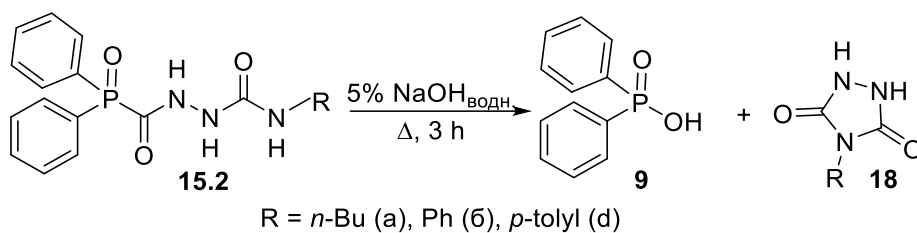


Схема 2.24

На основании полученных данных мы полагаем, что формилсемикарбазиды **15.2** ведут себя в щелочной среде аналогично формилтиосемикарбазидам **2.2**. А именно, подвергаются расщеплению по Р-С связи с образованием дифенилфосфиновой кислоты **9** и 1,2,4-триаколидиндионов **18**.

Таким образом, были получены ранее неизвестные фосфорилированные ацил- и формилсемикарбазиды **15.1** и **15.2**. Найдено, что при повышении температуры реакции в фосфорилированных семикарбазидах в одной из амидных групп (второй от атома фосфора) наблюдается N-H кислотность, что приводит к образованию фосфорсодержащих бисмочевин **16.1** и **16.2б**. Установлено, что процесс образования бисмочевин имеет последовательный характер и зависит от температурного режима. Показано, что фосфорилированные ацилсемикарбазиды в водно-щелочной среде не вступают в реакцию гетероциклизации, а формилсемикарбазиды расщепляются по связи Р-С. Предпочтительным изомером для фосфорилированных семикарбазидов является *транс-транс-транс*-изомер, в отличие от фосфорилированных тиосемикарбазидов для которых характерен *транс-цис-транс*-изомер по связям С-N ациклического остова. Установлено, что ацилсемикарбазид, содержащий бутильный заместитель при терминальном атоме азота кристаллизуется в различных полиморфных формах.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker-AVANCE-600 с рабочей частотой 600.13 МГц с использованием Me_4Si в качестве внешнего стандарта, химические сдвиги приведены в δ -шкале. Спектры ЯМР ^{31}P записаны на том же приборе с рабочей частотой 240 МГц с использованием 85-% H_3PO_4 в качестве внешнего стандарта. Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометре Bruker-AVANCE-400 с рабочей частотой 126 МГц с использованием Me_4Si в качестве внешнего стандарта. В качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы $\text{DMSO}-d_6$. Температуры плавления измерены на приборе Electrothermal IA9200. Все используемые растворители подготавливались согласно известным методикам [186]. ИК-спектры были записаны на ИК-Фурье спектрометре PerkinElmer Spectrum 65 в области волновых чисел 4500-400 cm^{-1} . Элементный анализ произведён на приборе PerkinElmer CHN-analyzer. Рентгеноструктурный анализ монокристаллов выполнен на дифрактометре Bruker Smart Apex II CCD ($\text{MoK}\alpha$, графитовый монохроматор, λ 0.71073 Å, $\omega/2\theta$ -сканирование, область измерений: $-11 \leq h \leq 12$, $-15 \leq k \leq 16$, $-18 \leq l \leq 18$, $1.88^\circ \leq \theta \leq 31.08^\circ$). Параметры ячейки и интенсивности 15562 отражений, 6594 независимых (R_{int} 0.0332), 4908 из которых с $I \geq 2\sigma$, измерены при температуре 23°C. Рентгеноструктурные эксперименты (прил. А) для соединений **2.1г**, **2.1д-I**, **2.1д-II**, **2.1д-III**, **2.1е**, **2.2а**, **2.2б**, **2.2д**, **2.2е**, **3.1г**, **3.1д**, **11**, **12.1г**, **12.1д**, **12.1е**, **12.1в**, **12.1в-II**, **12.2в**, **12.2г**, **12.2е**, **13г**, **13д**, **14в**, **14е**, **15.1а-в**, **16.1а**, **16.1в**, **15.2б** выполнены на четырех круглом дифрактометре «Rigaku Synergy S» (графитовый монохроматор, $\lambda\text{CuK}\alpha = 1.54184$ Å) оснащенном детектором HyPix6000HE при температуре 100 К. Сбор, обработка данных, определение параметров элементарной ячейки и учет поглощения выполнены с помощью программы CrysAlisPro [187]. Эксперимент для соединений **2.2г**, **15.1а-II**, **16.1б** выполнены на автоматическом трёх круглом дифрактометре «Bruker Quest D8»

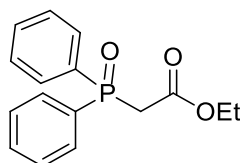
(графитовый монохроматор, $\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$) при температуре 100 К. Сбор, обработка данных и определение параметров элементарной ячейки выполнены в программе SAINT [188]. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов $|F|$ [188] вначале в изотропном, затем в анизотропном приближении (для всех неводородных атомов) с использованием SHELXL-2018 [189] в программе OLEX2 [190]. Координаты атомов водорода всех амидных групп и гидроксильных групп всех соединений были определены из разностных рядов электронной плотности и уточнены изотропно, координаты остальных атомов водорода определены на основании стереохимических критериев и уточнены по соответствующим моделям жесткого тела. Рисунки выполнены в программе Mercury [191].

Синтез эфиров дифенилфосфинилкарбоновых кислот **6**.

Общая методика

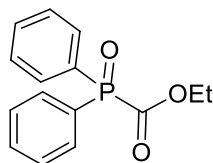
К раствору 100 ммоль (20.22 г) дифенилфосфин оксида **8** в 25 мл хлористого метилена приливали 0.11 ммоль (14.22 г) диизопропилэтиламина, затем при $-2 \div -10^\circ\text{C}$ прикапывали 110 ммоль (11.95 г) триметилхлорсилана. Реакционную массу выдерживали 30 минут при комнатной температуре, после чего приливали 120 ммоль этилбромацетата (20.04 г) **6.1** или этилхлорформиата (13.02 г) **6.2**. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. К реакционной массе добавляли воду (30 мл), органический слой отделяли, промывали водой (2×10 мл), сушили над сульфатом магния. Органический слой концентрировали, выпавший осадок отфильтровывали и сушили в вакууме водоструйного насоса (0.06 мм.рт.ст.) до постоянного веса. Перекристаллизовывали из водного этанола.

Этил-2-(дифенилфосфинил)этанوات (**6.1**)



Выход 93%, т. пл. 109-110°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.94 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 3.75 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 14.1 Гц), 3.92 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.47-7.62 м (6H, CH_{PAr}), 7.76-7.85 м (4H, CH_{PAr}). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 26.1. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1191 (P=O), 1728 (C=O). Найдено, %: C, 66.67; H, 5.93; P, 10.75. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: C, 66.66; H, 5.94; P, 10.74.

Этил(дифенилфосфинил)метаноат (6.2)



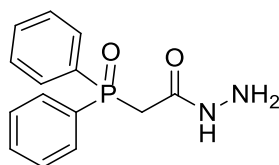
Выход 96%, т. пл. 56-57°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.23 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 4.34 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.57-7.61 м (4H, CH_{PAr}), 7.66-7.69 м (2H, CH_{PAr}), 7.77-7.82 м (4H, CH_{PAr}). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 15.2. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1186 (P=O), 1710 (C=O), 2980, 3056. Найдено, %: C, 64.98; H, 5.40; P, 11.20. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: C, 65.69; H, 5.51; P, 11.29.

Синтез гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот.

Общая методика

К раствору 1 ммоль этил-2-(дифенилфосфинил)этаноксид(метаноат) **6.1** или **6.2** в 15 мл этанола добавляли 5 ммоль (0.25 г) 60%-го гидразингидрата. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 4 ч. Осадок отфильтровывали, промывали холодным эфиром (2×10 мл) и сушили в вакууме водоструйного насоса (0.06 мм.рт.ст.) при температуре 40°C до постоянного веса. Перекристаллизовывали из водного этанола.[131].

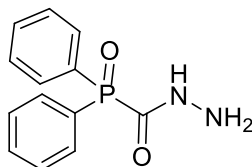
2-(Дифенилфосфинил)этангидразид (1.1)



Выход 83%, т. пл. 159-160°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.40 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 14.0 Гц), 4.18 с (2H, NH_2), 7.49-7.56 м (6H, CH_{PAr}), 7.79-7.82 м

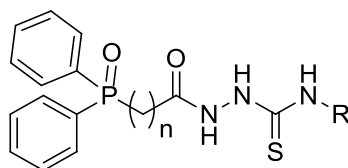
(4H, CH_{PAr}), 9.1 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{P} , м.д.: 26.7. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1179 (P=O), 1664 (C=O), 3245, 3437 (NH). Найдено, %: C, 61.33; H, 5.52; N, 10.20; P, 11.28; $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, %: C, 61.31; H, 5.51; N, 10.21; P, 11.29.

(Дифенилфосфинил)метангидразид (1.2)



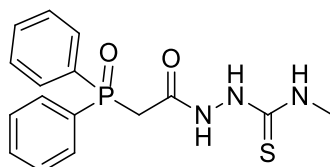
Выход 67%, т. пл. 175-176°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 4.79 с (2H, NH_2), 7.55-7.58 м (4H, CH_{PAr}), 7.63-7.65 м (2H, CH_{PAr}), 7.79-7.83 м (4H, CH_{PAr}), 10.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{P} , м.д.: 13.3. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1172 (P=O), 1641 (C=O), 3435 (NH). Найдено, %: C, 60.20; H, 5.34; N, 10.65; P, 11.76. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, %: C, 60.00; H, 5.04; N, 10.76; P, 11.90.

Синтез фосфорилированных тиосемикарбазидов (2). Общая методика



К раствору 1 ммоль соответствующего гидразида **1** в 20 мл этилового спирта добавляли 1 ммоль соответствующего изотиоцианата, кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом (2×10 мл) и сушили в вакууме водоструйного насоса (0.06 мм.рт.ст.) при температуре 40°C до постоянного веса. Перекристаллизовывали из водного этанола [101, 135].

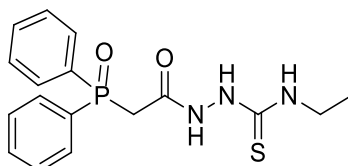
N^2 -(метиламинотиокарбонил)дифенилфосфинилэтангидразид (2.1г)



Выход 82%, т. пл. 215-216°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 2.94 д (3H, NCH_3 , $^3J_{\text{NH}}$ 4.3 Гц), 3.62 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 13.3 Гц), 7.53-7.63 м (6H,

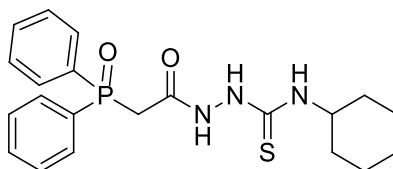
CH_{PAr}), 7.79-7.84 м (4H, CH_{PAr}), 8.59 с (1H, NH), 9.40 с (1H, NH), 10.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{P} , м.д.: 29.7. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1183 (P=O), 1243 (C=S), 1666 (C=O), 3384, 3240 (NH). Найдено, %: C, 55.21; H, 5.32; N, 11.98; P, 8.83; S, 8.98. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{PS}$. Вычислено, %: C, 55.32; H, 5.22; N, 12.10; P, 8.92; S, 9.23.

N^2 -(этиламинотиокарбонил)дифенилфосфинилэтангидразид (2.1д)

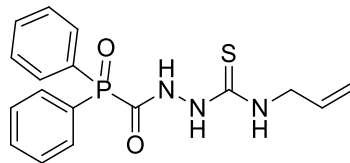


Выход 70%, т. пл. 247-248°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.16 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 3.51 м (2H, NCH_2), 3.61 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 13.3 Гц), 7.55-7.57 м (4H, CH_{PAr}), 7.60-7.62 м (2H, CH_{PAr}), 7.81-7.84 м (4H, CH_{PAr}), 8.54 с (1H, NH), 9.35 с (1H, NH), 10.12 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{P} , м.д.: 29.5. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1154 (P=O), 1244 (C=S), 1682 (C=O), 3435, 3233 (NH). Найдено, %: C, 56.79; H, 5.35; N, 11.70; P, 8.43; S, 8.58. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{PS}$. Вычислено, %: C, 56.50; H, 5.58; N, 11.63; P, 8.57; S, 8.87.

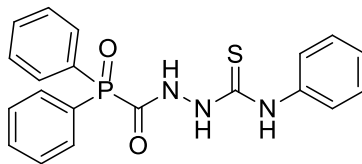
N^2 -(циклогексиламинотиокарбонил)дифенилфосфинилэтангидразид (2.1е)



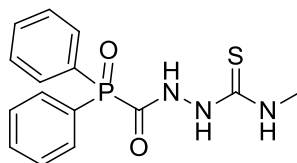
Выход 75%, т. пл. 194-196°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 1.14-1.37 м (5H, *c*-hexyl), 1.60-1.83 м (5H, *c*-hexyl), 3.59 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц), 7.54-7.57 м (4H, CH_{PAr}), 7.59-7.62 м (2H, CH_{PAr}), 7.82-7.85 м (4H, CH_{PAr}), 8.19 с (1H, NH), 9.33 с (1H, NH), 10.14 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{P} , м.д.: 29.4. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1162 (P=O), 1245 (C=S), 1685 (C=O), 3443, 3240 (NH). Найдено, %: C, 60.69; H, 6.22; N, 10.08; P, 7.54; S, 7.63. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{PS}$. Вычислено, %: C, 60.71; H, 6.31; N, 10.11; P, 7.45; S, 7.72.

***N*²-(аллиламинотиокарбонил)дифенилфосфинилметангидразид (2.2б)**

Выход 79%, т. пл. 175-176°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 4.06 уш.с (2H, NCH₂), 5.02 дд (1H, CH₂, ³J_{HH} 10.4 Гц), 5.10 дд (1H, CH₂, ³J_{HH} 17.3 Гц), 5.78 м (1H, CH), 7.54 м (4H, CH_{PAr}), 7.59-7.66 м (2H, CH_{PAr}), 7.75-7.83 м (2H, CH_{PAr}), 8.17 с (1H, NH), 9.45 с (1H, NH), 10.96 с (1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆), δ_P, м.д.: 14.9. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1167 (P=O), 1655 (C=O), 1202 (C=S), 3216, 3466 (NH). Найдено, %: C, 56.80; H, 5.02; N, 11.58; P, 8.60; S, 8.88. C₁₇H₁₈N₃O₂PS. Вычислено, %: C, 56.81; H, 5.05; N, 11.69; P, 8.62; S, 8.92.

***N*²-(фениламинотиокарбонил)дифенилфосфинилметангидразид (2.2в)**

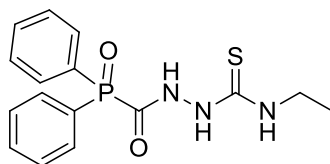
Выход 73%, т. пл. 188-189°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.15 т (1H, CH_{NAr}, ³J_{HH} 7.1 Гц), 7.33 т (2H, CH_{NAr}, ³J_{HH} 7.7 Гц), 7.43 д (2H, CH_{NAr}, ³J_{HH} 7.6 Гц), 7.57-7.60 м (4H, CH_{PAr}), 7.67 т (2H, CH_{PAr}, ³J_{HH} 6.9 Гц), 7.83-7.86 м (4H, CH_{PAr}), 9.83 с (1H, NH), 9.90 с (1H, NH), 11.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆), δ_P, м.д.: 15.1. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1153 (P=O), 1677 (C=O), 1275 (C=S), 3175, 3435 (NH). Найдено, %: C, 61.00; H, 4.35; N, 10.53; P, 7.56; S, 8.01. C₂₀H₁₈N₃O₂PS. Вычислено, %: C, 60.75; H, 4.59; N, 10.63; P, 7.83; S, 8.11.

***N*²-(метиламинотиокарбонил)дифенилфосфинилметангидразид (2.2г)**

Выход 88%, т. пл. 196-197°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.85 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 4.1 Гц), 7.54-7.59м (4H, CH_{PAr}), 7.63-7.67м (2H, CH_{PAr}), 7.78-

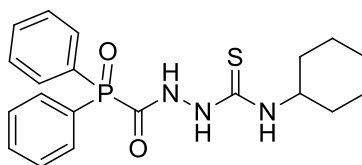
7.86м (4H, CH_{PAr}), 8.05 с (1H, NH), 9.43 с (1H, NH), 10.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆), δ_P, м.д.: 14.8. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1175 (P=O); 1213 (C=S); 1655 (C=O); 3429, 3505 (N–H). Найдено, %: C, 53.95; H, 4.73; N, 12.53; P, 9.19; S, 9.50. C₁₅H₁₆N₃O₂PS. Вычислено, %: C, 54.05; H, 4.84; N, 12.61; P, 9.29; S, 9.62.

