

УДК 547.386 + 547.79 + 547.556.8

## ОБРАЗОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ И 3-АМИНО-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВ В РЕАКЦИЯХ N-АЦИЛТИОМОЧЕВИН С ДИНУКЛЕОФИЛАМИ

Л.Г.Бобошко, М.Ю.Зубрицкий, В.В.Коваленко, В.А.Михайлов, А.Ф.Попов, В.Б.Рыбаков\*, В.А.Савелова\*\*, Н.А.Таран

Институт физико-органической химии и углехимии им. Литвиненко, 83114, г. Донецк, ул. Р.Люксембург, 70. E-mail: v\_mikhailov@yahoo.com.

\* Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова

\*\* Белгородский государственный университет

*Ключевые слова:* 3-амино-1,2,4-триазолы; 3-амино-1,2,4-оксадиазолы; N-ацилтиомочевины; гидразины; гидроксилламин

**Изучены новые реакции замещенных ацилтиомочевин с динуклеофилами: гидразином, фенилгидразином и гидроксилламин. Установлено строение образующихся продуктов — 3-ариламино-1,2,4-триазолов, 1-фенил-3-ариламино-1,2,4-триазолов, 3-ариламино-1,2,4-оксадиазолов.**

**THE FORMATION OF THE SUBSTITUTED 3-AMINO-1,2,4-TRIAZOLES AND 3-AMINO-1,2,4-OXADIAZOLES IN THE REACTIONS OF ACYLTHIOUREAS WITH DINUCLEOPHILES**

**L.G.Boboshko, M.Yu.Zubritskiy, V.V.Kovalenko, V.A.Mikhailov, A.F.Popov, V.B.Rybakov, V.A.Savvelova, N.A.Taran**

**New reactions of the substituted acylthioureas with dinucleophiles such as hydrazine, phenylhydrazine and hydroxylamine have been studied. The structures of the products of 3-arylaminio-1,2,4-triazoles, 1-phenyl-3-arylaminio-1,2,4-triazoles and 3-arylaminio-1,2,4-oxadiazoles have been determined.**

**УТВОРЕННЯ ЗАМІЩЕНИХ 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ ТА 3-АМІНО-1,2,4-ОКСАДІАЗОЛІВ У РЕАКЦІЯХ N-АЦИЛТІОСЕЧОВИН З ДИНУКЛЕОФІЛАМИ**

**Л.Г.Бобошко, М.Ю.Зубрицький, В.В.Коваленко, В.О.Михайлов, А.Ф.Попов, В.Б.Рибаков, В.А.Савьолова, Н.А.Таран**

**Вивчені нові реакції заміщених ацилтіосечовин з динуклеофілами: гідразином, фенілгідразином та гідроксилламіном. Встановлена будова продуктів 3-ариламіно-1,2,4-триазолів, 1-феніл-3-ариламіно-1,2,4-триазолів, 3-ариламіно-1,2,4-оксадіазолів.**

Гетероциклические системы 1,2,4-триазола и 1,2,4-оксадиазола и их аминокпроизводные представляют значительный интерес как источники новых биологически активных соединений. Простейший 3-амино-1,2,4-триазол известен как гербицид, токсичный для теплокровных [1]. 3-(Диалкил)амино-1,2,4-триазолы проявляют активность как антагонисты рецепторов, связанных с регуляцией уровня кортикотропина [2, 3]. Ариламиноппроизводные 1,2,4-триазолов и 1,2,4-оксадиазолов изостерны [4] к проявляющим разнообразную биологическую активность ариламиноппроизводным пиразола [5], имидазола [6], оксазола [7], тиазола [8], 1,2,4-тиадиазола [9], 1,3,4-тиадиазола [10] и 1,2,3-триазола [11]. Логично было бы ожидать проявления активности в ряду соответствующих ариламиноппроизводных 1,2,4-триазола и -1,2,4-оксадиазола. О биологической активности 3-ариламино-1,2,4-триазолов и 3-ариламино-1,2,4-оксадиазолов известно немного [12-14]. Скудость

имеющихся данных, возможно, обусловлена синтетическими трудностями в получении 3-ариламинопроизводных 1,2,4-триазола и 1,2,4-оксадиазола и их склонностью к трансформациям под действием света или в присутствии достаточно сильных нуклеофилов [15]. N-Арилирование экзотрициклического атома азота в 3-амино-1,2,4-триазоле описано лишь для активированных галогениназолов [13]. Более надежным представляется замыкание кольца азола для предшественника, уже содержащего нужный фрагмент ариламина. Для создания цикла 1,2,4-оксадиазола обычно используются реакции амидоксимов с ацилгалогенидами (или их эквивалентами) [16]; аналогичные реакции амидразонов с карбонильными соединениями используются для замыкания кольца 1,2,4-триазола [17]. Другие достаточно общие подходы включают щелочную циклизацию ацилтиосемикарбазидов [18-20], реакции гидразинов с ацилированными иминоэфиром [21]. Однако,