N²-(метиламиноотиокарбонил)дифенилфосфинилметангидразид (2.2д)

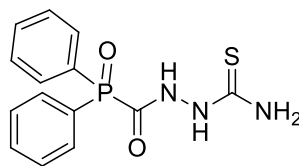


Выход 71%, т. пл. 177-178°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.05 т (3H, CH₃, ³J_{NH} 7.1 Гц), 3.43 уш.с (2H, CH₂), 7.53-7.56м (4H, CH_{PAr}), 7.62-7.65м (2H, CH_{PAr}), 7.78-7.81м (4H, CH_{PAr}), 8.01 с (1H, NH), 9.40 с (1H, NH), 10.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆), δ_P, м.д.: 15.1. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1170 (P=O), 1655 (C=O), 1209 (C=S), 3169, 3435 (NH). Найдено, %: C, 55.29; H, 5.18; N, 12.08; P, 8.85; S, 9.20. C₁₆H₁₈N₃O₂PS. Вычислено, %: C, 55.32; H, 5.22; N, 12.10; P, 8.92; S, 9.23.

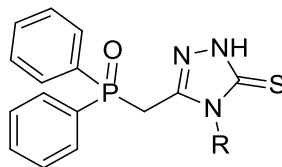
N²-(циклогексиламиноотиокарбонил)дифенилфосфинилметангидразид (2.2e)



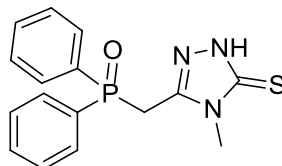
Выход 81%, т. пл. 196-197°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.01-1.36 м (5H, *c*-hexyl), 1.43-1.84 м (5H, *c*-hexyl), 4.00 уш.с (1H, NCH), 7.56 тд (4H, CH_{PAr}, ³J_{NH} 7.7 Гц, ⁴J_{NH} 2.9 Гц), 7.63-7.73 м (2H, CH_{PAr}), 7.78-7.82 м (4H, CH_{PAr}), 9.39 с (1H, NH), 10.90 с (1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆), δ_P, м.д.: 15.3. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1161 (P=O), 1676 (C=O), 1205 (C=S), 1537, 3148, 3436 (NH). Найдено, %: C, 59.80; H, 6.01; N, 10.46; P, 7.69; S, 7.87. C₂₁H₂₆N₃O₂PS. Вычислено, %: C, 59.83; H, 6.03; N, 10.47; P, 7.72; S, 7.99.

***N*²-(аминотиокарбонил)дифенилфосфинилметангидразид (2.2a)**

К раствору 1.00 г (3.88 ммоль) (дифенилфосфинил)метангидразида **1.2** в 10 мл 5%-ного раствора HCl добавляли 0.75 г (7.69 ммоль) тиоцианата калия. Реакционную массу кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл), холодным этанолом (2×3 мл) и сушили в вакууме водоструйного насоса (0.06 мм.рт.ст.) при температуре 40°C до постоянного веса. Выход 74%, т. пл. 193-194°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.54-7.59м (4H, CH_{Ph}), 7.64-7.67м (2H, CH_{Ph}), 7.79-7.84м (4H, CH_{Ph}), 9.43 с (1H, NH), 11.01 с (1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆), δ_p, м.д.: 14.6. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1160 (P=O), 1691 (C=O), 1212 (C=S) 3326, 3378 (NH). Найдено, %: C, 52.56; H, 4.37; N, 12.96; P, 9.67; S, 9.94. C₁₄H₁₄N₃O₂PS. Вычислено, %: C, 52.66; H, 4.42; N, 13.16; P, 9.70; S, 10.04.

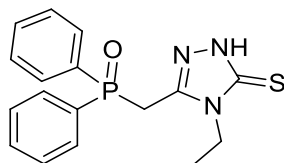
Синтез 5-(дифенилфосфинилметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3(2*H*)-тионов**(3). Общая методика**

Раствор 5 ммоль соответствующего тиосемикарбазида в 10 мл 5%-ного раствора NaOH кипятили течение 3 ч, затем реакционную массу охлаждали и подкисляли соляной кислотой до pH 1. Осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной среды, затем этанолом (2×10 мл) и сушили в вакууме водоструйного насоса (0.06 мм.рт.ст.) при температуре 40°C до постоянного веса [101].

5-(Дифенилфосфинилметил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3(2*H*)-тион (3.1г)

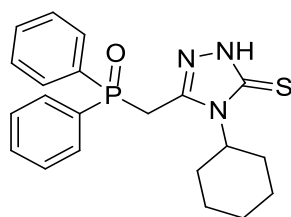
Выход 88%, т. пл. 310-311°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.51 с (3H, CH_3), 4.24 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 13.0 Гц), 7.50-7.63м (6H, CH_{PAr}), 7.80-7.89м (4H, CH_{PAr}), 13.45 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 27.2. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1180 ($\text{P}=\text{O}$), 1287 ($\text{C}=\text{S}$), 1566 ($\text{C}=\text{N}$), 3476 (NH). Найдено, %: C, 58.23; H, 5.02; N, 12.51; P, 9.63; S, 9.35. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OPS}$. Вычислено, %: C 58.35; H, 4.90; N, 12.76; P, 9.40; S, 9.74.

5-(Дифенилфосфинилметил)-4-этил-4H-1,2,4-триазол-3(2H)-тион (3.1д)



Выход 63%, т. пл. 295-296°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.24 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 4.11 к (2H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 4.24 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 13.0 Гц), 7.53-7.59 м (6H, CH_{PAr}), 7.85-7.88 м (4H, CH_{PAr}), 13.45 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 26.8. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1164 ($\text{P}=\text{O}$), 1284 ($\text{C}=\text{S}$), 1554 ($\text{C}=\text{N}$), 3435 (NH). Найдено, %: C, 59.51; H, 5.19; N, 12.35; P, 9.08; S, 9.25. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OPS}$. Вычислено, %: C, 59.46; H, 5.28; N, 12.24; P, 9.02; S, 9.34.

5-(Дифенилфосфинилметил)-4-циклогексил-4H-1,2,4-триазол-3(2H)-тион (3.1e)

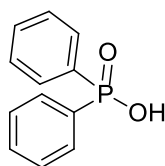


Выход 63%, т. пл. 320-321°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.15-1.30 м (5H, c -hexyl), 1.60-1.74 м (5H, c -hexyl), 4.26-4.29 м (3H, PCH_2 , NCH), 7.53-7.58м (6H, CH_{PAr}), 7.84-7.87м (4H, CH_{PAr}), 13.34 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 25.8. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1121 ($\text{P}=\text{O}$), 1285 ($\text{C}=\text{S}$), 1631 ($\text{C}=\text{N}$), 3231 (NH). Найдено, %: C, 63.35; H, 6.07; N, 10.35; P, 7.76; S, 7.98. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OPS}$. Вычислено, %: C, 63.46; H, 6.09; N, 10.57; P, 7.79; S, 8.07.

Кипячение фосфорилированных формилтиосемикарбазидов 2.2 в водно-щелочной среде

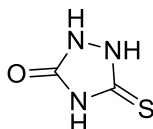
Раствор 1 ммоль соответствующего тиосемикарбазида 2.2 в 5 мл 5%-ного раствора NaOH кипятили в течение 4 ч, затем охлаждали и подкисляли соляной кислотой до pH=1. Осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной среды, затем этанолом (2×5 мл) и сушили в вакууме водоструйного насоса (0.06 мм.рт.ст.) при температуре 40°C до постоянного веса.

Дифенилфосфиновая кислота (9)



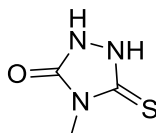
Выход 65%, т. пл. 194-195°C (лит. 194-194.5°C [139, 140]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.50-7.76 м (10H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 23.49 м.д. (лит. δ_{P} 22.74 м. д. [141], δ_{P} 25.8 м. д. [142]). Найдено, %: С, 66.03; Н, 5.09; Р, 14.17. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, %: С, 66.06; Н, 5.08; Р, 14.20.

5-Оксо-1,2,4-триаколидин-3-тион (10а)



Выход 32%, т. пл. 201-203°C (лит. 203-205°C [145]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12.53 уш.с (3H, NH). Найдено, %: С, 20.47; Н, 2.48; N, 35.76; S, 27.39. $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С, 20.51; Н, 2.58; N, 35.87; S, 27.38.

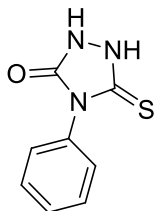
5-Оксо-4-метил-1,2,4-триаколидин-3-тион (10г)



Выход 34%, т. пл. 209-211°C (лит. 209-211°C [148], 217°C [146]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.13 с (3H, CH_3), 12.45 с (2H, NH).

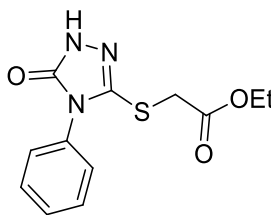
Найдено, %: С, 27.45; Н, 3.79; N, 32.02; S, 24.38. $C_3H_5N_3OS$. Вычислено, %: С, 27.47; Н, 3.84; N, 32.04; S, 24.45.

5-Оксо-4-фенил-1,2,4-триазолидин-3-тион (10в)



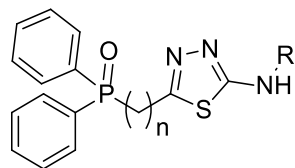
Выход 37%, т. пл. 195-197°C (лит. 190-192°C [143], лит. 197°C [144]). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.18 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{NH}$ 7.1 Гц), 7.48 дд (3H, CH_{Ar} , $^3J_{NH}$ 7.1 Гц), 12.53 с (2H, NH) (лит. 7.35-7.51 м (5H, CH_{PAr}), 12.66 с (2H, NH)). Найдено, %: С, 49.63; Н, 3.58; N, 21.68; S, 16.50. $C_8H_7N_3OS$. Вычислено, %: С, 49.73; Н, 3.65; N, 21.75; S, 16.59.

Синтез этил[(4-фенил-4H-1,2,4-триазол-5(1H)он-3-ил)тио]этаната (11)



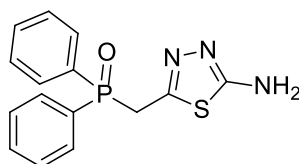
К раствору 1.00 г (2.65 ммоль) 3-меркапто-4-фенил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она в 30 мл ацетона добавляли 0.20 г (1.45 ммоль) карбоната калия и 0.5 г (2.91 ммоль) этилбромацетата. Смесь кипятили в течение 9 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой (2×10 мл) и сушили в вакууме водоструйного насоса (0.06 мм.рт.ст.) при температуре 40°C до постоянного веса. Выход 42%, т. пл. 160-161°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.16 т (3H, CH_3 , $^3J_{NH}$ 7.1 Гц), 3.87 с (2H, SCH_2), 4.08 к (2H, OCH_2 , $^3J_{NH}$ 7.1 Гц), 7.37-7.54 м (5H, CH_{PAr}), 12.05 с (1H, NH). ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1705, 1754 (C=O), 3158, 3422 (NH). Найдено, %: С 51.53; Н 4.60; N 14.94; S 11.30. $C_{12}H_{13}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 51.60; Н 4.69; N 15.04; S 11.48.

Синтез ((5-(R-амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)(метил))дифенилфосфиноксидов (12). Общая методика



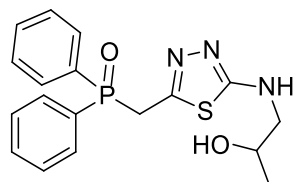
Раствор 1 ммоль соответствующего тиосемикарбазида **2** в 1-2 мл серной кислоты перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу выливали в ледяную воду и раствором гидрокарбоната натрия доводили до pH=7-8. Осадок отфильтровывали и промывали водой (2×10 мл), сушили в вакууме водоструйного насоса (0.06 мм.рт.ст.) при температуре 40°C до постоянного веса.

((5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)дифенилфосфиноксид (12.1a)



Выход 67%, т. пл. 190-191°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.22 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 13.1 Гц), 6.99 д (2H, NH_2), 7.46-7.59 м (6H, CH_{PAr}), 7.77-7.87 м (4H, CH_{PAr}). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 26.4. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1195 ($\text{P}=\text{O}$), 1437 ($\text{C}-\text{S}$), 1624 ($\text{C}=\text{N}$), 3148, 3393 (NH). Найдено, %: C, 57.10; H, 4.39; N, 13.28; P, 9.78; S, 10.11. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OPS}$. Вычислено, %: C, 57.13; H, 4.48; N, 13.33; P, 9.82; S, 10.17.

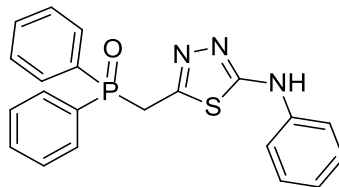
((5-((2-Гидроксипропил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)дифенилфосфиноксид (12.1b)



Выход 44%, т. пл. 172-174°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.11 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц), 3.18-3.31 м (2H, CH_2), 4.24 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц), 4.27-4.36 м (1H, CH), 7.09 с (1H, NH), 7.45-7.63 м (6H, CH_{PAr}), 7.80-7.84 м (4H, CH_{PAr}). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 26.3. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1181 ($\text{P}=\text{O}$), 1437 ($\text{C}-\text{S}$), 1551 ($\text{C}=\text{N}$), 3233, 3418 (NH). Найдено, %: C,

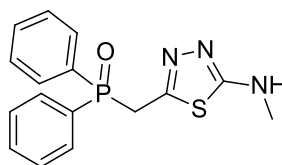
60.75; H, 5.08; N, 11.78; P, 8.68; S, 8.98. $C_{18}H_{18}N_3OPS$. Вычислено, %: C, 60.83; H, 5.11; N, 11.82; P, 8.72; S, 9.02.

**((5-(Фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)дифенилфосфиноксид
(12.1в)**



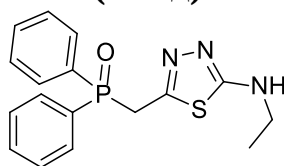
Выход 70%, т. пл. 253-254°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.36 д (2H, $POCH_2$, $^2J_{PH}$ 12.6 Гц), 6.91-6.99 м (1H, CH_{NAr}), 7.28 т (2H, CH_{NAr} , $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 7.48-7.58 м (8H, CH_{NAr} , CH_{PAr}), 7.82-7.88 м (4H, CH_{PAr}), 10.17 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_P , м.д.: 26.3. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1195 (P=O), 1436, 1523 (C-S), 1700 (C=N), 3274, 3434 (NH). Найдено, %: C, 64.39; H, 4.63; N, 10.71; P, 7.90; S, 8.17. $C_{21}H_{18}N_3OPS$. Вычислено, %: C, 64.44; H, 4.64; N, 10.74; P, 7.91; S, 8.19.

**((5-(Метиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)дифенилфосфиноксид
(12.1г)**



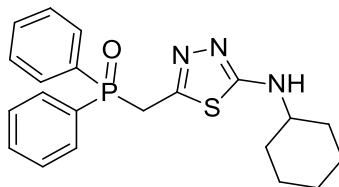
Выход 87%, т. пл. 233-234°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.77 д (3H, NCH_3 , $^3J_{HH}$ 4.5 Гц), 4.22 д (2H, $POCH_2$, $^2J_{PH}$ 13.2 Гц), 7.40 к (1H, NH, $^3J_{HH}$ 4.1 Гц), 7.50 тд (4H, CH_{PAr} , $^3J_{HH}$ 7.4, $^4J_{HH}$ 2.8 Гц), 7.56 т (2H, CH_{PAr} , $^3J_{HH}$ 6.8 Гц), 7.77-7.85 м (4H, CH_{PAr}). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_P , м.д.: 26.1. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1187 (P=O), 1436, 1523 (C-S), 1548 (C=N), 3429 (NH). Найдено, %: C, 58.34; H, 4.89; N, 12.76; P, 9.41; S, 9.72. $C_{16}H_{16}N_3OPS$. Вычислено, %: C, 58.35; H, 4.90; N, 12.76; P, 9.40; S, 9.74.

((5-(Этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)дифенилфосфиноксид (12.1д)

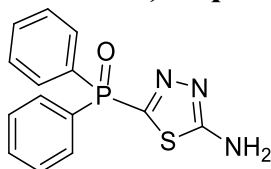


Выход 44%, т. пл. 224-225°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.09 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 3.13-3.21 м (2H, CH_2), 4.22 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 13.1 Гц), 7.44 т (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц), 7.50 тд (4H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1, $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц), 7.56 т (2H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц), 7.77-7.87 м (4H, CH_{PAr}). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 26.0. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.2 (CH_3), 31.9 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 67.1 Гц), 40.0 (NCH_2), 128.6 д (4C, C_{PAr} , $^2J_{\text{PC}}$ 11.7 Гц), 130.7 д (4C, C_{PAr} , $^3J_{\text{PC}}$ 9.5 Гц), 131.9 д (2C, C_{PAr} , $^4J_{\text{PC}}$ 2.0 Гц), 132.9 д (2C, C_{PAr} , $^1J_{\text{PC}}$ 99.3 Гц), 147.6 д ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$, $^2J_{\text{PC}}$ 8.8 Гц), 169.0 ($\text{N}=\text{C}(\text{NH})$). ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1180 ($\text{P}=\text{O}$), 1438, 1515 (C-S), 1552 (C=N), 3266 (NH). Найдено, %: C, 59.39; H, 5.25; N, 12.23; P, 9.03; S, 9.23. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OPS}$. Вычислено, %: C, 59.46; H, 5.28; N, 12.24; P, 9.02; S, 9.34.

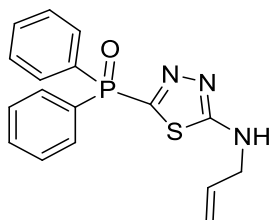
((5-(Циклогексиламино))-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)дифенилфосфиноксид (12.1е)



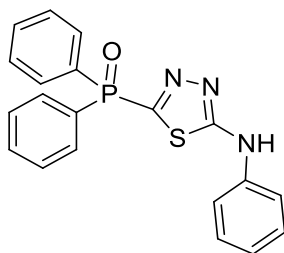
Выход 98%, т. пл. 220-221°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.06-1.32 м (5H, *c*-hexyl), 1.51-1.87 м (5H, *c*-hexyl), 3.35-3.45 м (1H, NCH), 4.21 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 13.1 Гц), 7.41 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц), 7.50 тд (4H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.4, $^4J_{\text{HH}}$ 2.7 Гц), 7.55 дд (2H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}}$ 10.5, $^4J_{\text{HH}}$ 4.2 Гц), 7.75-7.89 м (4H, CH_{PAr}). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 26.1. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1179 ($\text{P}=\text{O}$), 1437 (C-S), 1508 (C=N), 3246, 3357 (NH). Найдено, %: C, 63.58; H, 6.01; N, 10.49; P, 7.75; S, 7.92. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OPS}$. Вычислено, %: C, 63.46; H, 6.09; N, 10.57; P, 7.79; S, 8.07.

(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)дифенилфосфиноксид(12.2а)

Выход 64%, т. пл. 202-203°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.55-7.58м (4H, CH_{PAr}), 7.64 тд (2H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}}7.4$, $^4J_{\text{HH}}1.3\text{Гц}$), 7.71-7.76 м (4H, CH_{PAr}), 7.88 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 16.0. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1194 (P=O), 1437 (C-S), 1631 (C=N), 3283, 3426 (NH). Найдено, %: C, 55.78; H, 3.99; N, 13.94; P, 10.30; S, 10.51. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OPS}$. Вычислено, %: C, 55.81; H, 4.01; N, 13.95; P, 10.28; S, 10.64.

(5-(Аллиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)дифенилфосфиноксид (12.2б)

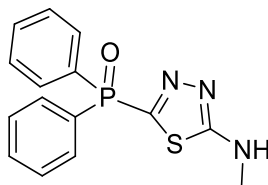
Выход 19%, т. пл. 159-160°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.94 д (2H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}} 5.3\text{ Гц}$), 5.13 дд (1H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} 10.3\text{ Гц}$), 5.24 дд (1H, CH , $^3J_{\text{HH}} 17.2\text{ Гц}$), 5.84-5.88 м (1H, CH_2), 7.56 тд (4H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}} 7.5$, $^4J_{\text{HH}} 3.2\text{ Гц}$), 7.64 дд (2H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}} 10.5$, $^4J_{\text{HH}} 4.5\text{ Гц}$), 7.72-7.77 м (4H, CH_{PAr}), 8.58 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 16.1. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1188 (P=O), 1437 (C-S), 1551 (C=N), 3216, 3434 (NH). Найдено, %: C, 59.78; H, 4.71; N, 12.28; P, 9.01; S, 9.18. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OPS}$. Вычислено, %: C, 59.81; H, 4.72; N, 12.31; P, 9.07; S, 9.39.

5-(Фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)дифенилфосфиноксид (12.2в)

Выход 50%, т. пл. 169-170°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.06 т (1H, CH_{NAr} , $^3J_{\text{HH}} 7.4\text{ Гц}$), 7.31-7.41 м (2H, CH_{NAr}), 7.56-7.72 м (8H, CH_{NAr} ,

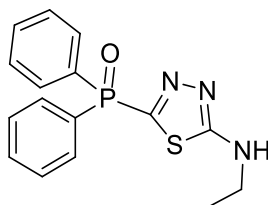
CH_{PAr}), 7.75-7.87 м (4H, CH_{PAr}), 10.86 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{P} , м.д.: 16.6. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1199 (P=O), 1437 (C-S), 1604 (C=N), 3198, 3253 (NH). Найдено, %: C, 63.64; H, 4.23; N, 11.10; P, 8.19; S, 8.38. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OPS}$. Вычислено, %: C, 63.65; H, 4.27; N, 11.13; P, 8.21; S, 8.50.

(5-(Метиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)дифенилфосфиноксид (12.2г)



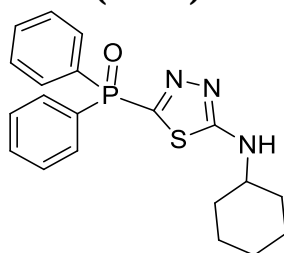
Выход 73%, т. пл. 206-207°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 2.90 уш.с (3H, CH_3), 7.52-7.60 м (4H, CH_{PAr}), 7.64 тд (2H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}} 7.4$, $^4J_{\text{HH}} 1.3$ Гц), 7.69-7.80 м (4H, CH_{PAr}), 8.35 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{P} , м.д.: 16.1. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1181 (P=O), 1437 (C-S), 1566 (C=N), 3185, 3431 (NH). Найдено, %: C, 57.10; H, 4.47; N, 13.34; P, 9.80; S, 10.16. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OPS}$. Вычислено, %: C, 57.13; H, 4.48; N, 13.33; P, 9.82; S, 10.17.

(5-(Этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)дифенилфосфиноксид (12.2д)



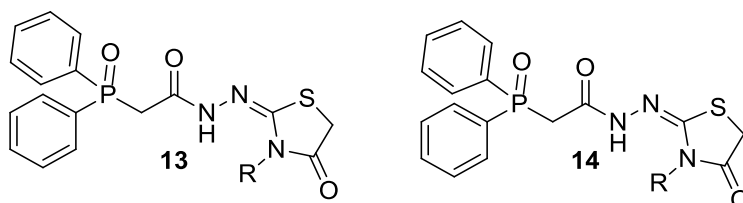
Выход 50%, т. пл. 187-188°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.15 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} 7.2$ Гц), 3.26-3.34 м (2H, CH_2), 7.56 тд (4H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}} 7.6$, $^4J_{\text{HH}} 2.9$ Гц), 7.64 т (2H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}} 7.0$ Гц), 7.73-7.76 м (4H, CH_{PAr}), 8.39 т (1H, NH, $^3J_{\text{HH}} 7.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{P} , м.д.: 16.1. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 13.9 (CH_3), 40.3 (NCH_2), 128.8 д (4C, C_{PAr} , $^2J_{\text{PC}} 12.5$ Гц), 131.1 д (4C, C_{PAr} , $^3J_{\text{PC}} 10.2$ Гц), 131.5 д (2C, C_{PAr} , $^1J_{\text{PC}} 93.6$ Гц), 132.60 (2C, C_{PAr}), 152.0 д ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$, $^2J_{\text{PC}} 126.8$ Гц), 172.0 ($\text{N}=\text{C}(\text{NH})$). ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1192 (P=O), 1437 (C-S), 1546 (C=N), 3224, 3434 (NH). Найдено, %: C, 58.30; H, 4.89; N, 12.73; P, 9.34; S, 9.62. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OPS}$. Вычислено, %: C, 58.35; H, 4.90; N, 12.76; P, 9.40; S, 9.74.

**(5-(Циклогексиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)дифенилфосфиноксид
(12.2e)**



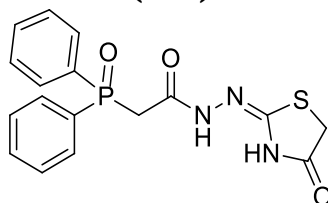
Выход 78%, т. пл. 180-181°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.08-1.33 м (5H, *c*-hexyl), 1.45-1.99 м (5H, *c*-hexyl), 3.50 уш.с (1H, NCH), 7.56 тд (4H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.7, $^4J_{\text{HH}}$ 3.1 Гц), 7.64 т (2H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 7.74 дд (4H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 8.36 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 15.9. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1189 (P=O), 1438 (C-S), 1553 (C=N), 3216, 3429 (NH). Найдено, %: C, 62.59; H, 5.75; N, 10.89; P, 8.01; S, 8.23. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OPS}$. Вычислено, %: C, 62.65; H, 5.78; N, 10.96; P, 8.08; S, 8.36.

Синтез фосфорилированных оксатиазолидинов (13/14). Общая методика



К раствору 1 ммоль ацетилтиосемикарбазида **2.1** в 10 мл толуола добавляли 4 ммоль (0.33 г) ацетата натрия и 1.1 ммоль (0.18 г) этилбромацетата, реакционную массу кипятили в течение 4 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой (2×10 мл), эфиром (2×10 мл) и сушили в вакууме водоструйного насоса (0.06 мм.рт.ст.) при температуре 40°C до постоянного веса. Перекристаллизовывали из водного этанола.

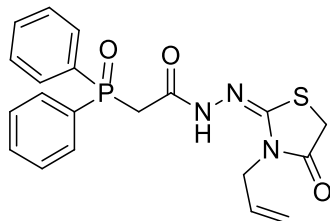
**N^2 -(4-оксо-1,3-тиазолидин-2-илиден)дифенилфосфинилэтангидразид
(13a)**



Выход 55%, т. пл. 248-249°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.66 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 14.0 Гц), 3.93 с (2H, SCH_2), 7.49-7.55 м (6H, CH_{PAr}), 7.75-

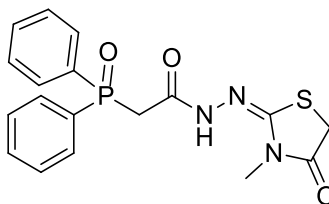
7.81 м (4H, CH_{PAr}), 10.10 с (1H, NH), 11.66 с (1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆), δ_P, м.д.: 26.3. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1168 (P=O), 1614 (C=N), 1673, 1719 (C=O), 3104, 3435 (NH). Найдено, %: C, 54.67; H, 4.29; N, 11.18; P, 8.28; S, 8.60. C₁₇H₁₆N₃O₃PS. Вычислено, %: C, 54.69; H, 4.32; N, 11.25; P, 8.30; S, 8.59.

***N*²-(3-аллил-4-оксо-1,3-тиазолидин-2-илиден)дифенилфосфинилэтангидразид (13б)**



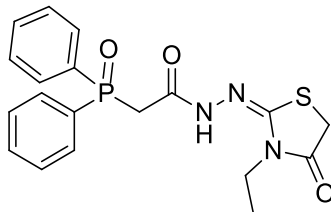
Выход 79%, т. пл. 162-163°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.68 д (2H, PCH₂, ²J_{PH} 14.0 Гц), 4.04 с (2H, SCH₂), 4.19 уш.с (2H, NCH₂), 5.11-5.13 м (2H, CH₂), 5.77-5.81 м (1H, CH), 7.52-7.56 м (6H, CH_{PAr}), 7.81-7.84 м (4H, CH_{PAr}). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆), δ_P, м.д.: 26.7. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1177 (P=O), 1603 (C=N), 1681, 1717 (C=O), 3161 (NH). Найдено, %: C, 58.09; H, 4.79; N, 10.14; P, 7.51; S, 7.69. C₂₀H₂₀N₃O₃PS. Вычислено, %: C, 58.10; H, 4.88; N, 10.16; P, 7.49; S, 7.76.

***N*²-(3-метил-4-оксо-1,3-тиазолидин-2-илиден)дифенилфосфинилэтангидразид (13г)**



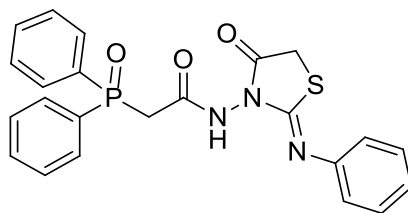
Выход 91%, т. пл. 226-227°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.01 с (3H, CH₃), 3.66 д (2H, PCH₂, ²J_{PH} 13.8 Гц), 3.96 с (2H, SCH₂), 7.49 м (6H, CH_{PAr}), 7.79-7.82 м (4H, CH_{PAr}). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆), δ_P, м.д.: 27.2. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1169 (P=O), 1584 (C=N), 1671, 1721 (C=O), 3139, 3430 (NH). Найдено, %: C, 55.79; H, 4.65; N, 10.87; P, 8.01; S, 8.24. C₁₈H₁₈N₃O₃PS. Вычислено, %: C, 55.81; H, 4.68; N, 10.85; P, 8.00; S, 8.28.

***N*²-(3-этил-4-оксо-1,3-тиазолидин-2-илиден)дифенилфосфинилэтангидразид (13д)**



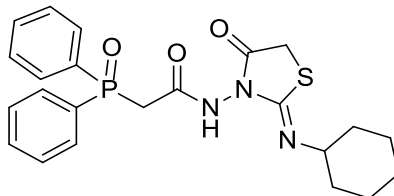
Выход 80%, т. пл. 202-203°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.09 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.0 Гц), 3.63 к (2H, NCH₂, ³J_{HH} 7.2 Гц), 3.70 д (2H, PCH₂, ²J_{PH} 14.0 Гц), 4.02 с (2H, SCH₂), 7.49-7.57 м (6H, CH_{PAr}), 7.82-7.85 м (4H, CH_{PAr}), 10.19 с (1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆), δ_P, м.д.: 27.9. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1174 (P=O), 1602 (C=N), 1684, 1721 (C=O), 3156 (NH). Найдено, %: С, 56.79; Н, 4.99; N, 10.48; P, 7.76; S, 7.89. C₁₉H₂₀N₃O₃P. Вычислено, %: С, 56.85; Н, 5.02; N, 10.47; P, 7.72; S, 7.99.

***N*-(4-оксо-2-(фенилимино)-1,3-тиазолидин-3-ил)дифенилфосфинилэтанамида (14в)**



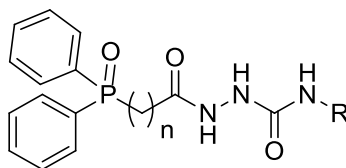
Выход 70%, т. пл. 243-244°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.77 дд (2H, PCH₂, ²J_{HH} 14.3, ²J_{PH} 8.6 Гц), 4.08 д (2H, SCH₂, ²J_{HH} 16.3 Гц), 7.90-6.81 м (2H, CH_{NAr}), 7.14 т (1H, CH_{NAr}, ³J_{HH} 7.4 Гц), 7.36 т (2H, CH_{NAr}, ³J_{HH} 7.9 Гц), 7.60-7.43 м (6H, CH_{PAr}), 7.89-7.76 м (4H, CH_{PAr}), 7.86 с (6H, NH). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆), δ_P, м.д.: 25.5. Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 29.8 (NC=O), 36.3 д (PCH₂, ¹J_{PC} 65.1 Гц), 120.6 (2C, C_{NAr}), 124.3 (C_{NAr}), 128.3 д (4C, C_{PAr}, ³J_{PC} 12.0 Гц), 129.2 (2C, C_{NAr}), 130.7 д (4C, C_{PAr}, ²J_{PC} 8.9 Гц), 131.6 д (2C, C_{PAr}, ⁴J_{PC} 2.2 Гц), 133.1 д (2C, C_{PAr}, ¹J_{PC} 102.4 Гц), 147.4 (C_{NAr}), 151.4 с (C=N), 163.4 д (C=O(NH), ²J_{PC} 5.4 Гц), 168.0 д (SCH₂). ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1172 (P=O), 1647 (C=N), 1699, 1748 (C=O), 3152, 3434 (NH). Найдено, %: С, 61.39; Н, 4.47; N, 9.34; P, 6.79; S, 7.10. C₂₃H₂₀N₃O₃PS. Вычислено, %: С, 61.46; Н, 4.49; N, 9.35; P, 6.89; S, 7.13.

***N*-(4-оксо-2-(циклогексилимино)-1,3-тиазолидин-3-ил)
дифенилфосфинилэтанамид (14e)**



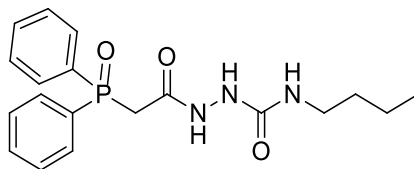
Выход 73%, т. пл. 223-224°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.22 м (5H, *c*-hexyl), 1.61 м (5H, *c*-hexyl), 3.03 уш.с (1H, NCH), 3.64 дд (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 14.7, $^2J_{\text{PH}}$ 8.7 Гц), 3.98 д (2H, SCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 16.1 Гц), 7.41-7.58 м (6H, CH_{PAr}), 7.73-7.84 м (4H, CH_{PAr}). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 25.6. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1180 (P=O), 1648 (C=N), 1698, 1748 (C=O), 3149, 3430 (NH). Найдено, %: C, 60.59; H, 5.73; N, 9.18; P, 6.78; S, 7.02. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{PS}$. Вычислено, %: C, 60.65; H, 5.75; N, 9.22; P, 6.80; S, 7.04.