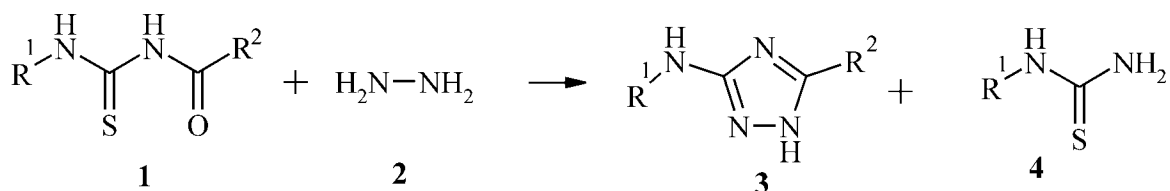


Схема 1

эти реакции непригодны для получения 3-арил-аминопроизводных. 3-Амино-, 3-алкил- и 3-диалкиламино-1,2,4-триазолы были получены из ацилзамещенных S-метилтиуриновых солей [2, 3, 22] и близких по строению бензтриазолил-формамидинов [23] в реакции с гидразином и его производными. Пока неясно, можно ли таким путем получить 3-ариламинотриазолы, поскольку в литературе приведен только отрицательный пример [23]. Реакция Айнхорна-Бруннера была с успехом применена для синтеза 1,2,4-триазолов из ациламидов [24] и их тиоаналогов [25]. Тиоамиды обычно более активны в этой реакции, чем их кислородные аналоги и реагируют не только с гидразином, но и с гидроксиламином. Можно было бы предположить, что ацилтиомочевинны будут эффективными предшественниками для получения 3-аминопроизводных 1,2,4-триазола и 1,2,4-оксадиазола. Имеющиеся результаты скорее противоречат этому предположению. Так, ранее было показано, что алкилзамещенные ароилтиомочевинны не склонны реагировать с гидразином и гидроксиламином [25].

Целью настоящей работы было выяснить, можно ли ввести ацилтиомочевинны в реакции с гидразинами и гидроксиламином и можно ли получить циклические продукты в этих реакциях.

### Результаты и их обсуждение

#### Реакция N-арил-N'-ацилтиомочевин с гидразином

При кипячении растворов N-арил-N'-ароилтиомочевин 1 с гидразином выделяются газообразные продукты (вероятно, сероводород), исходная тиомочевина полностью расходуется (по данным ВЭЖХ). Основными продуктами реакции являются 3-ариламино-5-арил-1,2,4-триазолы 3 и арилтиомочевинны 4 (схема 1, табл. 1). Строение тиомочевин 4 установлено сравнением времен удерживания с заводскими образцами, полученными по известным методикам [26], и в одном случае (см. экспериментальную часть) результатами масс-,  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии, сопоставлением температуры плавления с литературной. Состав продуктов 3 установлен на основании результатов элементного анализа (табл. 2) и масс-спектроскопии, их

строение как триазолов предложено на основании результатов ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии (табл. 3, 4). Интерпретация спектров ЯМР этих соединений часто затруднена вследствие обычной для 1,2,4-триазолов прототропии (равновесия между 1H и 2H формами) и обсуждается позже. С целью однозначного определения строения продуктов для 3-(6'-метилпирид-2'-иламино)-5-фенил-1,2,4-триазола 3х было предпринято рентгеноструктурное исследование. Результаты анализа, подтверждающие указанную структуру, депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 272092).

Реакцию бензоилтиомочевин 1 можно проводить в различных растворителях, но наибольшее содержание триазола в реакционной смеси наблюдается при нагревании в диоксане (табл. 5). В дальнейшем все препаративные опыты проводились в этом растворителе. Для выяснения стехиометрии реакции проводили при различном соотношении реагентов; результаты приведены в табл. 6. Полная конверсия достигается уже при небольшом избытке гидразина. Вероятно, стехиометрия реакции близка к 1:1, и лишь небольшая часть гидразина уносится выделяющимся сероводородом (на стенках холодильника в небольшом количестве оседает желтый твердый налет, исчезающий спустя несколько часов). Препаративные опыты проводились при полутора-двукратном избытке гидразина. Методики выделения и очистки образующихся 3-амино-1,2,4-триазолов описаны в экспериментальной части, выход продуктов варьирует от 10 до 80% (табл. 1). Варьирование структуры N-замещенных-N'-ацилтиомочевин показало, что реакцию можно провести с различными ацилпроизводными (производными бензойной, уксусной, пироглиевой кислот), несущими арильный, гетероарильный или гетероаралкильный заместители у второго атома азота (в последнем случае выходы 3-аминотриазолов существенно снижаются). Процесс совместим с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в обоих бензольных кольцах и с различными функциональными заместителями (OH, COOH).