Синтез фосфорилированных семикарбазидов (15). Общая методика



К раствору 1 ммоль соответствующего гидразида **1** в 10 мл тетрагидрофурана добавляли 1 ммоль изоцианата. Реакционную смесь кипятили 8 часов. Осадок отфильтровывали в горячем виде, промывали гексаном (2×10 мл) и сушили в вакууме водоструйного насоса (0.06 мм.рт.ст.) при температуре 40°C до постоянного веса [184].

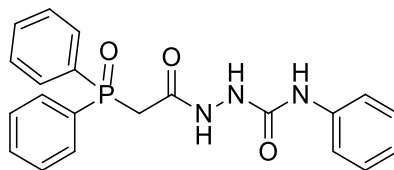
***N*²-(*n*-бутиламинокарбонил)дифенилфосфинилэтангидразид (15.1a)**



Выход 67%, т. пл. 219-220°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.84 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 1.23-1.42 м (4H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.01 к (2H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 3.56 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 13.5 Гц), 6.90 уш.с (1H, NH), 7.51-7.61 м (6H, CH_{PAr}), 7.78-7.83 м (5H, CH_{PAr} , NH), 9.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 28.8. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1182 (P=O), 1658, 1676 (C=O), 3213, 3363

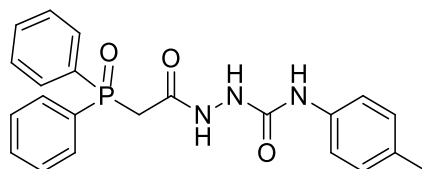
(NH). Найдено, С, 61.10; Н, 6.39; N, 11.26; Р, 8.31. $C_{19}H_{24}N_3O_3P$. Вычислено, %: С, 61.12; Н, 6.48; N, 11.25; Р, 8.30.

N^2 -(фениламинокарбонил)дифенилфосфинилэтангидразид (15.16)

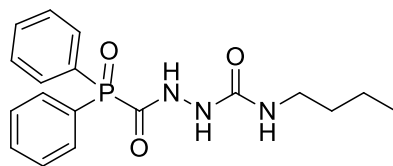


Выход 73%, т. пл. 219-220°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.65 д (2H, $PClH_2$, $^2J_{PH}$ 13.4 Гц), 6.97 т (1H, CH_{NAr} , $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 7.27 т (2H, CH_{NAr} , $^3J_{HH}$ 7.9 Гц), 7.50-7.63 м (6H, CH_{PAr}), 7.72-7.73 м (2H, CH_{PAr}), 7.79-7.88 м (4H, CH_{PAr}), 8.36 с (1H, NH), 9.08 с (1H, NH), 10.12 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_P , м.д.: 29.8. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 36.6 д ($PClH_2$, $^1J_{PC}$ 59.5 Гц), 118.5 (C_{NAr}), 121.9 (C_{NAr}), 128.5 (C_{NAr}), 128.6 д (4C, C_{PAr} , $^2J_{PC}$ 12.1 Гц), 130.5 д (4C, C_{PAr} , $^3J_{PC}$ 10.0 Гц), 132.0 (2C, C_{PAr}), 132.6 д (2C, C_{PAr} , $^1J_{PC}$ 102.3 Гц), 139.8 (C_{NAr}), 155.2 ($(NH)_2C=O$), 164.6 д ($PClH_2C=O$, $^2J_{PC}$ 6.8 Гц). ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1192 (P=O), 1698, 1653 (C=O), 3306, 3125 (NH). Найдено, %: С, 64.08; Н, 5.15; N, 10.67; Р, 7.80. $C_{21}H_{20}N_3O_3P$. Вычислено, %: С, 64.12; Н, 5.12; N, 10.68; Р, 7.87.

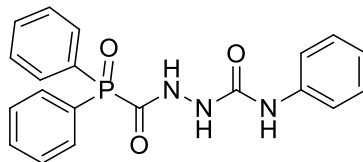
N^2 -(4-толиламинокарбонил)дифенилфосфинилэтангидразид (15.1в)



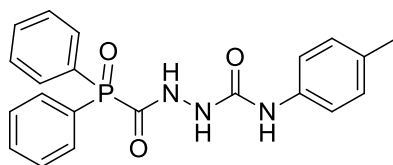
Выход 98%, т. пл. 229-230°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.26 с (3H, CH_3), 3.65 д (2H, $PClH_2$, $^2J_{PH}$ 13.4 Гц), 6.92 д (2H, CH_{NAr} , $^3J_{HH}$ 8.1 Гц), 7.31-7.48 м (8H, CH_{NAr} , CH_{PAr}), 7.65-7.70 м (4H, CH_{PAr}), 8.34с (1H, NH), 9.01 с (1H, NH), 10.13 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_P , м.д.: 29.9. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1189 (P=O), 1701, 1656 (C=O), 3196, 3288 (NH). Найдено, %: С, 64.78; Н, 5.43; N, 10.30; Р, 7.58. $C_{22}H_{22}N_3O_3P$. Вычислено, %: С, 64.86; Н, 5.44; N, 10.31; Р, 7.60.

***N*²-(*n*-бутиламинокарбонил)дифенилфосфинилметангидразид (15.2а)**

Выход 69%, т. пл. 192-193°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.85 т (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 7.3 Гц), 1.25-1.39 м (2H, (CH₂)₂), 3.00 к (2H, NCH₂, ³*J*_{HH} 6.6 Гц), 6.31 т (1H, NH, ³*J*_{HH} 5.5 Гц), 7.56-7.58 м (4H, CH_{PhAr}), 7.66 т (2H, CH_{PhAr}, ³*J*_{HH} 7.1 Гц), 7.79-7.83 м (4H, CH_{PhAr}), 7.99 с (1H, NH), 10.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆), δ_P, м.д.: 15.2. Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 13.6 (CH₃), 19.3 (CH₃CH₂), 31.8 (CH₃CH₂CH₂), 38.9 (HNCH₂), 128.7 д (4C, C_{PhAr}, ²*J*_{PC} 11.9 Гц), 130.0 д (2C, C_{PhAr}, ¹*J*_{PC} 99.4 Гц), 131.4 д (4C, C_{PhAr}, ³*J*_{PC} 9.6 Гц), 132.6 д (2C, C_{PhAr}, ⁴*J*_{PC} 1.7 Гц), 156.9 ((NH)₂C=O), 168.7 д (PC=O, ¹*J*_{PC} 119.2 Гц). ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1185 (P=O), 1657 (C=O), 3388 (NH). Найдено, %: C, 60.13; H, 6.15; N, 11.68; P, 8.59. C₁₈H₂₂N₃O₃P. Вычислено, %: C, 60.16; H, 6.17; N, 11.69; P, 8.62.

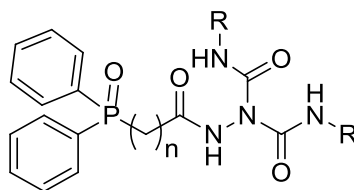
***N*²-(фениламинокарбонил)дифенилфосфинилметангидразид (15.2б)**

Выход 95%, т. пл. 205-206°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 6.96 т (1H, CH_{NAr}, ³*J*_{HH} 7.3 Гц), 7.25 т (2H, CH_{NAr}, ³*J*_{HH} 7.9 Гц), 7.42 д (2H, CH_{NAr}, ³*J*_{HH} 7.6 Гц), 7.57-7.61 м (4H, CH_{PhAr}), 7.66-7.69 м (2H, CH_{PhAr}), 7.78-7.87 м (4H, CH_{PhAr}), 8.29 с (1H, NH), 8.86 с (1H, NH), 10.83 с (1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆), δ_P, м.д.: 15.4. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1161 (P=O), 1660, 1706 (C=O), 3207, 3291 (NH). Найдено, %: C, 63.33; H, 4.77; N, 11.10; P, 8.15. C₁₉H₂₄N₃O₃P. Вычислено, %: C, 63.32; H, 4.78; N, 11.08; P, 8.16.

***N*²-(4-толиламинокарбонил)дифенилфосфинилметангидразид (15.2в)**

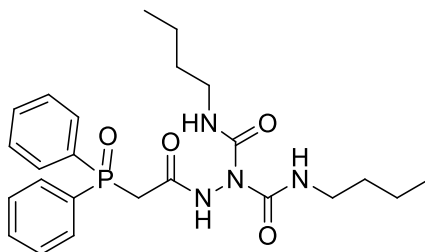
Выход 76%, т. пл. 195-196°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.23 с (3H, CH_3), 7.06 д (2H, CH_{NAr} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.31 д (2H, CH_{NAr} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.59 д (4H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц), 7.67 т (2H, CH_{PAr} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц), 7.81-7.85 м (4H, CH_{PAr}), 9.81 с (1H, NH), 10.10 с (1H, NH), 10.43 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 15.4. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1186 (P=O), 1647, 1683 (C=O), 3313 (NH). Найдено, %: C, 64.01; H, 4.99; N, 10.51; P, 7.70. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: C, 64.12; H, 5.12; N, 10.68; P, 7.87.

Синтез фосфорилированных бисмочевин (16). Общая методика



К раствору 1 ммоль соответствующего гидразида **1** в 10 мл *o*-ксилола добавляли 2.5 ммоль изоцианата. Реакционную смесь кипятили 8 часов. Осадок отфильтровывали в горячем виде, затем промывали гексаном (2×10 мл) и сушили в вакууме водоструйного насоса (0.06 мм.рт.ст.) при температуре 40°C до постоянного веса [184].

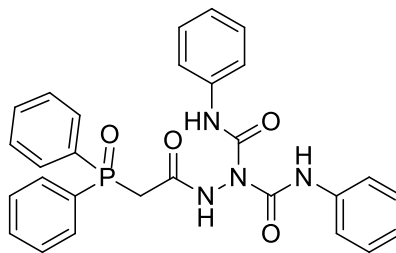
N^2, N^2 -ди(н-бутиламино)дифенилфосфинилэтангидразид (16.1a)



Выход 44%, т. пл. 180-181°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.87 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц), 1.25-1.27 м (4H, $(\text{CH}_2)_2$), 1.31-1.46 м (4H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.11-3.13 м (4H, NCH_2), 3.71 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 13.3 Гц), 7.47-7.66 м (6H, CH_{PAr}), 7.80-7.84 м (4H, CH_{PAr}), 8.52 т (2H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц), 10.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_{P} , м.д.: 30.8. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.5 (CH_3), 19.4 (CH_3CH_2), 31.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 36.6 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 58.0 Гц), 38.9 (HNCH_2), 128.6 д (4C, C_{PAr} , $^2J_{\text{PC}}$ 12.1 Гц), 130.5 д (4C, C_{PAr} , $^3J_{\text{PC}}$ 10.0 Гц), 132.1 (2C, C_{PAr}), 132.7 д (2C, C_{PAr} , $^1J_{\text{PC}}$ 102.1 Гц), 154.1 (NC=O), 164.1 д ($\text{PCH}_2\text{C=O}$, $^2J_{\text{PC}}$ 7.4 Гц). ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1159 (P=O), 1719, 1703 (C=O), 3327,

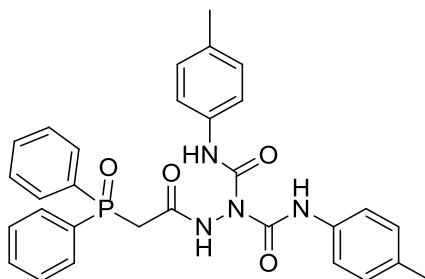
3431 (NH). Найдено, %: С, 60.84; Н, 6.97; N, 11.96; Р, 6.59. $C_{24}H_{33}N_4O_4P$.
Вычислено, %: С, 61.00; Н, 7.04; N, 11.86; Р, 6.56.

N^2,N^2 -ди(фениламино)дифенилфосфинилэтангидразид (16.1б)

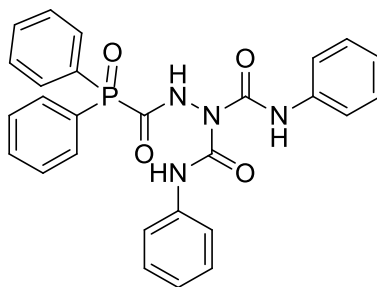


Выход 98%, т. пл. 230-231°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.89 д (2H, $PClH_2$, $^2J_{PH}$ 13.4 Гц), 7.13 т (2H, CH_{NAr} , $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 7.38 т (4H, CH_{NAr} , $^3J_{HH}$ 7.9 Гц), 7.52-7.71 м (10H, CH_{NAr} , CH_{PAr}), 7.80-7.90 м (4H, CH_{PAr}), 10.65 с (2H, NH), 10.98 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_P , м.д.: 31.7. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1158 (P=O), 1732, 1706 (C=O), 3251, 3305 (NH). Найдено, %: С, 65.35; Н, 4.97; N, 11.03; Р, 5.99. $C_{28}H_{25}N_4O_4P$. Вычислено, %: С, 65.62; Н, 4.92; N, 10.93; Р, 6.04.

N^2,N^2 -ди(4-толиламино)дифенилфосфинилэтангидразид (16.1в)



Выход 63%, т. пл. 220-221°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.26 с (6H, CH_3), 3.85 д (2H, $PClH_2$, $^2J_{PH}$ 13.3 Гц), 7.17 д (4H, CH_{NAr} , $^3J_{HH}$ 8.4 Гц), 7.53-7.64 м (10H, CH_{NAr} , CH_{PAr}), 7.80-7.90 м (4H, CH_{PAr}), 10.55 с (2H, NH), 10.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ_P , м.д.: 31.6. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1154 (P=O), 1728, 1702 (C=O), 3261, 3435 (NH). Найдено, %: С, 66.45; Н, 5.38; N, 10.22; Р, 5.59. $C_{30}H_{29}N_4O_4P$. Вычислено, %: С, 66.66; Н, 5.41; N, 10.36; Р, 5.73.

N²,N²-ди(фениламино)дифенилфосфинилметангидразид (16.2б)

Выход 48%, т. пл. 202-203°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 6.92-7.60 м (20H, CH_{Ph}), 8.75 с (2H, NH), 9.69 с (1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆), δ_P, м.д.: 18.0. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1161 (P=O), 1747, 1792 (C=O), 3311, 3436 (NH). Найдено, %: C, 65.07; H, 4.64; N, 11.23; P, 6.22. C₂₇H₂₃N₄O₄P. Вычислено, %: C, 65.06; H, 4.65; N, 11.24; P, 6.21.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Разработан новый способ получения гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот, основанный на реакции фосфиноксида с триметилхлорсиланом и дальнейшем взаимодействии триметилсилилового эфира дифенилфосфинистой кислоты с эфирами галогензамещенных карбоновых кислот. Установлено, что в процессе реакции происходит регенерация триметилхлорсилана, что позволяет снизить его расход.

2) Впервые синтезированы новые фосфорилированные формилтиосемикарбазиды и расширен ряд фосфорилированных ацилтиосемикарбазидов реакцией гидразидов дифенилфосфинилмуравьиной и уксусной кислот соответственно.

3) Найдено, что синтетические возможности фосфорилированных тиосемикарбазидов в гетероциклизации зависят от условий реакции. Так, в водно-щелочной среде из фосфорилированных ацилтиосемикарбазидов образуются новые 1,2,4-триазолтионы, в то время как, формилтиосемикарбазиды подвергаются расщеплению по Р-С связи, с образованием с дифенилфосфиновой кислоты и 5-тиоксо-1,2,4-триазаолидин-3-онов; в кислой среде и ацил-, и формилтиосемикарбазиды циклизуются с образованием ранее неизвестных фосфорилированных 1,3,4-тиадиазолов.

4) Впервые исследована циклизация фосфорилированных тиосемикарбазидов с участием этилбромацетата. Найдено, что гетероциклизация ацилтиосемикарбазидов происходит с образованием структурных изомеров – фосфорилированных оксатиазолидинов, причем образование того или иного структурного изомера зависит от заместителя у терминального атома азота исходного ацилтиосемикарбазид.

5) Впервые получены фосфорилированные ацил- и формилсемикарбазиды реакцией гидразидов дифенилфосфинилуксусной(муравьиной) кислот с различными

изоцианатами. Найдено, что повышение температуры реакции приводит к проявлению N-H кислотности во второй от атома фосфора амидной группе и образованию ранее неизвестных фосфорсодержащих бисмочевин. Установлено, что процесс образования бисмочевин имеет последовательный характер.

б) Установлено методом РСА, что ацилтиосемикарбазид, содержащий этильный заместитель и ацилсемикарбазид, содержащий бутильный заместитель при терминальных атомах азота кристаллизуются в различных полиморфных формах. Предпочтительным изомером для фосфорилированных семикарбазидов является *транс-транс-транс*-изомер, в отличие от фосфорилированных тиосемикарбазидов, для которых характерен *транс-цис-транс*-изомер по связям C-N ациклического остова.

Дальнейшее развитие научного направления, представленного в настоящей работе, позволит получить новые фосфорсодержащие гетероциклические структуры, имеющие перспективу использования при создании новых эффективных лекарственных субстанций. Другим важным направлением развития данной работы является возможность использования фосфорилированных (тио)семикарбазидов, 1,2,4-триазолов, 1,3,4-тиадиазолов и оксатиазолидинов в качестве лигандов для металлокомплексов.

Список условных сокращений

ГДФУК - гидразиддифенилфосфорилксусной кислоты

ФФК - фосфорилированные карбоновые кислоты

ЯМР-спектроскопия - спектроскопия ядерного магнитного резонанса

ИК-спектроскопия - инфракрасная спектроскопия

РСА - рентгеноструктурный анализ

ДИПЭА - диизопропилэтиламин

ДМСО - диметилсульфоксид

ДМФА - диметилформамид

TMS - триметилсилил

ТГФ - тетрагидрофуран

АХЭ - ацетилхолинэстераза I и II

CPFX - ципрофлоксацин

КДИ - *N,N'*-Карбонилдиимидазол

m-ХПБК - метахлорпероксибензойная кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Постановление Правительства РФ от 12 июня 2008 года №50 «О Министерстве сельского хозяйства Российской Федерации» «Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов» // «Собрание законодательства РФ», 23.06.2008, N 25, Ст. 2983.
2. Zhou, H.C. Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs / H.C. Zhou, Y. Wang // Curr. Med. Chem. – 2012. – V.19, №2. – P. 239-280.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: Учебник для вузов / М.Д. Машковский. – 14-е изд., перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2004. – 540 с.
4. Heeres, J. Antimycotic azoles. 6. Synthesis and antifungal properties of terconazole, a novel triazoleketal / J. Heeres, R. Hendrickx, J. Van Cutsem // J. Med. Chem. 1983. – V.26, № 4. – P. 611-613.
5. Brodie, A. Aromatase inhibitors in breast cancer / A. Brodie // Trends Endocrin. Met. – 2002. – V.13, №2. – P. 61-65.
6. Goss, P.E. Pre-clinical and clinical review of vorozole, a new third generation aromatase inhibitor / P.E. Goss // Breast Cancer Res. Treat. – 1998. – V.49, №1. – P. 59-65.
7. Paeshuyse, J. Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review of the proposed mechanisms of action / J. Paeshuyse, K. Dallmeier, J. Neyts // Curr. Opin. Virol. – 2011. – V.1, №6. – P. 590-598.
8. Wang, J. Discovery and Assessment of Atropisomers of (±)-Lesinurad / J. Wang, W. Zeng, S. Li, L. Shen, Z. Gu, Y. Zhang, J. Li, S. Chen, X. Jia // ACS Med. Chem. Lett. – 2017. – V.8, №3. – P. 299-303.
9. Hargreaves, R. Development of aprepitant, the first neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting / R. Hargreaves, J.C.A. Ferreira, D. Hughes, J. Brands, J. Hale, B. Mattson, S. Mills // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2011. – V.1222, №1. – P. 40-48.

10. Millson, D. Migraine pharmacotherapy with oral triptans: a rational approach to clinical management / D.S. Millson, S.J. Tepper, A.M. Rapoport // Expert Opin. Pharmacother. – 2000. – V.1, №3. – P. 391-404.

11. Kaproń, B. Development of the 1,2,4-triazole-based anticonvulsant drug candidates acting on the voltage-gated sodium channels. Insights from in-vivo, in-vitro, and in-silico studies / B. Kaproń, J.J. Łuszczki, A. Płazińska, A. Siwek, T. Karcz, A. Gryboś, G. Nowak, A. Makuch-Kocka, K. Walczak, E. Langner, K. Szalast, S. Marciniak, M. Paczkowska, J. Cielecka-Piontek, L.M. Ciesla, T. Plech // Eur. J. Pharm. Sci. – 2019. – V.129. – P. 42-57.

12. Siddiqui, N. Triazole incorporated thiazoles as a new class of anticonvulsants: Design, synthesis and in vivo screening / N. Siddiqui, W. Ahsan, B. Bahemmat, N. Bernhard // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V.45. – P. 1536-1543.

13. Kaproń, B. Preclinical evaluation of 1,2,4-triazole-based compounds targeting voltage-gated sodium channels (VGSCs) as promising anticonvulsant drug candidates / B. Kaproń, J.J. Łuszczki, A. Siwek, T. Karcz, G. Nowak, M. Zagaja, M. Andres-Mach, A. Stasiłowicz, J. Cielecka-Piontek, J. Kocki, T. Plech // Bioorg Chem. – 2020. – V.94. – P. 1-11.

14. Kane, J.M. 2,4-Dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ones as anticonvulsant agents / J.M. Kane, B.M. Baron, M.W. Dudley, S.M. Sorensen, M.A. Staeger, F.P. Miller // J. Med. Chem. – 1990. – V.33. – P. 2772-2777.

15. Aouad, M.R. Design, synthesis, in silico and in vitro antimicrobial screenings of novel 1,2,4-triazoles carrying 1,2,3-triazole scaffold with lipophilic side chain tether / M.R. Aouad, M.M. Mayaba, A. Naqvi, S.K. Bardaweel, F.F. Al-Blewi, M. Messali, N. Rezki // Chem. Cent. J. – 2017. – V. 11. – P. 117-123.

16. Ezabadi, I.R. Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies / I.R. Ezabadi, C. Camoutsis, P. Zoumpoulakis, A. Geronikaki, Soković M., Glamočilija J., Ćirić A. // Biorg. Med. Chem. – 2008. – V.16. – P. 1150-1161.

17. Idrees, M. Synthesis of S-phenacylated trisubstituted 1,2,4-triazole incorporated with 5-(benzofuran-2-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl moiety and their antibacterial screening / M. Idrees, R.D. Nasare, N.J. Siddiqui // *Der Chemica Sinica*. – 2016. – V.7. – P.28-35.

18. Al-Abdullah, E.S. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activity, of novel S-substituted and N-substituted 5-(1-adamantyl)-1,2,4-triazole-3-thiols / E.S. Al-Abdullah, H.H. Asiril, S. Lahsasni, E.E. Habib, T.M. Ibrahim, A.A. El-emam // *Drug Des. Dev. Ther.* – 2014. – V.8. – P. 505-518.

19. Gao, Y. Design, Synthesis and Antibacterial Evaluation of 1-[(1*R,S*)-2-Fluorocyclopropyl]ciprofloxacin-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thione Hybrids / Y. Gao, L.X. Na, Z. Xu, S. Zhang, A.P. Wang, K. Lü, H.Y. Guo, M.L. Liu // *Hybrids. Chem. Biodivers.* – 2018. – V.15. – P. 1-19.

20. Khan, I. Synthesis, crystal structure and biological evaluation of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazines / I. Khan, S. Zaib, A. Ibrar, N.H. Rama, J. Simpson, J. Iqbal // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V.78. – P. 167-177.

21. Yunus, U. Synthesis, Characterization, and Biological Activity of Novel Schiff and Mannich Bases of 4-Amino-3-(*N*-phthalimidomethyl)-1,2,4-triazole-5-thione / U. Yunus, M.H. Bhatti, N. Rahman, N. Mussarat, S. Asghar, B. Masood // *J. Chem.* – 2013. – V.2013. – P. 638520-638530.

22. Godhani, D.R. Synthesis and antimicrobial elucidation of [1,2,4]-triazole-3-thione derivatives / D.R. Godhani, D.B. Sanja, A.M. Sanghani // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2013. – V.5. – P. 240-243.

23. Khanum, S.A. Synthesis and antimicrobial study of novel heterocyclic compounds from hydroxybenzophenones / S.A. Khanum, S. Shashikanth, S. Umesha, R. Kavitha // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. – V.40. – P.1156-1162.

24. Bayrak, H. Cyclization of some carbothioamide derivatives containing antipyrine and triazole moieties and investigation of their antimicrobial activities / H. Bayrak, A. Demirbas, N. Demirbas, S.A. Karaoglu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V.45. – P. 4726-4732.

25. Wujec, M. Synthesis and potential antimycotic activity of 4-substituted-3-(thiophene-2-yl-methyl)- Δ^2 -1,2,4-triazoline-5-thiones / M. Wujec, M. Pitucha, M. Dobosz, U. Korsikowka, A. Malm // *Acta. Pharm.* – 2004. – V.54. – P. 251-260.

26. Karabasanagouda, T. Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines carrying thioalkyl and sulphonyl phenoxy moieties / T. Karabasanagouda, A.V. Adhikari, N. Shetty // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – V.42, №4. – P. 521-529.

27. Kahveci, B. Synthesis of 1h-1,2,4-triazole derivatives under microwave irradiation and their anti-fungal activity / B. Kahveci, M. Ozil, E. Mentese, O. Bekircan, K. Buruk // *Russ. J. Org. Chem.* - 2008. - V.44. - № 12. - P. 1816-1820.

28. Stefanska, J. Antimicrobial activity of 2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one derivatives / J. Stefanska, M. Struga, S. Tyski, J. Kossakowski, M. Dobosz // *Pol. J. Microbiol.* – 2008. – V.57, №12. – P. 179-182.

29. Havaladar, F.H. Syntheses of 1,2,4-Triazole Derivatives and their Biological Activity / F.H. Havaladar, A.R. Patil // *E-J. Chem.* – 2008. – V.5. – P. 347-354.

30. Li, Z. Synthesis of substituted-phenyl-1,2,4-triazol-3-thione Analogues with Modified D-glucopyranosyl Residues and Their Antiproliferative Activities / Z. Li, Z. Gu, K. Yin, R. Zhang, Q. Deng, J. Xiang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44. – P. 4716-4720.

31. Unver, Y. Synthesis and antimicrobial and antitumor activity of some new (1,2,4)-triazole-5-one derivatives / Y. Unver, E. Dugdu, K. Sancak, M. Er, S. Alpay Karaoglu // *Turk. J. Chem.* – 2009. – V.33. – P. 135-147.

32. Surendra Kumar, R. Synthesis and antimicrobial activity of a new series 1,4-dihydropyridine derivatives / R. Surendra Kumar, A. Idhayadhulla, A.J.A. Nasser, J. Selvin // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2011. – V.76. – P. 1-11.

33. Coşkun, G.P. Synthesis, Molecular Docking and Anticancer Activity of Diflunisal Derivatives as Cyclooxygenase Enzyme Inhibitors / G.P. Coşkun, T.

Djicic, T.B. Hayal, N. Türkel, K. Yelekçi, F. Şahin, Ş.G. Küçükgülzel // *Molecules*. – 2018. – V.23. – P. 1-19.

34. Kozyra, P. Novel phenoxyacetylthiosemicarbazide derivatives as novel ligands in cancer diseases / P. Kozyra, G. Adamczuk, Z. Karczmarzyk, J. Matysiak, B. Podkościelna, E. Humeniuk, W. Wysocki, A. Korga-Plewko, B. Senczyna, M. Pitucha // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2023. – V.475. – P. 116634.

35. Geisler, J. Letrozole is Superior to Anastrozole in Suppressing Breast Cancer Tissue and Plasma Estrogen Level / J. Geisler, H. Helle, D. Ekse, N.K. Duong, D.B. Evans, Y. Nordbø, T. Aas, P.E. Lønning // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – V.14. – P. 6330-6336.

36. Al-Wahaibi, L.H. Synthesis of novel 1,2,4-triazolyl coumarin derivatives as potential anticancer agents / L.H. Al-Wahaibi, H.M. Abu-Melha, D.A. Ibrahim // *J. Chem.* – 2018. – V.2018. – P.n/a-n/a.

37. Sumangala, V. Synthesis and biological evaluation of some Schiff bases of 4-amino-5-(4-methylsulfonyl)benzyl-2,4-dihydro-3H-[1,2,4]-triazole-3-thione / V. Sumangala, B. Poojary., N. Chidananda, T. Arulmoli, S. Shenoy // *Med. Chem. Res.* – 2013. – V.22. – P. 2921-2928.

38. Xu, Z. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships / Z. Xu, S.-J. Zhao, Y. Liu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 183. – P. 111700-111713.

39. Holla, B.S. New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents / B.S. Holla, K.N. Poojary, B.S. Rao, M.K. Shivananda // *Eur. J. Med. Chem.* – 2002. – V.37. – P. 511-517.

40. Shanmugapriya, A. Synthesis, characterisation, crystal structures and biological studies of palladium(II) complexes containing 5-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazole-3-thione derivatives / A. Shanmugapriya, F. Dallemer, R. Prabhakaran // *New J. Chem.* – 2018. – V.42. – P. 18850-18864.

41. Bulut, N. Synthesis of some novel pyridine compounds containing bis-1,2,4-triazole/thiosemicarbazide moiety and investigation of their antioxidant

properties, carbonic anhydrase, and acetylcholinesterase enzymes inhibition profiles / N. Bulut, U.M. Kocyigit, I.H. Gecibesler, T. Dastan, H. Karci, P. Taslimi, S. Durna Dastan, I. Gulcin, A.J. Cetin // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2018. – V.32. – P. 1-10.

42. Nazarbahjat, N. New Thiosemicarbazides and 1,2,4-Triazolethiones Derived from 2-(Ethylsulfanyl) Benzohydrazide as Potent Antioxidants / N. Nazarbahjat, N. Nordin, Z. Abdullah, M.A. Abdulla, W.A. Yehye, S.N.A. Halim, C.H. Kee, A. Ariffin // Molecules. – 2014. – V.19. – P. 11520-11537.

43. Kus, C. Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thionederivatives of benzimidazole class / C. Kus, G. Ayhan-Kılıcıgil, S. Özbey, F.B. Kaynak, M. Kaya, T. Çoban, B. Can-Eke // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – V.16. – P. 4294-4303.

44. Franklim, T.N. Design, synthesis and trypanocidal evaluation of novel 1,2,4-triazoles-3-thiones derived from natural piperine / T.N. Franklim, L. Freire-de-Lima, J. De Nazareth Sá Diniz, J.O. Previato, R.N. Castro, L. Mendonça-Previato, M.E.F. De Lima // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – V.18. – P. 6366-6382.

45. Özadalı, K. Synthesis and biological evaluation of isoxazolo[4,5-*d*]pyridazin-4-(5*H*)-one analogues as potent anti-inflammatory agents / K. Özadalı, F. Özkanlı, S. Jain, Rao, C.A. Velázquez-Martínez // Biorg. Med. Chem. – 2012. – V.20. – P. 2912-2922.

46. Fahmy, H.H. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of new substituted 1-(3-chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole derivatives / H.H. Fahmy, N.M. Khalifa, E.S. Nossier, M.M. Abdalla, M.M. Ismail // Acta Pol. Pharm. – 2012. – V.69. – P. 411-421.

47. Sung, K. Synthesis of [(4,5-disubstituted-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]alkanoic acids and their analogues as possible antiinflammatory agents / K. Sung, A.-R. Lee // J. Heterocycl. Chem. – 1992. – V.29. – P. 1101-1109.

48. Mekuskiene, G. 5-(4,6-Diphenyl-2-pyrimidinyl)-1,3,4-oxa(thia)diazoles and 1,2,4-triazoles / G. Mekuskiene, S. Tumkevicius, P. Vainilavicius // J. Chem. Res. (S). – 2002. – P. 213-215.

49. Li, Y. In vitro interaction between azoles and cyclosporin A against clinical isolates of *Candida albicans* determined by the checkerboard method and time-kill curves / Y. Li, Sh. Sun, Q. Guo, L. Ma, Ch. Shi, L. Su, H. Li // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2008. – V.61. – P. 577-585.

50. Barbuceanu, S.F. New Heterocyclic Compounds from 1,2,4-triazoles Class with Potential Cytotoxic Activity / S.F. Barbuceanu, O.T. Olaru, G.M. Nitulescu, C. Draghici, L.I. Socea, F. Barbuceanu, C. Enache, G. Saramet // *Rev. Chim.* – 2018. – V. 69. – P. 2346-2356.

51. Özdemir, A. Synthesis of some 4-arylidenamino-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and their antituberculosis activity / A. Özdemir, G. Turan-Zitouni, Z. Asim Kaplancikli, P. Chevallet // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2007. – V.22. – P. 511-516.

52. Tehrani, K.H.M.E. Synthesis and Antimycobacterial Activity of some Triazole Derivatives-New Route to Functionalized Triazolopyridazines / K.H.M.E. Tehrani, V. Mashayekhi, P. Azerang, S. Minaei, S. Sardari, F. Kobarfard // *Iran. J. Pharm. Res.* – 2015. – V.14. – P. 59-68.

53. Walczak, K. Synthesis and anti-tuberculosis activity of N-aryl-C-nitroazoles / K. Walczak, A. Gondela, J. Suwiński // *Eur. J. Med. Chem.* – 2004. – V.39. – P. 849-853.

54. Karthikeyan, M.S. Biological Studies of Some 2,4-Dichloro-5-fluorophenyl Containing Triazolothiadiazoles / M.S. Karthikeyan, B.S. Holla, B. Kalluraya, N.S. Kumari // *Monatsh. Chem. Chem. Mon.* – 2007. - V.138. – P. 1309-1316.