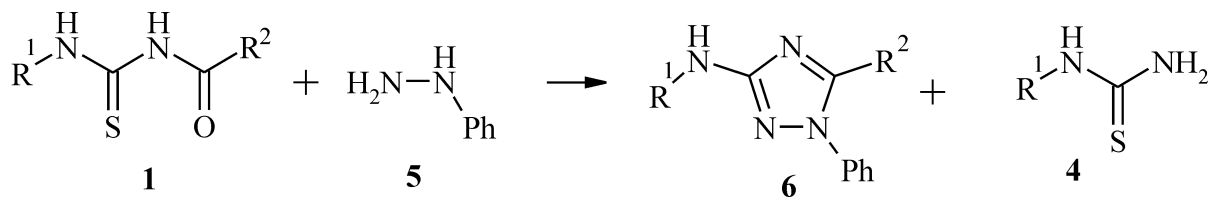


Схема 2

Таблица 1

Содержание в реакционной массе и выходы синтезированных азолов

Продукт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Содержание в реакц. массе, %	Выход азола, %
За	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	33%	2%
Зб	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	72%	19%
Зв	2,5-(Me) 2-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	50%	13%
Зг	2,5-(Me) 2-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	31%
Зд	3,4-(Me) 2-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	63%	22%
Зе	2-Me-5-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	66%	42%
Зж	4-Me-3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80%	54%
Зз	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	67%	44%
Зи	3-COOH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	68%	33%
Зк	4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	24%	9%
Зл	4-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	52%	11%
Зм	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	67%	34%
Зн	2-Фурфурил	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	22%	10%
Зо	Нафтил-1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	51%	42%
Зп	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60%	60%
Зр	3-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	86%	50%
Зс	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	68%	38%
Зт	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	55%
Зу	6-Me-C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80%	76%
бс	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	79%
бц	5-Me-C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	78%
бч	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	59%
бш	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	2-Фурфурил	-	76%
бщ	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	Me	-	77%
бя	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	96%	58%
8и	3-COOH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	66%	37%
8р	3-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	91%	38%
8ь	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	83%	56%
8ъ	3-НО-4-СООН-С <sub>6</sub> Н <sub>3</sub>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	89%	45%
8э	3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82% <sup>А</sup>	33% <sup>А</sup>
			82% <sup>В</sup>	62% <sup>В</sup>
8ю	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	81% <sup>А</sup>	17% <sup>А</sup>
			93% <sup>В</sup>	33% <sup>В</sup>
8я	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	56%

1) 1,2,4-Триазолы, незамещенные по циклическому атому азота, могут отвечать 1Н-, 2Н- и 4Н-таутомерам. В растворе 3-амино-1,2,4-триазолы (с заместителями, отличными от 2-пиридила) могут существовать в виде смеси 1Н- и 2Н-таутомеров. Вклад 4Н-формы незначителен.

А - реакцию проводили по методу А (в ДМФА).

В - реакцию проводили по методу В (в 1,4-диоксане).

#### Реакция N-арил-N'-ацилтиомочевин с фенилгидразином

Аналогичным образом при тех же оптимальных условиях происходит взаимодействие N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с фенилгидразином. Данный реагент — более слабый нуклеофил и более слабое основание, чем гидразин. По-видимому, из-за этого область определения реакции ограничивается наиболее реакционноспособными исходными ацилтиомочевинами: нитрофенил- и пи-

ридилпроизводными. При этом селективно образуются 1-фенил-3-R<sup>1</sup>-амино-5-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазолы. Результаты элементного анализа, масс, ИК-, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии (табл. 2, 3, 4) для всех веществ находятся в хорошем соответствии с предложенными структурами. Для полного выяснения строения продуктов взаимодействия предпринято рентгеноструктурное исследование 3-(пирид-2-иламино)-1,5-дифенил-1,2,4-триазола бс, которое подтвердило сделанные выводы

Таблица 2

Результаты элементного анализа полученных соединений

№	Брутто-формула	Вычислено, %				Найдено, %			
		C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
3а	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>	63,8	6,4	29,8	-	63,6	6,5	30,1	-
3б	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>	72,0	5,6	22,4	-	71,9	5,6	22,1	-
3в	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub>	72,7	6,1	21,2	-	72,6	6,2	21,3	-
3г	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	66,7	6,2	17,3	-	66,6	6,0	17,2	-
3д	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub>	72,7	6,1	21,2	-	72,5	6,0	21,4	-
3е	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub>	63,3	4,6	19,7	12,5	63,2	4,5	19,7	12,5
3ж	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub>	63,3	4,6	19,7	12,5	63,3	4,6	19,6	12,5
3з	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>4</sub>	-	-	22,0	-	-	-	21,8	-
3и	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	64,3	4,3	20,0	-	64,3	4,2	19,9	-
3к	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	66,7	4,8	22,2	-	66,5	4,5	21,9	-
3л	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub>	70,3	6,9	22,8	-	70,2	6,9	22,9	-
3м	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	59,8	3,9	24,9	-	59,8	3,8	24,9	-
3н	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	65,0	5,0	23,3	-	64,8	5,2	23,5	-
3о	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>	75,5	4,9	19,6	-	75,7	5,2	19,5	-
3п	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub>	61,9	4,8	33,3	-	61,7	4,8	33,5	-
3р	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub>	65,8	4,7	29,5	-	66,0	4,8	29,5	-
3с	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub>	65,8	4,7	29,5	-	65,8	4,8	29,4	-
3т	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub>	66,9	5,2	27,9	-	66,7	5,4	27,9	-
3у	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub>	66,9	5,2	27,9	-	66,8	5,4	28,1	-
6с	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub>	72,8	4,8	22,4	-	73,0	5,0	22,4	-
6ц	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub>	73,4	5,2	21,4	-	73,4	5,1	21,5	-
6ч	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub>	65,6	4,1	20,1	10,2	65,4	4,4	20,1	10,1
6ш	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O	67,3	4,3	23,1	-	67,1	4,5	23,2	-
6щ	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub>	66,9	5,2	27,9	-	66,8	5,2	28,0	-
6я	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	67,2	4,2	19,6	-	67,2	4,2	19,7	-
8и	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	64,1	3,9	14,9	-	64,1	3,8	14,9	-
8р	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O	65,5	4,2	23,5	-	65,5	4,0	23,4	-
8ь	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	49,1	3,7	25,4	-	49,2	3,7	25,5	-
8ъ	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	57,1	4,2	11,8	-	57,1	4,2	11,7	-
8э	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> NO	54,9	3,0	13,7	23,2	54,8	3,0	13,7	23,1
8ю	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	71,7	5,2	16,7	-	71,6	5,2	16,7	-
8я	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	59,6	3,6	19,9	-	59,6	3,6	19,9	-