55. Patel, K. Design, synthesis and biological evaluation of novel 5-(4-chlorophenyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as an anticancer agent / K. Patel, J. Brahmabhatt, P. Pandya, D.G. Daraji, H.D. Patel, R.M. Rawal, S.K. Baran // *J. Mol. Struct.* – 2021. – V.1231. – P. 1-16.

56. Slivka, M. Fused bicyclic 1,2,4-triazoles with one extra sulfur atom: Synthesis, properties, and biological activity / M. Slivka, N. Korol, M. Fizer // *J. Heterocycl. Chem.* – 2020. – V.57. – P. 3236-3254.

57. Chen, Y. Synthesis and antibacterial activity of chalcone derivatives containing thioether triazole / Y. Chen, P. Li, M. Chen, J. He, S. Su, M. He, H. Wang, W. Xue // *J. Heterocycl. Chem.* – 2020. – V.57. – P. 983-990.

58. Semenets, A.P. Synthesis, docking, and biological evaluation of novel 1-benzyl-4-(4-(R)-5-sulfonylidene-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyrrolidin-2-ones as potential nootropic agents / A.P. Semenets, M.M. Suleiman, A.I. Fedosov, S.Y. Shtrygol, I.O. Havrylov, M.V. Mishchenko, S.M. Kovalenko, V.A. Georgiyants, L.O. Perekhoda // *Eur. J. Med. Chem.* – 2022. – V.244. – P. 1-8.

59. Küçükgül, I. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents / I. Küçükgül, E. Tatar, Ş.G. Küçükgül, S. Rollas, E. De Clercq // *Eur. J. Med.Chem.* – 2008. – V.43, №2. – P. 381-392.

60. Barbuceanu, S.F. Synthesis and structural characterization of some potential anti-virulence 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles / S.F. Barbuceanu, O.T. Olaru, G.M. Nitulescu, C. Draghici, L.I. Socea, F. Barbuceanu, C. Enache, G. Saramet // *Rev. Chim.* – 2018. – V. 69. – P. 2346-2350.

61. Mlostoń, G. Studies on the synthesis and some reactions of (*S*)-proline hydrazides / G. Mlostoń, A.M. Pieczonka, A. Wróblewska, A. Linden, H. Heimgartner // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2012. – V. 23. – P. 795-801.

62. Pieczonka, A.M. Synthesis of Bis-Heterocyclic 1*H*-Imidazole 3-Oxides from 3-Oxido-1*H*-imidazole-4-carbohydrazides / A.M. Pieczonka, G. Mlostoń, H. Heimgartner // *Helv. Chim. Acta.* – 2012. – V. 95. – P. 404-414.

63. Demirbas, N. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo- [1,2,4]triazole derivatives / N. Demirbas, S.A. Karaoglu, A. Demirbas, K. Sancak // *Eur. J. Med. Chem.* – 2004. – V. 39. – P. 793-804.

64. Mane, M. A novel one pot multi-component strategy for facile synthesis of 5-aryl-[1,2,4]triazolidine-3-thiones / M. Mane, D. Pore // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – P. 6601-6604.
65. Hassan, A.A. Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Diazenyl-1,2,4-triazole-5(4H)-thione Derivatives / A.A. Hassan, N.K. Mohamed, A.A. Aly, H.N. Tawfeek, S. Bräse, M. Nieger // *ChemistrySelect.* – 2019. – V. 4. – P. 465-468.
66. Kanagarajan, V. Synthesis and in vitro microbiological evaluation of novel 2,4-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9,50-spiro-10,20,40-triazolidine-30-thiones / V. Kanagarajan, J. Thanusu, M. Gopalakrishnan // *Med. Chem. Res.* – 2012. – V. 21. – P. 3965-3977.
67. Aly, A.A. Regioselective formation of new 3-S-alkylated-1,2,4-triazole-quinolones / A.A. Aly, M. Abd El-Aziz, Y.A.M.M. Elshaier, A.B. Brown, H.M. Fathy, S. Bräse, M. Ramadan // *J. Sulphur Chem.* – 2022. – V. 43. – P. 215-231.
68. Ramesh, R. Facile and Green Chemistry Access to 5-aryl-1,2,4-triazolidine-3-thiones in Aqueous Medium / R. Ramesh, A. Lalitha // *Dalton Trans.* – 2016. – V. 1. – P. 2085-2094.
69. Wang, Q. Synthesis and biological activities of thio-triazole derivatives as novel potential antibacterial and antifungal agents / Q. Wang, J. Zhang, G.L.V. Damu, K. Wan, H. Zhang, C. Zhou // *Sci. China Chem.* – 2012. – V. 55. – P. 2134-2153.
70. Wang, B.-L. Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazole thiones and bis(1,2,4-triazole thiones) containing phenylpyrazole and piperazine moieties / B.-L. Wang, L.-Y. Zhang, Y.-Z. Zhan, Y. Zhang, X. Zhang, L.-Z. Wang, Z.-M. Li // *J. Fluorine Chem.* – 2016. – V. 184. – P. 36-44.
71. Sujith, K. Regioselective reaction: Synthesis and pharmacological study of Mannich bases containing ibuprofen moiety / K. Sujith, J.N. Rao, P. Shetty, B. Kalluraya // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44. – P. 3697-3702.

72. Ye, X.-X. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Schiff's Bases from 1,2,4-Triazole / X.-X. Ye, Z.-F. Chen, A.-J. Zhang, L.-X. Zhang // *Molecules*. – 2007. – V.12. – P. 1202-1209.

73. Zhou, S.N. Synthesis and Biological Activities of Some Novel Triazolothiadiazines and Schiff Bases Derived from 1,2,4-Triazole / S.N. Zhou, L.X. Zhang, J.Y. Jin, A.J. Zhang, X.X. Lei, J.S. Lin, J.W. He, H.L. Zhang // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2007. – V. 182. – P. 419-432.

74. Wang, B.-L. Synthesis, biological activities and SAR studies of new 3-substitutedphenyl-4-substitutedbenzylideneamino-1,2,4-triazole Mannich bases and bis-Mannich bases as ketol-acid reductoisomerase inhibitors / B.-L. Wang, L.-Y. Zhang, X.-H. Liu, Y. Ma, Y. Zhang, Z.-M. Li, X. Zhang // *Chem. Cent. J.* – 2017. – V. 27. – P. 5457-5462.

75. Hanif, M. Synthesis, Urease Inhibition, Antioxidant and Antibacterial Studies of Some 4-Amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and their 3,6-Disubstituted 1,2,4-Triazolo[3,4-b]1,3,4-thiadiazole Derivatives / M. Hanif, M. Saleem, M.T. Hussain, N.H. Rama, S. Zaib, M.A.M. Aslam, P.G. Jones, J. Iqbal // *J. Braz. Chem.* – 2012. – V.23. – P. 854-860.

76. Hanif, M. Microwave-assisted synthesis, in vivo anti-inflammatory and in vitro anti-oxidant activities, and molecular docking study of new substituted schiff base derivatives / M. Hanif, M. Hassan, M. Rafiq, Q. Abbas, A. Ishaq, S. Shahzadi, S.-Y. Seo, M. Saleem // *Pharm. Chem. J.* – 2018. – V. 52. – P. 424-437.

77. M.S. Behalo Synthesis and Antimicrobial Activities of Some Novel Pyrido[2,3-d]pyrimidine Derivatives / M.S. Behalo // *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* – 2009. – V. 184:1. – P. 206-219.

78. Zaki, R.M. Efficient synthesis, reactions and spectral characterization of pyrazolo[4,3-b]thieno[3, 2-d]pyrimidines and related heterocycles / R.M. Zaki, A.M. Kamal El-Dean, S.M. Radwan, A.F. Saber // *Heterocycl. Commun.* – 2019. – V. 25. – P. 39-46.

79. Ahmad, A. Synthesis and anticancer activity of long chain substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thione, 1,2,4-triazol-3-thione and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-

thiadiazine derivatives / A. Ahmad, H. Varshney, A. Rauf, A. Sherwani, M. Owais // Arab. J. Chem. – 2017. – V.10. – P. S3347-S3357.

80. Foks, H. Studies on pyrazine derivatives. XI. Synthesis, reactivity, and tuberculostatic activity of 4-hydroxyalkyl-5-pyrazinyl-4h-[1,2,4]-triazole-3-thiones / H. Foks, M. Janowiec, Z. Zwolska, E. Augustynowicz-Kopeć // Phosphorus Sulfur Relat. Elem. – 2004. – V.179. – P. 2519-2526.

81. Pancechowska-Ksepko, D. Studies on pyrazine derivatives. XXII. Synthesis and tuberculostatic activity of the products of reactions of pyrazinyl-1,3,4-oxadiazol-2-thione with amines / D. Pancechowska-Ksepko, H. Foks, M. Janowiec, Z. Zwolska-Kwiek // Acta Pol. Pharm. – 1988. – V.45. – P. 193-200.

82. Mickevičius, V. Synthesis and Biological Activity of Mono and Disubstituted 1,2,4-Triazole Derivatives / V. Mickevičius, V. Intaitė, A. Voskienė, K. Kantminiene, M. Stasevych, O. Komarovska-Porokhnyavets, V. Novikov // J. Heterocycl. – 2010. – V.83. – P. 649-658.

83. Ji-Yeon, P. Facile Access to a Variety of 2,5-Biaryl-1,2,4-triazol-3-ones via Regioselective *N*-Arylation of Triazolones / P. Ji-Yeon, C. Jung-Hyun // Bull. Korean Chem. Soc. – 2010. – V.31. – P. 2143-2146.

84. Mazzone, G. Cyclic derivatives from alkoxybenzohydrazides. Synthesis of pyrazoles, pyrroles and triazol-5-ones of pharmaceutical interest / G. Mazzone, G. Puglisi, A. Corsaro, A. Panico, F. Bonina, M. Amico-Roxas, A. Caruso, S. Trombadore // Eur. J. Med. Chem. – 1986. – V.21. – P. 277-284.

85. 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. – V.41. – P. 3233-3237.

86. Hashem, A.I. Conversion of some 2(3*H*)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity / A.I. Hashem, A.S.A. Youssef, K.A. Kandeel, W.S.I. Abou-Elmagd // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – V.42. – P. 934-939.

87. Lipkin, A.E. SU 1,348,338, Chem. Abstr / A.E. Lipkin, T.S. Tilli, V.V. Vasil'ev, V.E. Dmitriev // Russ. J. Appl. Chem. U.S.S.R. – 1988. – V.109. – P. 170437j.

88. Durant, G.J. The reaction of benzoyl isothiocyanate with hydrazine derivatives. Part I. Reaction with some alkyl hydrazines / G.J. Durant, S.J. Kline // J. Chem. Soc. – 1967. – P. 92-94.

89. Kubota, S. 1,2,4-Triazoles. III. The Tautomerism of 3-Phenyl-1, 2, 4-triazolin-5-one, 3-Phenyl-1,2,4-triazoline-5-thione and Their *N*-Methyl Derivatives / S. Kubota, M. Uda // J. Chem. Soc. – 1973. – V.21. – P. 1342-1350.

90. El-Feky, S.A. Design, Synthesis, and Anti-Inflammatory Activity of Novel Quinazolines / S.A. El-Feky, M. Imran, N. Nayeem // Orient. J. Chem. – 2017. – V.33. – P. 707-716.

91. Pachuta-Stec, A. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel Derivatives of Semicarbazide and 1,2,4-triazole / A. Pachuta-Stec, A. Biernasiuk, A. Malm, M. Pitucha // J. Heterocycl. Chem. – 2017. – V.54. – P. 2867-2873.

92. Mano, M. Anticoccidils. I. Syntheses and anticoccidial activity of 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles, 5-alkoxy-3-aryl-aryl-1H-1,2,4-triazoles, and 3-aryl-1,2,4-triazolin-5-ones / M. Mano, T. Seo, T. Matsuno, K-I. Imai // Chem. Pharm. Bull. – 1976. – V.24. – P. 2871-2876.

93. Sabat, M. Discovery of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Clinical Candidate TAK-020 (S)-5-(1-((1-Acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one, by Fragment-Based Drug Design / M. Sabat, D.R. Dougan, B. Knight, J.D. Lawson, N. Scorah, C.R. Smith, E.R. Taylor, P. Vu, C. Wyrick, H. Wang, D. Balakrishna, M. Hixon, L. Madakamutil, D. McConn // J. Med. Chem. – 2021. – V.64. – P. 12893-12902.

94. Pérez, M.A. Regioselective synthesis of 1,2,4-triazole and 1,2,4-oxadiazole derivatives / M.A. Pérez, C.A. Dorado, J.L. Soto // Synthesis. – 1983. – V.6. – P. 483-486.

95. Davoodnia, A. New one-pot neat synthesis of 1,2,4-triazol-3-ones through 4-(*N,N*-dimethylamino) pyridine (DMAP) catalyzed cyclocondensation of

ethyl carbazate with aryl nitriles / A. Davoodnia, M. Bakavoli, M. Soleimany, H.A. Behmadi // *Chin. Chem. Lett.* – 2008. – V.19. – P. 685-688.

96. Akbarzadeh, T. Design and synthesis of 4*H*-3-(2-phenoxy)phenyl-1,2,4-triazole derivatives as benzodiazepine receptor agonists / T. Akbarzadeh, S.A. Tabatabai, M.J. Khoshnoud, B. Shafaghic, A.Shafieea // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – V.11. – P. 769-773.

97. Shafiee, A. Syntheses of substituted-oxazolo-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,2,4-triazoles / A. Shafiee, E. Naimi, P. Mansobi, A. Foroumadi, M. Shekari // *J. Heterocycl. Chem.* – 1995. – V.32. – P. 1235-1239.

98. Firoozi, F. Syntheses of substituted 1-methyl-2-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-nitropyrroles and 1-methyl-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-nitropyrroles / F. Firoozi, K. Javidnia, M. Kamal, A. Fooladi, A. Foroumadi, A. Shafiee // *J. Heterocycl. Chem.* – 1995. – V.32. – P. 123-128.

99. Boschelli, D.H. 1,3,4-Oxadiazole, 1, 3, 4-thiadiazole, and 1, 2, 4-triazole analogs of the fenamates: In vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities / D.H. Boschelli, D.T. Connor, D.A. Brnemeier, R.D. Dyer, J.A. Kennedy, P.J. Kuipers, G.C. Okonkwo, D.J. Schrier, C.D. Wright // *J. Med. Chem.* – 1993. – V.36. – P. 1802-1810.

100. Разумов, А.И. Синтез и некоторые свойства фосфорилированных бис-1,3,4-оксодиазолов и бис-1,2,4-триазолов / А.И. Разумов, Р.К. Исмагилов, Р.Л. Яфарова, О.И. Лысоева // *Химия и технология элементоорганических соединений и полимеров.* – 1976. – Т. 5. – С. 3-7.

101. Гаврилова, Е.Л. Синтез новых фосфорилированных 1,2,4-триазол-3-тионов. Методы N,S-функционализации / Е.Л. Гаврилова, И.А. Крутов, А.А. Валиева, Х.Р. Хаяров, А.И. Самигуллина, А.Т. Губайдуллин, Н.И. Шаталова, Р.Н. Бурангулова, О.Г. Синяшин // *ЖОХ.* – 2018. – Т. 11. – С. 1789-1796.

102. Крутов, И.А. Модификация гидразидадифенилфосфорилуксусной кислоты тиосемикарбазидным и триазолтионным фрагментами / И.А.

Крутов, Е.Л. Гаврилова, Р.И. Тарасова, А.И. Самигуллина, А.Т. Губайдуллин, Р.Н. Бурангулова // ЖОХ. – 2017. – Т. 87. – С. 1977-1983.

103. Крутов, И.А. Модификация гидразидадифенилфосфорилуксусной кислоты тиосемикарбазидным фрагментом / И.А. Крутов, Е.Л. Гаврилова, Р.И. Тарасова, А.И. Самигуллина, А.Т. Губайдуллин, Р.Н. Бурангулова // Вестник технологического университета. – 2016. – Т. 19. – С. 28-30.

104. Никитина, А.В. Исследование поведенческих эффектов новых фосфорилированных тиосемикарбазидов в эксперименте / А.В. Никитина, И.И. Семина, Д.О. Никитин, Е.Л. Гаврилова, Р.Н. Бурангулова, И.А. Крутов, А.О. Исаева // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2023. – Т. 3. – С. 68-76.

105. Эрхитуева, Е.Б. Взаимодействие 4-амино-3-меркапто-5-метил-1,2,4-триазола с хлорацетиленфосфонатом / Е.Б. Эрхитуева, А.В. Догадина, А.В. Храмчихин, Б.И. Ионин // ЖОХ. – 2011. – Т. 81. – С. 1925-1926.

106. Erkhitueva, E.B. Highly regioselective heterocyclization reactions of 1*H*-1,2,4-triazole-3-thiols with chloroacetylenephosphonates / E.B. Erkhitueva, A.V. Dogadina, A.V. Khramchihin, B.I. Ionin // ЖОХ. – 2012. – V. 53. – P. 4304-4308.

107. Эрхитуева, Е.Б. Региоселективность реакции и строение продуктов взаимодействия производных 4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола с хлорэтинилфосфонатами / Е.Б. Эрхитуева, А.В. Догадина, А.В. Храмчихин, Б.И. Ионин // ЖОХ. – 2013. – Т. 49 – С. 596-606.

108. Pevzner, L.M. Synthesis and Some Transformations of Diethyl (5-Trifluoromethylfur-2-yl)Methanephosphonate / L.M. Pevzner, V.A. Polukeev // Russ. J. Gen. Chem. – 2015. – V. 85. – P. 2120-2127.

109. Ali, T.E. Convenient synthesis and biological evaluation of some novel linear and cyclic α -aminophosphonic acid derivatives containing a quinazolinone ring / T.E. Ali, S.M.A El-Edfawy // Res. Chem. Intermed. – 2016. – V. 42. – P. 1329-1347.

110. Tarik, E.A. One-pot synthesis and antimicrobial of novel 6-ethoxy-6-oxido-3-oxo(thioxo)(imino)-5-substituted-2,7-dihydro-1,2,4-triazolo[3,4-e][1,2,3]diazaphospholes / E.A. Tarik, A.A. Mohammed // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2021. – V. 196. – P. 1-5.

111. Andrade, A.L. Antimicrobial activity and antibiotic synergy of a biphosphinic ruthenium complex against clinically relevant bacteria / A.L. Andrade, M.A. Vasconcelos, F.V.S. Arruda, L.G.N. Neto, J.S. Carvalho, A.C.S. Gondim, L.G.F. Lopes, E.H.S. Sousa, E.H. Teixeira // Biofouling. – 2020. – V. 36. – P. 1-13.

112. He, L. Synthesis of derivatives of 1,2,3-diazaphospholidin-4-ones and the corresponding 2-sulfides / L. He, Y. Luo, M. Ding, A. Lu, X. Liu, T. Wu, F. Cai // Heteroat. Chem. – 2001. – V. 12. – P. 497-500.

113. Thomet, F.A. In vitro cytotoxic evaluation of a novel phosphinyl derivative of boldine / F.A. Thomet, P. Piñol, J. Villena, P.G. Revenco // Molecules. – 2011. – V. 16. – P. 2253-2258.

114. Rodi, Y.K. Synthesis of fostedil analogs: diethyl 4-(1,2,3-diazaphosphol-5-yl)benzylphosphonate. Study of its inhibiting activity on calcium transfer across biological membranes / Y.K. Rodi, L. Lopez, J. Bellan, J. Barrans, E. Essassi // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 1993. – V. 85. – P. 225-231.

115. Urner, M.F. Fluorinated groups mediate the immunomodulatory effects of volatile anesthetics in acute cell injury / M. Urner, L.K. Limbach, I.K. Herrmann, B. Muller-Edenbom, B. Roth-Z'Graggen, A. Schlicker, L. Reyes, C. Booy, M. Hasler, W.J. Stark, B. BeckSchimmer // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2011. – V. 45. – P. 617-624.

116. Ржевская, Г.Ф. Фармакологические свойства фосфорилированных ацеталей, альдегидов и гидразидов: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.25 / Галина Федоровна Ржевская. – Казань., 1973. – 221 с.

117. Исмагилов, Р.К. Дигидразиды фосфорилированных двухосновных кислот (синтез, строение, таутомерия, химические превращения): дис. ...

канд. хим. наук: 02.00.03 / Равиль Кутдусович Исмагилов. – Казань., 1975. – 158 с.

118. Журавлева, Г.Г. Синтез и биологическая активность гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот / Г.Г. Журавлева, Р.К. Исмагилов, В.Е. Колла // Хим.-фарм. журн. – 1978. – Т. 12. – С. 79-83.

119. Тарасова, Р.И. Синтез и фармакологические свойства фосфорилацетгидразонов и фосфорилацетгидразинов / Р.И. Тарасова, О.В. Воскресенская, И.И. Семина, Т.В. Курмышева, В.П. Балашов, В.В. Москва // Хим.-фарм. журн. – 2002. – Т.36. – С. 17-20.

120. Кухарь, В.П. Асимметрический синтез фтор-и фосфорсодержащих аналогов аминокислот / В.П. Кухарь, Н.Ю. Свистунова, В.А. Солоденко, В.А. Солошонок // Успехи химии. – 1993. – Т. 62. – С. 284-302.

121. Андропова, И.Г. Фосфорсодержащие аминокарбоновые кислоты. VII. Асимметрический синтез фосфоновых аминокарбоновых кислот / И.Г. Андропова, В.И. Малеев, В.В. Рагулин, М.М. Ильин, Е.Н. Цветков, Ю.Н. Белокоп // ЖОХ. – 1996. – Т. 66. – С. 1096-1099.

122. Benveniste, M. Structure-activity analysis of binding kinetics for NMDA receptor competitive antagonists: the influence of conformational restriction / M. Benveniste, M.L. Mayer // Br. J. Pharmacol. – 1991. – V. 104. – P. 207-221.

123. Юделевиц, В.И. Фосфорорганические лекарственные препараты / В.И. Юделевиц, Е.В. Комаров, Б.И. Ионин // Хим.-фарм. журн. – 1985. – Т. 6. – С. 668-685.

124. Патент 2062099 Российская Федерация, МПК⁷ C07F9/53, A61K31/66. Фосфабензид (фосеназид) и его аналоги / Р.И. Тарасова, Н.А. Блюхерова, О.М. Калина, Г.Ф. Ржевская; заявитель и патентообладатель Казанский химико-технологический институт; заявл. 14.04.1992; опубл. 20.06.1996, Бюл. № 17 (II ч.). – 13 с.: ил.

125. Патент 2783121 Российская Федерация, МПК⁷ C07C243/26, A61K31/662. Дифенилфосфинилметангидразид, обладающий биологической активностью, и способ его получения / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, Л.Р. Шайхутдинова, М.Ю. Волков, С.Ю. Иванова, Р.Ф. Каримова, О.Д. Хайруллина; заявитель и патентообладатель КНИТУ; заявл. 30.11.2021; опубл. 09.11.2022, Бюл. № 31. – 10 с.: ил.

126. Газизов, М.Б. Первый представитель фосфорилированных гидразидов муравьиной кислоты с тремя связями Р—С: синтез и присоединение к фосфорилированным 4-метилехинонам / М.Б. Газизов, Р.К. Исмагилов, С.Ю. Иванова, Р.Ф. Каримова, А.Л. Писцова, Р.А. Хайруллин, Н.Н. Газизова, Л.Р. Шайхутдинова, А.Т. Губайдуллин, О.И. Гнездилов // Изв. АН. Сер. хим. – 2022. – Т. 3. – С. 457-463.

127. Разумов, А.И. Синтез фосфорилированных гидразонов и 1,2,4-оксодиазолов / А.И. Разумов, Р.Л. Позняк, К.Б. Брудная, М.Г. Р.И. Берим, Слепова, Ш.З. Туктарова, Г.Ф.Ржевская // ЖОХ. – 1967. – Т. 37. – С. 421-424.

128. Zhang, J.-Q. Chlorosilane-Catalyzed Coupling of Hydrogen Phosphine Oxides with Acyl Chlorides Generating Acylphosphine Oxides / J.-Q. Zhang, L.-B. Han // Org. Lett. – 2020. – V. 22. – P. 4633-4637.

129. Крутов, И.А. Превращения бис(2-хлорэтил) арилфосфонитов в присутствии эфиров галогенуксусных кислот / И.А. Крутов, Р.Н. Бурангулова, Е.Л. Гаврилова, Р.И. Тарасова // ЖОХ. – 2016. – Т. 52. – С. 344-349.

130. Krutov, I.A. Transformations of bis(2-chloroethyl)arylphosphonites in the presence of haloacetic acid esters / I.A. Krutov, R.N. Burangulova, E.L. Gavrilova, R.I. Tarasova // Russ. J. Org. Chem. – 2016. – V. 52. – P. 324-328.

131. Патент 2814311 Российская Федерация, МПК⁷ C07C241/04, A61K31/66. Способ получения гидразидадифенилфосфинилмуравьиной кислоты / Е.Л. Гаврилова, Р.Н. Бурангулова, И.А. Крутов, А.О. Исаева, Д.К. Комунарова; заявитель и патентообладатель КНИТУ; заявл. 28.07.2023; опубл. 28.02.2024, Бюл. № 7.

132. Samigullina, A.I. Labile crystal structure of *N*1-(diphenylphosphoryl)acetyl-thiosemicarbazide / A.I. Samigullina, A.O. Isaeva, I.A. Krutov, R.N. Burangulova, E.L. Gavrilova, D.V. Zakharychev, A.T. Gubaidullin // J. Struct. Chem. – 2023. – V.64. – P. 276-287.

133. Самигуллина, А.И. Конформационное поведение *N*1-(дифенилфосфорил)ацетил-*N*4-фенилтиосемикарбазида в различных кристаллических окружениях / А.И. Самигуллина, И.А. Крутов, Е.Л. Гаврилова, А.Т. Губайдуллин // Кристаллография. – 2021. – Т.61. – С. 433-440.

134. Fedyanin, I.V. Structures of a phosphoryl derivative of 4-allyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione: an illustrative example of conformational polymorphism / I.V. Fedyanin, A.I. Samigullina, I.A. Krutov, E.L. Gavrilova, D.V. Zakharychev // Crystals. – 2021. – V.11. – P. 1126 (1-13).

135. Исаева, А.О. Взаимодействие гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты с изотиоцианатами / А.О. Исаева, И.А. Крутов, Р.Н. Бурангулова, Д.К. Комунарова, А.И. Самигуллина, Е.Л. Гаврилова // ЖОХ. – 2023. – Т. 93. – С. 1917-1926.

136. Isaeva, A.O. Reaction of diphenylphosphinal formic acid hydrazide with isothiocyanates / A.O. Isaeva, I.A. Krutov, R.N. Burangulova, D.K. Komunarova, A.I. Samigullina, E.L. Gavrilova // Russ. J. Gen. Chem. – 2023. – V. 93. – P. S463-S471.

137. Самигуллина, А.И. Воспроизводимый супрамолекулярный синтон в кристаллах производных *N*4-замещенного *N*1-(дифенилфосфорил)ацетил-тиосемикарбазида / А.И. Самигуллина, А.О. Исаева, И.А. Крутов, Р.Н. Бурангулова, Е.Л. Гаврилова, А.Т. Губайдуллин // Вестник технологического университета. – 2023. – Т. 26. – С. 5-10.

138. Самигуллина, А.И. Полиморфизм в кристаллах *N*4-этил-*N*1-(дифенилфосфорил)ацетил-тиосемикарбазида / А.И. Самигуллина, А.О. Исаева, Д.К. Комунарова, Р.Н. Бурангулова, Е.Л. Гаврилова, Д.В. Захарычев, А.Т. Губайдуллин // ЖСК. – 2024. – Т. 65. – С. 124401.

139. Цветков, Е.Н. Простой способ генерирования замещенных фосфид- и фосфинит-анионов и синтеза на их основе / Е.Н. Цветков, Н.А. Бондаренко, И.Г. Малахова, М.И. Кабачник // ЖОХ. – 1985. – Т. 55. – С. 11-26.
140. Ocone, L.R. Diphenylphosphinic acid / L.R. Ocone, C.W. Schaumann, B.R. Block, E.N. Walsh // Inorg. Synth. – 1966. – V. 8. – P. 71–73.
141. Zhang, G.-Q. Solubilities of diphenylphosphinic acid in selected solvents / G.-Q. Zhang, L.-S. Wang, R.-L. Fan, X.-Z. Shao, X.-F. Wang // J. Chem. Eng. Data. – 2008. – V. 53. – P. 1192-1195.
142. Rao, H.A. Versatile and efficient ligand for copper-catalyzed formation of C-N, C-O, and P-C bonds: pyrrolidine-2-phosphonic acid phenyl monoester / H. Rao, Y. Jin, Y.A. Jiang // Chem. Eur. J. – 2006. – V. 12. – P. 3636-3646.
143. Ghorbani-Choghamarani, A. Domino synthesis of novel series of 4-substituted 5-thioxo-1,2,4-triazolidin-3-one derivatives / A. Ghorbani-Choghamarani, S. Sardari // Chem. Pap. – 2012. – V. 66. – P. 1078-1081.
144. Guha, P.C. Action of urea upon thiosemicarbazides: Simultaneous formation of thiol-keto-triazoles, amino-ketothiodiazoles, endoxytriazole and aminothioli-triazoles / P.C. Guha, P.C. Sen // Chem. Pap. – 1977. – V. 4. – P. 43-50.
145. Altland, H.W. Cyclization of 1-substituted-3-thiosemicarbazides to triazole derivatives under alkaline conditions / H.W. Altland, P.A. Graham // J. Heterocycl. Chem. – 1978. – V. 15. – P. 377-384.
146. Patent 3862125 United States, МПК⁷ C07D249/12. *N,N*-dimethyl-*O*-[8-alkyl-3-alkylmercapto-1,2,4-triazolyl(5)]-carbamic acid esters / H. Hoffman, I. Hammann; Assignee: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, Germany; filed: 19.09.1973; published: 21.01.1975, Appl. № 398628. – 11 p.
147. Schenone, S. Synthesis and anti-inflammatory activity of esters derived from 5-aryl-1, 2-dihydro-2-(2-hydroxyethyl)-3*H*-1, 2, 4-triazole-3-thiones / S. Schenone, O. Bruno, A. Ranise, F. Bondavalli, W. Filippelli, F. Rossi, G. Falcone // II Farmaco. – 1998. – V. 53. – P. 590-593.

148. Zong, G. Synthesis, fungicidal evaluation and 3D-QSAR studies of novel 1, 3, 4-thiadiazole xylofuranose derivatives / G. Zong, X. Yan, J. Bi, R. Jiang, Y. Qin, H. Yuan, Y. Dong, S. Jin, J. Zhang // *Plos one*. – 2017. – V. 12. – P. 1-16.
149. Kalidhar, U. 1,3,4-Thiadiazole derivatives and their biological activities: A review / U. Kalidhar, A. Kaur // *J. Pharm. Biol.* – 2011. – V. 4. – P. 1091-1106.
150. Li, Y. A promising structure in medicinal chemistry / Y. Li, J. Geng, Y. Liu, S. Yu, G. Zhao // *Chem. Med. Chem.* – 2013. – V. 8. – P. 27-41.
151. Kier, L.B. A new class of antimicrobial agents / L.B. Kier, M.C. Dodd, P. Sapko, T.G. Stewart // *Chem. Med. Chem.* – 1964. – V. 204. – P. 697-697.
152. Masereel, B. Carbonic anhydrase inhibitors: Anticonvulsant sulfonamides incorporating valproyl and other lipophilic moieties / B. Masereel, S. Rolin, F. Abbate, A. Scozzafava, C.T. Supuran // *J. Med. Chem.* – 2002. – V. 45. – P. 312-320.
153. Kamal, M. 1,3,4-Thiadiazole as antimicrobial agent: A review / M. Kamal, A.K. Shakya, T. Jawaid // *Int. J. Biomed. Res.* – 2011. – V. 2. – P. 46-61.
154. Jain, A.K. 1,3,4-Thiadiazole and its derivatives: A review on recent progress in biological activities / A.K. Jain, S. Sharma, A. Vaidya, V. Ravichandran, R.K. Agrawal // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2013. – V. 81. – P. 557-576.
155. Hu, Y. 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, reactions, and applications in medicinal, agricultural, and materials chemistry / Y. Hu, C.Y. Li, X.M. Wang, Y.H. Yang, H.L. Zhu // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114. – P. 5572-5610.
156. Camoutsis, C. Sulfonamide-1,2,4-thiadiazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies / C. Camoutsis, A. Geronikaki, A. Ciric, M. Soković, P. Zoumpoulakis, M. Zervou // *Chem. Rev.* – 2010. – V. 58. – P. 160-167.