(CCDC 272094 в Кембриджском банке структурных данных).

Реакция N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с гидроксиламином приводит к образованию соответствующих тиомочевин и производных 3-амино-1,2,4-оксадиазола (см. схему 3). Строение полученных продуктов подтверждено результатами элементного анализа, ПМР-, ИК-, масс-спектрографии; полученные данные представлены в табл. 2, 3. Структура одного соединения — 3-(3-нитрофениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазола была подтверждена рентгеноструктурным исследованием. На ход реакции существенное влияние оказывают условия проведения. Взаимодействие происходит медленно, поэтому для его полного завершения необходимо брать большой избыток реагента. При подборе растворителя были испробованы ацето-

нитрил, метанол, диметилформамид, этиленгликоль, 1,4-диоксан и смесь 1,4-диоксана и уксусной кислоты (табл. 7). Дальнейшие опыты проводили в кипящем 1,4-диоксане или диметилформамиде, так как именно в них наблюдались наибольшие выходы оксадиазолов. Длительность кипячения, необходимая для полного завершения реакции, определялась в каждом конкретном случае по убыли исходной ацилтиомочевин. В процессе выделяется молекулярная сера, и слышен слабый запах сероводорода. От структуры субстрата значительно зависит состав реакционной массы. Реакцию можно осуществить с N-гетероарил- и N-фенил-N'-ацилтиомочевинами, содержащими донорные, акцепторные и некоторые функциональные заместители. Введение акцепторного заместителя в аминокрильный фрагмент ароилтио-