157. Haider, S. 1,3,4-Thiadiazoles: A potent multi targeted pharmacological scaffold / S. Haider, M.S. Alam, H. Hamid // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V. 92. – P. 156-177.
158. Zhou, S. Synthesis and antifungal activity of novel 1-(1*H*-benzoimidazol-1-yl) propan-2-one oxime-ethers containing the morpholine moiety / S. Zhou, F. Li, P. Zhang, L. Jiang // Res. Chem. Intermed. – 2013. – V. 39. – P. 1735-1743.
159. Kadi, A.A. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives / A.A. Kadi, E.S. Al-Abdullah, I.A. Shehata, E.E. Habib, T.M. Ibrahim, A.A. El-Emam // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45. – P. 5006-5011.
160. Maddila, S. Synthesis and anti-inflammatory activity of some new 1,3,4-thiadiazoles containing pyrazole and pyrrole nucleus / S. Maddila, S. Gorle, Ch. Sampath, P. Lavanya // J. Saudi Chem. Soc. – 2016. – V. 20. – P. S306-S312.
161. Cristina, A. Heterocycles 48. Synthesis, characterization and biological evaluation of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as anti-inflammatory agents / A. Cristina, D. Leonte, L. Vlase, L.C. Bencze, S. Imre, G. Marc, B. Apan, C. Mogosan, V. Zaharia // Molecules. – 2018. – V. 23. – P. 2425-2425.
162. Chen, Z. Synthesis and Antiviral Activity of 5-(4-Chlorophenyl)-1,3,4-Thiadiazole Sulfonamides / Z. Chen, W. Xu, K. Liu, S. Yang, H. Fan, P.S. Bhadury, D.-Y. Hu, Y. Zhang // Molecules. – 2010. – V. 15. – P. 9046-9056.
163. Gan, X. Synthesis and antiviral evaluation of novel 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole-chalcone conjugates / X. Gan, D. Hu, Z. Chen, Y. Wang, B. Song // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2017. – V. 27. – P. 4298-4301.
164. Yu, L. Synthesis and antiviral activity of novel 1,4-pentadien-3-one derivatives containing a 1,3,4-thiadiazole moiety / L. Yu, X. Gan, D. Zhou, F. He, S. Zeng, D. Hu // Molecules. – 2017. – V. 22. – P. 658-658.
165. Foroumadi, A. Antituberculosis agents x. synthesis and evaluation of In Vitro antituberculosis activity of 2-(5-nitro-2-furyl)- and 2-(1-methyl-5-nitro-1*H*-

imidazol-2-yl)-1,3,4-thiadiazole derivatives / A. Foroumadi, F. Soltani, R. Jabini, M.H. Moshafi, F.M. Rasnani // *Arch. Pharm. Res.* – 2004. – V. 27. – P. 502-506.

166. Talath, S. Synthesis, antibacterial and antitubercular activities of some 7-[4-(5-amino-[1,3,4]thiadiazole-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl] fluoroquinolonic derivatives / S. Talath, A.K. Gadad // *Eur. J. Med. Chem.* – 2006. – V. 41. – P. 918-924.

167. Quintana, C. Cyrhetrenyl and ferrocenyl 1,3,4-thiadiazole derivatives: Synthesis, characterization, crystal structures and in vitro antitubercular activity / C. Quintana, A.H. Klahn, V. Artigas, M. Fuentealba, C. Biot, I. Halloum, L. Kremer, R. Arancibia // *Inorg. Chem. Commun.* – 2015. – V. 55. – P. 48-50.

168. Kumar, D. Synthesis and anticancer activity of 5-(3-indolyl)-1,3,4-thiadiazoles / D. Kumar, N.M. Kumar, K.-H. Chang, K. Shah // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45. – P. 4664-4668.

169. Sun, J. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 1,3,4-thiadiazole derivatives containing 1,4-benzodioxan as potential antitumor agents / J. Sun, Y.-S. Yang, W. Li, Y.-B. Zhang, X.-L. Wang, J.-F. Tang, H.-L. Zhu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – P. 6116-6121.

170. Dogan, H.N. Synthesis of new 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities / H.N. Dogan, A. Duran, S. Rollas, G. Sener, M.K. Uysal, D.L. Gulen // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – V. 10. – P. 2893-2898.

171. Masereel, B. Carbonic anhydrase inhibitors: anticonvulsant sulfonamides incorporating valproyl and other lipophilic moieties / B. Masereel, S. Rolin, F. Abbate, A. Scozzafava, C.T. Supuran // *J. Med. Chem.* – 2002. – V. 45. – P. 312-320.

172. Siddiqui, N. Synthesis, anticonvulsant and toxicity screening of thiazolyl-thiadiazole derivatives / N. Siddiqui, W. Ahsan // *Med. Chem. Res.* – 2011. – V. 20. – P. 261-268.

173. Egorov, D.M. Some features of phosphorylation of 4-substituted thiosemicarbazides with chloroethynylphosphonates / D.M. Egorov, I.S. Chernov,

M.V. Popchuk, V.A. Polukeev, A.V. Dogadina // Russ. J. Gen. Chem. – 2019. – V. 89. – P. 2036-2043.

174. Golovchenko, A.V. A facile synthesis of derivatives of (1,3,4-thiadiazol-2-yl)glycine and its phosphonyl analogue / A.V. Golovchenko, S.G. Pilyo, V.S. Brovarets, A.N. Chernegab, B.S. Dracha // Synthesis. – 2003. – V. 18. – P. 2851-2857.

175. Oruç, E.E. 1,3,4-Thiadiazole derivatives. synthesis, structure elucidation, and structure–antituberculosis activity relationship investigation / E.E. Oruç, S. Rollas, F. Kandemirli, N. Shvets, A.S. Dimoglo // J. Med. Chem. – 2004. – V. 47. – P. 6760-6767.

176. Hongyu, Z. Design, synthesis, cytoselective toxicity, structure-activity relationships, and pharmacophore of thiazolidinone derivatives targeting drug-resistant lung cancer cells / Z. Hongyu, S. Wu, S. Zhai, A. Liu, Y. Sun, R. Li, Y. Zhang, S. Ekins, P.W. Swaan, B. Fang, B. Zhangand, B. Yan // J. Med. Chem. – 2008. – V. 51. – P. 1242-1251.

177. Barreca, M.L. Design, synthesis, structure-activity relationships, and molecular modeling studies of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV agents / M.L. Barreca, J. Balzsarini, A. Chimirri, E.D. Clercq, L.D. Luca, H.D. Höltje, M. Höltje, A.M. Monforte, P. Monforte, C. Pannecouque, A. Rao, M. Zapalla // J. Med. Chem. – 2002. – V. 45. – P. 5410-5413.

178. Solomon, V.R. Design, synthesis, structure-activity relationships, and molecular modeling studies of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV agents / V.R. Solomon, W. Haq, K. Srivastava, S.K. Puri, S.B. Katti // J. Med. Chem. – 2007. – V. 50. – P. 394-398.

179. Kucukguzel, G.C. Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide / G.C. Kucukguzel, J.R. Shchullek, A. Kaocatepe, E.D. Clercq, F. Sahin, M. Gulluce // Eur. J. Med. Chem. – 2006. – V. 41. – P. 353-359.

180. Diurno, M.V. Synthesis and antihistaminic activity of some thiazolodin-4-ones / M.V. Diurno, O. Mazzoni, P.E. Calignano, F. Giorodano, A. Bolognese // J. Med. Chem. – 1996. – V. 35. – P. 2910-2912.

181. Archana, Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl quinazolin-4 3H-ones as potential anticonvulsant agents / Archana, V.K. Srivastava, A. Kumar // Eur. J. Med. Chem. – 2002. – V. 37. – P. 873-882.

182. Desai, K.G. A facile microwave enhanced synthesis of sulfur-containing 5-membered heterocycles derived from 2-mercaptobenzothiazole over ZnCl_2/DMF and antimicrobial activity evaluation / K.G. Desai, K.R. Desai // J. Sulfur Chem. – 2007. – V. 27. – P. 315-328.

183. Jackson, C.M. Evolution of thiazolidine-based blockers of human Kv1.5 for the treatment of atrial arrhythmias / Jackson C.M., Blass B., Coburn K., Djandjighian L., Fadayel G., Fluxe A.J., Hodson S.J., Janusz J.M., Murawsky M., Ridgeway J.M., White R.E., Wu S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – V. 17. – P. 282-284.

184. Исаева, А.О. Синтез новых фосфорилированных триазол-3-онов на основе производных фосфорилуксусных кислот и различных изоцианатов / А.О. Исаева, Р.Н. Бурангулова, И.А. Крутов, Д.К. Комунарова, Е.Л. Гаврилова // Вестник технологического университета. – 2022. – Т. 25. – С. 5-10.

185. Kumari, M. Synthesis and biological evaluation of heterocyclic 1,2,4-triazole scaffolds as promising pharmacological agents / M. Kumari, S. Tahlan, B. Narasimhan, K. Ramasamy, S.M. Lim, S.A.A. Shah, S. Kakkar // BMC Chem. Biol. – 2021. – V. 15. – P. 1-16.

186. Гордон А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. – М.: Мир, 1976. – 541 с.

187. CrysAlisPro. Version 1.171.41.106a. *RigakuOxfordDiffraction*, 2021.

188. Sheldrick, G.M. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination / G.M. Sheldrick // Acta Cryst. A. – 2015. – V. 71. – P. 3-8.

189. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G.M. Sheldrick // *Acta Cryst. C.* – 2015. – V. 71. – P. 3-8.
190. Dolomanov, O.V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann // *J. Appl. Cryst.* – 2009. – V. 42. – P. 229-341.
191. Dolomanov, O.V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / C.F. Macrae, I. Sovago, S.J. Cottrell, P.T.A. Galek, P. McCabe, E. Pidcock, M. Platings, G.P. Shields, J.S. Stevens, M. Towler, P.A. Wood // *J. Appl. Cryst.* – 2020. – V. 52. – P. 226-235.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Основные кристаллохимические параметры исследованных соединений

№ соединения (растворитель)	a, Э	b, Э	c, Э	б, °	в, °	г, °	V, Э ³	Простр. группа	Z / Z'	d _{выч} , г/см ³	R _{gt} / N _{ref} (I>2σ(I))
2.1г	10.7296(1)	18.7705(2)	8.44568(8)	90	92.2913(9)	90	1699.61(3)	P2 ₁ /c	4/1	1.358	0.0407 / 3259
2.1д-I	10.53831(9)	19.0907(2)	8.70610(7)	90	92.8353(8)	90	1749.38(3)	P2 ₁ /c	4/1	1.372	0.0837 / 3453
2.1д-II	8.0657(1)	22.5710(3)	9.89879(11)	90	107.1818(13)	90	1721.67(4)	P2 ₁ /c	4/1	1.394	0.0408 / 3351
2.1д-III	8.22955(5)	22.3836(1)	9.83145(7)	90	106.0288(7)	90	1740.62(2)	Pc	4/2	1.379	0.0254 / 6117
2.1е	8.57478(6)	25.96027(19)	9.71663(7)	90	106.2170(8)	90	2076.89(3)	P2 ₁ /c	4/1	1.329	0.0778 / 4224
2.2а (ДМСО, 1:2)	10.0035(1)	10.2085(1)	12.6903(2)	78.1667(9)	67.554(1)	79.573(1)	1164.73(3)	P-1	2/1	1.356	0.0286 / 4961
2.2б	8.92240(4)	18.7637(1)	20.7931(1)	90	90.3360(4)	90	3481.06(3)	P2 ₁ /c	8/2	1.371	0.0277 / 7259
2.2г (Н₂О, 2:1)	8.7364(2)	18.7636(4)	10.6586(2)	90	107.619(1)	90	1665.26(6)	P2 ₁	4/2	1.341	0.0618 / 11997

№ соединени я (растворит ель)	a, Е	b, Е	c, Е	б, °	в, °	г, °	V, Е ³	Про стр. гру ппа	Z / Z'	d _{выт} , г/см ³	R _{gt} / N _{ref} (I>2σ(I))
2.2д	21.43422(6)	21.43422(6)	17.92590(8)	90	90	90	8235.62(6)	I4 ₁ / a	16/ 1	1.12 1	0.1939 / 4291
2.2д-II (ДМФА, 1:1)	10.98284(7)	10.54208(5)	18.9287(1)	90	106.3419(6)	90	2103.06(2)	P2 ₁ / c	4/1	1.32 8	0.0314 / 4531
2.2е (ДМСО, 1:1)	8.24251(7)	11.8872(1)	13.0703(1)	79.6319 (9)	85.3429(9)	72.432 6(9)	1200.48(2)	P-1	2/1	1.32 7	0.0273 / 5108
3.1d	12.8383(1)	12.4117(1)	10.5373(1)	90	104.4920(10)	90	1625.64(2)	P2 ₁ / c	4/1	1.34 6	0.0317 / 3164
3.1д	13.0366(3)	12.4700(2)	10.6393(2)	90	106.644(2)	90	1657.13(6)	P2 ₁ / c	4/1	1.37 6	0.0387 / 3206
11	9.85975(8)	5.60971(5)	23.2400(2)	90	100.6728(9)	90	1263.17(2)	P21 /c	4/1	1.46 9	0.0420 / 2583
12.1в	9.57412(8)	9.51683(9)	20.5990(2)	90	92.3902(7)	90	1875.25(3)	P2 ₁ / c	4/1	1.38 6	0.0841 / 3952
12.1в-II (ДМФА, 2:1)	9.86207(18)	11.0456(2)	11.5542(2)	79.452(2)	66.444(2)	79.009(2)	1124.57(4)	P-1	2/1	1.37 2	0.0303 / 4746

№ соединени я (растворит ель)	a, E	b, E	c, E	б, °	в, °	г, °	V, E ³	Прост р. групп а	Z / Z'	d _{выч} , г/см ³	R _{gt} / N _{ref} ($I > 2\sigma(I)$)
12.1г	8.4322(1)	9.3155(2)	10.1119(2)	80.969 (1)	87.768(1)	80.638(1)	773.92 (2)	<i>P</i> -1	2/1	1.41 3	0.0753 / 3249
12.1д	11.10482(4)	13.30947(6)	24.2166(1)	100.95 51(4)	93.7885(3)	104.4494(4)	3378.4 9(3)	<i>P</i> -1	8/4	1.35 0	0.0297 / 13647
12.1е	12.46855(8)	9.67638(6)	16.4118(1)	90	96.1571(6)	90	1968.6 7(2)	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	4/1	1.34 1	0.0307 / 4219
12.2в	8.9748(2)	16.9907(4)	24.0533(7)	90	90	90	3667.8 4(16)	<i>Pbca</i>	8/1	1.36 7	0.0517 / 3807
12.2г	15.04472(8)	8.57413(4)	24.0425(1)	90	107.8209(5)	90	2952.5 6(3)	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	8/1	1.41 9	0.0761 / 3185
12.2е	9.70236(5)	8.85768(4)	11.22857(5)	90	96.1831(4)	90	959.37 5(8)	<i>P</i> 2 ₁	2/1	1.32 7	0.0270 / 4171
13г	5.96905(6)	18.7773(2)	16.25786(18)	90	99.7929(10)	90	1795.6 7(3)	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	4/1	1.43 3	0.0288 / 3838
13д	5.67915(3)	9.19599(6)	35.7692(2)	90	90.0140(4)	90	1868.0 6(2)	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	4/1	1.42 7	0.1381 / 3913
14в	7.96894(6)	12.2000(1)	12.2429(1)	77.734 5(7)	84.2642(7)	76.7012(7)	1130.2 8(2)	<i>P</i> -1	2/1	1.33 8	0.0306 / 4666
14е	7.5276(4)	12.0676(6)	12.5002(6)	83.981 (4)	89.145(4)	77.321(4)	1101.6 8(10)	<i>P</i> -1	2/1	1.35 5	0.0421 / 4095

№ соединения (растворитель)	a, Е	b, Е	c, Е	б, °	в, °	г, °	V, Е ³	Прост р. групп а	Z / Z'	d _{выт} , г/см ³	R _{gt} / N _{ref} ($I > 2\sigma(I)$)
15.1a (ДМСО, 2:2)	12.7957(3)	13.0075(3)	16.6098(4)	67.344(1)	76.806(1)	63.327(1)	2274.6(1)	P-1	4/2	1.318	0.0510 / 9241
15.1a-II	9.84598(4)	23.0589(1)	16.96128(9)	90	90.7187(5)	90	3850.54(3)	P2 ₁	8/4	1.288	0.0351 / 14666
15.1a-III	15.08626(9)	16.6534(1)	18.7084(1)	70.3519(5)	67.3414(5)	69.5855(5)	3952.76(4)	P-1	8/4	1.255	0.0322 / 15912
15.1б	10.6487(2)	17.7624(3)	9.8845(2)	90	94.8270(10)	90	1862.99(6)	P2 ₁ /c	4/1	1.402	0.0436 / 4867
15.1б-II (CHCl ₃ , 2:1)	9.79541(13)	15.96348(16)	27.9354(4)	90	90	90	4368.23(10)	Pca2 ₁	4/1	1.378	0.1920 / 9638
15.1в	13.5284(3)	14.9929(3)	10.3192(2)	90	94.742(2)	90	2085.88(7)	P2 ₁ /c	4/1	1.297	0.0509 / 7439
16.1a	19.98232(9)	9.49133(5)	25.5932(1)	90	92.8005(4)	90	4848.18(4)	I2	8/2	1.295	0.0285 / 9921
16.1б (ДМСО, 1:1)	11.4139(3)	11.4340(3)	12.7585(3)	72.414(1)	69.850(1)	75.998(1)	1472.31(7)	P-1	2/1	1.332	0.0336 / 9757
16.1в (ДМСО, 1:1)	8.88631(7)	12.08581(9)	14.7463(1)	87.4008(7)	86.7107(7)	83.7286(6)	1570.43(2)	P-1	2/1	1.308	0.0333 / 6621
15.2б	12.94907(9)	7.07326(5)	19.7559(2)	90	91.0498(6)	90	1809.18(2)	P2 ₁ /n	4/1	1.393	0.0345 / 3690