Таблица 3

 $^1\text{H}$  ЯМР, ИК-, масс-спектры синтезированных азолов

Продукт	Химический сдвиг, м.д.			Наиболее интенсивные полосы в ИК-спектре, $\text{cm}^{-1}$	m/e
	Ароматические протоны	NH аминогруппы	NH триазольного цикла		
1	2	3	4	5	6
3а	2,2 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 2,3 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 6,95 (д., 2H), 7,4 (д., 2H)	8,6 (с., 1H)	12,5 (ш.с., 1H)	820, 1060, 1420, 1550 (оч. с.), 1630, 3320*	188
3б	2,25 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 6,95 (д., 2H), 7,4 (м., 5H), 8,0 (д., 2H-H <sub>o</sub> )	8,8 (ш.с., 1H)	12,2 (ш.с., 0,35H) 13,4 (ш.с., 0,65H)	1550 (оч. с.), 1600, 3320*	250
3в	2,25 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 2,35 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 6,6 (ш.д., 1H), 6,95 (д., 1H), 7,4 (ш.с., 3H-H <sub>2M+п</sub> ), 7,8 (с., 1H), 8,0 (д., 2H-H <sub>o</sub> )	8,15 (ш.с., 0,5H)	12,0 (ш.с., 0,6H) 13,6 (ш.с., 0,5H)	730, 1060, 1450, 1550, 1640 (оч.с.), 2920-3430*	264
3г	2,25 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 2,35 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 3,85 (с., 3H-OMe), 3,90 (с., 3H-OMe), 6,65 (ш.с., 1H); 7,0 (ш.с., 2H); 7,3 (ш.с., 1H); 7,6 (с., 2H); 7,85 (ш.д., 1,4 H)	8,2 (с., 0,75 H)	2,05 (с., 0,5H) 13,4 (с., 0,75 H)	1753, 861, 1025, 1146, 1185, 1239, 1260, 1511 (оч. с.), 1533, 1550 (оч. с.), 1598, 2760-3435*	324
3д	2,2 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 2,25 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 6,92 (д., 1H), 7,34 (м., 5H), 8,0 (д., 2H-H <sub>o</sub> )	8,8 (ш.д., 1 H)	12,2 (ш.с., 0,45H) 13,5 (ш.с., 0,65H)	1390, 1450, 1580-1610 (оч. с.), 3080-3270*	264
3е	2,25 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 6,75 (ш.с., 1H), 7,1 (д., 1H), 7,4 (ш.с., 3H-H <sub>2M+п</sub> ), 7,75 (ш.с., 1H), 8,0 (д., 2H-H <sub>o</sub> )	8,2 (ш.д., 1H)	12,0 (ш.с., 0,4H) 13,8 (ш.с., 0,6H)	990, 1130, 1405, 1550 (оч. с.), 1580, 3080-3450*	284
3ж	2,25 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 7,05 (д., 1H), 7,4 (м., 4H), 7,75 (ш.д., 1H), 8,0(д., 2H-H <sub>o</sub> )	9,2 (с., 1H)	13,8 (ш.с., 1H)	695, 742, 988, 1044, 1400, 1486, 1538 (оч. с.), 1594 (оч. с.), 2920-3290*	284
3з	6,8 (ш.с., 1H); 7,1 (ш.с., 2H), 7,4 (м., 3H-H <sub>2M+п</sub> ), 8,0 (ш.с., 2,5 H), 8,35 (д.тр., 1H)	9,1 (с., 0,5H)	12,0 (с., 0,5 H); 13,7 (с., 0,5H)	697, 748, 1253, 1460, 1495, 1553 (оч. с.), 1625, 2932-3435*	254
3и	7,3 (тр., 1H), 7,4 (м., 4H), 7,8 (д., 1H), 8,0 (д., 2H-H <sub>o</sub> ), 8,3 (с., 1H)	9,3 (с., 1H)	12,4 (ш.с., 1H)	701, 748, 1259, 1297, 1461, 1528, 1556, 1600, 1694 (оч.с.), 3287*	280
3к	6,6 (д., 2H), 7,4 (м., 5H), 8,0 (д., 2H-H <sub>o</sub> )	8,5 (с., 1H-OH)	8,7 (с., 1H), 12,0 (ш.с., 1H)	1233, 1449-1462, 1510 (оч.с.), 1562 (оч.с.), 3323*	268
3л	1,1 (тр., 6H-CH <sub>3</sub> ), 3,3 (кв., 4H-CH <sub>2</sub> ), 6,6 (д., 2H), 7,4 (м., 5H), 8,0 (д., 2H-H <sub>o</sub> )	8,5 (ш.д., 1H)	12,1 (с., 0,5H) 13,4 (с., 0,5H)	-	307
3м	7,4 (м., 4H), 7,5 (д., 1H), 7,8 (д., 1H), 8,0 (д., 2H-H <sub>o</sub> ), 8,75 (с., 1H)	9,7 (с., 1H)	13,7 (с., 1H)	697, 744, 1346, 1525-1553 (оч.с.), 2850-3292*	281
3н	4,4 (д., 2H-CH <sub>2</sub> ), 6,2 (с., 2H), 6,9 (ш.с., 1H), 7,3 (м., 3,5 H-H <sub>2M+п</sub> ), 8,0 (д., 2H-H <sub>o</sub> )	12,0 (ш.с., 1H)	13,2 (ш.с., 0,4H)	733, 1342, 1443, 1618-1635 (оч.с.), 3026-3436*	240
3о	7,4 (м., 7H), 7,8 (с., 1H), 8,0 (д., 2H), 8,2 (с., 1H), 8,3 (д., 1H)	8,6 (с., 0,5H) 9,35 (ш.с., 0,5 H)	12,1 (с., 0,5 H) 13,7 (с., 0,5 H)	696, 741, 786, 1402-1552 (оч.с.), 3283*	286
3п	2,41 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 6,95 (ш.тр., 1H), 7,10 (д., 1H), 7,3 (тр., 1H), 7,8 (д., 2H), 8,6 (д., 2H)	11,10 (с., 1H)	12,95 (с., 1H)	747, 797, 1435-1454, 1569, 1628 (оч.с.), 3059-3401*	268
3р	7,2 (м., 1H-H <sub>5</sub> ), 7,4 (м., 3H-H <sub>M+п</sub> ), 8 (м., 4H), 8,7 (с., 1H)	9,3 (с., 0,8H) 9,6 (с., 0,3H)	13,6 (с., 0,8H) 12,6 (с., 0,3H)	698, 742, 1417, 1543 (оч.с.), 2762-3435*	237
3с	6,85 (тр., 1H), 7,10 (ш.с., 1H), 7,4 (м., 3H-H <sub>2M+п</sub> ), 7,65 (тр., 1H), 8,0 (д., 2H-H <sub>o</sub> ), 8,20 (д., 1H)	10,8 (с., 1H)	13,2 (с., 1H)	730, 772 1151, 1433, 1483, 1556 (оч.с.), 1623(оч.с.), 3063-3251*	237
3т	2,4 (с., 1H-CH <sub>3</sub> ), 6,85 (тр., 1H), 7,0 (д., 1H), 7,2 (д., 2H), 7,65 (тр., 1H), 7,9 (д., 2H-H <sub>o</sub> ), 8,25 (д., 1H)	10,75 (с., 1H)	12,90 (с., 1H)	772, 1436, 1483, 1558 (оч.с.), 1621(оч.с.), 3113-3435*	251
3у	2,5 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 6,65 (д., 1H), 6,85 (ш.д., 1H), 7,4 (м., 3H-H <sub>2+п</sub> ), 7,48 (тр., 1H), 8,0 (д., 2H-H <sub>o</sub> )	10,65 (с., 1H)	12,76 (с., 1H)	693, 719, 780, 1452 (оч.с.), 1567 (оч.с.), 1624 (оч.с.), 3079-3277*	251
6с	6,8 (тр., 1H), 7,4 (м., 10H-2 Ph), 7,65 (тр., 1H), 8 (д., 1H), 8,2 (д., 1H)	9,75 (с., 1H)	-	697, 775, 1335, 1442 (оч.с.), 1540-1567 (оч.с.), 1598-1613 (оч.с.), 2852-3436*	313
6ц	2,25 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 7,4 (м., 11H), 7,9 (д., 1H), 8,1 (с., 1H)	9,6 (с., 1H)	-	695, 746, 824, 1029, 1334, 1389, 1447, 1486, 1544 (оч.с.), 1563 (оч.с.), 1612, 2921-3435*	327
6ч	6,8 (тр., 1H), 7,4 (м., 9H-2 Ph), 7,6 (тр., 1H), 8,0 (д., 1H), 8,2 (с., 1H)	9,7 (с., 1H)	-	694, 751, 775, 1335, 1442 (оч.с.), 1476, 1538-1566 (оч.с.), 1599 (оч.с.), 2977*	347

Продолжение табл. 3

бш	6,6 (м., 2H), 6,85 (тр., 1H), 7,6 (м., 7H), 8,0 (д., 1H), 8,2 (с., 1H)	10,0 (с., 1H)	-	746, 772, 996, 1332, 1440 (оч.с.), 1511, 1539 (оч.с.), 1559 (оч.с.), 1601, 2859-3232*	303
бщ	2,5 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 6,8 (тр., 1H), 7,5 (тр., 1H), 7,6 (м., 5H-Ph), 8 (д., 1H), 8,3 (д., 1H)	9,8 (с., 1H)	-	-	251
бя	7,05 (тр., 1H), 7,45 (м., 10H-2 Ph), 7,7 (тр., 1H), 8,2 (д., 1H), 8,55 (д., 1H)	10,10 (с., 1H)	-	-	
8и	7,35 (тр., 1H), 7,6 (м., 4H), 7,75 (д., 1H), 8,1 (м., 3H), 12,5 (ш.с., 1H-COOH)	10 (с., 1H)	-	682, 738, 1236, 1287, 1361, 1449, 1573 (оч.с.), 1693, 1626-3423*	281
8р	7,3 (м., 1H), 7,6 (м., 3H-Нм+п), 7,9 (д., 1H), 8,1 (д., 3H), 8,6 (ш.с., 1H)	10,1 (с., 1H)	-	694, 741, 1351, 1429 (оч.с.), 1558 (оч.с.), 2808-3436*	238
8ь	2,55 (с., 3H-CH <sub>3</sub> ), 7,2 (тр., 1H), 7,8 (тр., 1H), 8,2 (д., 2H)	10,05 (с., 1H)	-	735, 1283, 1352 (оч.с.), 1446, 1501 (оч.с.), 1590 (оч.с.), 3342	220
8ь	6,8 (д., 1H), 6,9 (с., 1H), 7,10 (д., 1H), 7,5 (с., 1H), 7,65 (тр., 2H)	9,8 (с., 1H)	-	756, 1025, 1139, 1327, 1360, 1428 (оч.с.), 1558 (оч.с.), 1586, 3271*	357
8э	6,9 (с., 1H), 7,5 (м., 5H), 8,0 (д., 2H-Н <sub>о</sub> )	10,3 (с., 1H)	-	666, 683, 838, 1116, 1336, 1449, 1528, 1571-1588 (оч.с.), 3412	306
8ю	6,70 (д., 1H), 7,15 (тр., 1H), 7,3 (м., 3H), 7,6 (м., 2H), 8,0 (д., 2H)	9,8 (с., 1H)	-	736, 1275, 1343, 1451, 1567-1608 (оч.с.), 1683, 3075-3436*	251
8я	7,2 (тр., 1H), 7,65 (м., 3H-Нм+п), 7,8 (тр., 1H), 8,15 (д., 2H-Н <sub>о</sub> ), 8,25 (д., 1H), 8,3 (д., 1H)	10,3 (с., 1H)	-	735, 1283, 1352, 1446, 1501 (оч.с.), 1590-1610 (оч.с.), 3342, 3450	282

\* - область интенсивных колебаний

мочевины 1 приводит к увеличению содержания 3-аминооксидазолов в реакционной массе. Реакция имеет достаточно общий характер, но есть существенные ограничения. В случае высокодонорных арилалкильных заместителей реакция протекает преимущественно по пути деструкции исходной молекулы ацилтиомочевины. N-Пирид-2-ил-N'-ацилтиомочевины в реакции с гидроксиламином дают иные продукты [27].

Региоселективность протекания реакций N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с фенилгидразином и гидроксиламином указывает, что продукты циклизации здесь образуются вследствие первич-

ной атаки нуклеофила на тиокарбонильную группу с последующим замыканием гетероцикла. Можно предположить, что если первичная атака происходит на карбонильную группу, то продуктом взаимодействия является соответствующая арил (гетарил)тиомочевина (см. схему 4).

**Спектры ЯМР.** В спектрах ПМР 3-ариламино-5-фенил-1,2,4-триазолов 3 и 3-ариламино-5-фенил-1,2,4-оксидазолов 8 сигналы протонов фенильного заместителя в положении 5 наблюдаются в виде двух мультиплетов: мультиплета орто-протонов в области 8,0 м.д. и мультиплета мета- и пара-протонов в области 7,4 м.д. Вероятно, плоская структура фрагмента "фенил-триазол" и "фенил-оксидазол", реализуемая в твердом состоянии, сохраняется в растворе. При этом орто-протоны фенила попадают в зону действия кольцевого тока p-системы триазола, и их сигналы смещены в слабое поле. Фенильные заместители в 3-ариламино-1,5-дифенил-1,2,4-триазилах 6 не могут находиться в одной плоскости с кольцом триазола вследствие стерических препятствий, и все протоны фенилов дают единый мультиплет в области 7,4 м.д. NH-Протоны триазольного цикла 3-ариламино-5-фенил-1,2,4-триазолов 3 при

Таблица 4

<sup>13</sup>C ЯМР спектры синтезированных азолов

Продукт	Химический сдвиг, м.д.
3а	11,9; 20,2; 115,7; 127,2; 128,9; 139,8; 151,2; 159,8
3с	110,4; 115,9; 125,5; 128,5; 131,7; 138,0; 147,2; 151,7; 153,1; 157,7
3у	23,8; 107,6; 114,4; 125,8; 127,9; 131,7; 137,5; 152,8; 155,5
6с	109,8; 115,7; 125,6; 128,7; 130,0; 137,8; 147,9; 151,8; 153,9; 157,0

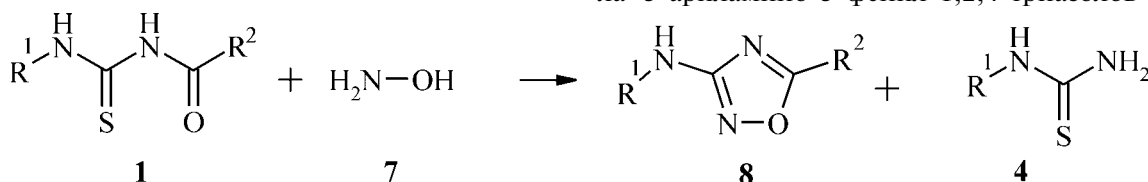


Схема 3

Предложенная здесь схема является лишь объяснением наблюдающихся закономерностей и не может считаться доказанной.

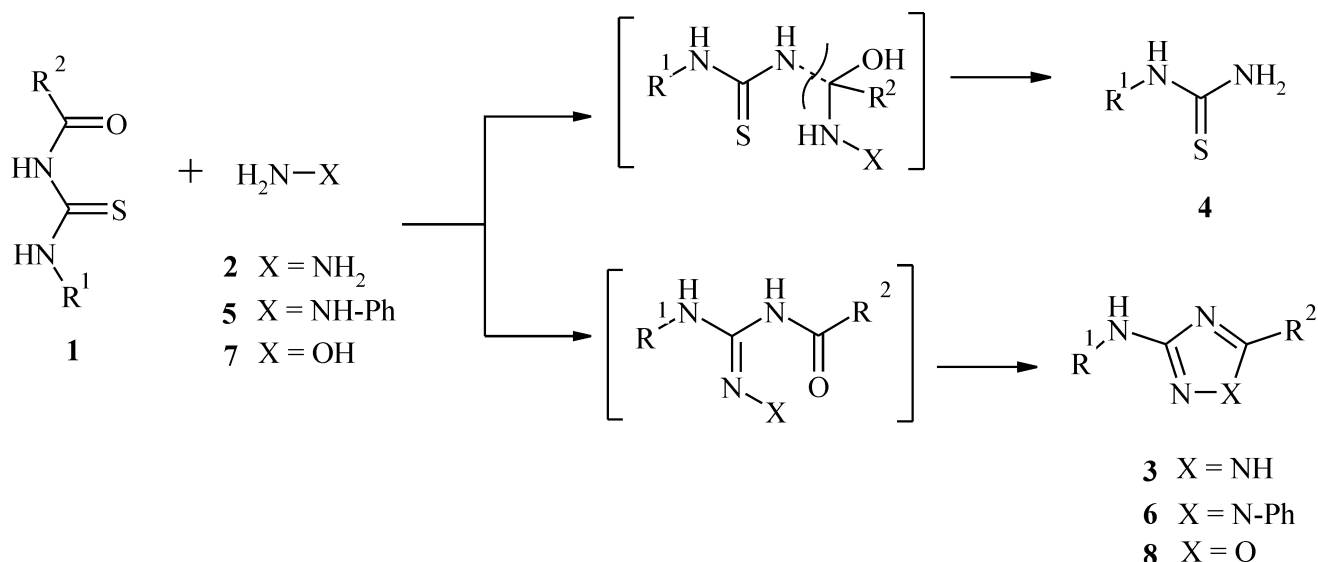


Схема 4

комнатной температуре в растворе в диметилсульфоксиде дают два сигнала в области 13 м.д.; при повышении температуры сигналы NH-протонов сближаются и коалесцируют. NH-Протоны 3-аминогруппы дают два сигнала в области 9 м.д. и также коалесцируют при повышении температуры. Вероятно, это является следствием известной склонности 1,2,4-триазолов существовать в виде смеси 1Н и 2Н таутомеров (вклад 4Н формы незначителен [28, 29]); по этой же причине сигналы протонов ариламино-фрагмента 3-ариламино-5-фенил-1,2,4-триазолов 3 плохо разрешены. В пирид-2-иламино-1,2,4-триазилах 3 п, с-х 2Н

форма фиксирована за счет внутримолекулярной водородной связи с атомом азота пиридинового кольца. NH протоны оксадиазолов 8и-я резонируют в области 9-10 м.д., положение сигналов протонов фениламинового фрагмента определяется в основном влиянием заместителей.

Атомы углерода триазольного цикла в триазилах 3 резонируют в области 150 м.д., что соответствует типичным значениям [30].

**Другие спектры.** Все изученные соединения дают достаточно долго живущий молекулярный ион в условиях электронного удара (табл. 3). В ИК-спектрах 3-ариламино-5-фенил-1,2,4-триазолов 3 активны полосы, характерные для триазолов; эти полосы не настолько сильны, чтобы их можно было уверенно использовать для идентификации этих соединений.

**Экспериментальная часть**

Анализ состава реакционных масс и контроль чистоты продуктов проводили на жидкостном хроматографе ГПЦ (подвижная фаза — ацетонитрил:вода, 7:3, фосфорная кислота до рН=3 и додецилсульфат натрия, концентрация 0,1%; неподвижная фаза Separon C18, колонка 150x3 мм, размер зерна 5 мкм; детектор-фотокориметр LCD 2567, фильтр с максимумом пропускания 254 нм).

Таблица 6

Содержание исходной N-3-нитроафенил-N'-бензоилтиомочевины 1м, образующихся N-нитрофенилтиомочевины 4 м и 3-(3-нитрофениламино)-5-фенил-1,2,4-триазила 3 м в реакции с гидразин-гидратом при различных соотношениях реагентов

Содержание в реакционной массе	Соотношение исходных реагентов						
	1:1	1:1.5	1:1.75	1:2	1:2.25	1:3	1:4
Исходной тиомочевины 1 м	53%	менее 1%	менее 1%	менее 1%	менее 1%	менее 1%	менее 1%
Тиомочевины 4 м	8%	17%	15%	18%	25%	48%	56%
Триазила 3м	35%	75%	77%	68%	62%	41%	30%

Таблица 5

Содержание триазолов 3 а, б, в, е, м в реакционных массах при проведении реакции с гидразин-гидратом в различных растворителях

Исходная ацилтиомочевина 1	Содержание триазолов 3 в реакционных массах			
	метанол	этанол	ацетонитрил	1,4-диоксан
1а	-	6%	27%	33%
1б	19%	19%	17%	67%
1в	5%	-	17%	42%
1е	17%	-	7%	59%
1м	-	-	25%	80%

Таблица 7

Содержание исходной N-(2-нитрофенил)-N'-бензоилтиомочевины 1 я, образующихся N-2-нитрофенилтиомочевины 4 я и 3-(2-нитрофениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазола 8 я в реакции с гидроксиламином в различных растворителях

Растворитель	Время нагрева	Содержание веществ в реакционной массе		
		Исходное вещество 1я	Тиомочевина 4 я	Оксадиазол 8 я
Ацетонитрил	2 ч	82%	1%	15%
Метанол	2 ч	56%	38%	4%
ДМФА	5 мин	< 1%	33%	37%
Этиленгликоль <sup>1</sup>	3 ч	< 1%	13%	< 1%
1,4-Диоксан	2 ч	< 1%	5%	84%
1,4-Диоксан и уксусная к-та	3 ч	92%	5%	2%

<sup>1</sup> В реакционной массе в основном содержатся продукты неуставленного строения

Спектры ЯМР записывали в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-d<sub>6</sub>) и смеси ДМСО-d<sub>6</sub> с четыреххлористым углеродом на спектрометре Gemini 200, напряженность поля 1,4 Тл (200,14 МГц для протонов), внутренний стандарт ТМС. ИК-спектры записывали на спектрофотометре Perkin-Elmer BS. Масс-спектры записывали на спектрометре Finnigan (EI при 70 eV).

Растворители перед использованием перегоняли.

#### Подбор условий проведения реакции N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с гидразином 2

Для нахождения оптимальных условий проведения реакции варьировали растворители и соотношение исходных реагентов. Время проведения реакции подбирали в каждом конкретном случае, исходя из полноты конверсии исходной N-замещенной-N'-ацилтиомочевины.

#### Варьирование растворителя

В колбы поместили по 0,2 г исходной N-замещенной-N'-ацилтиомочевины 1, прилили 1 мл растворителя, перемешали. К раствору добавили гидразин-гидрат 2 в таком количестве, чтобы соотношение тиомочевина : гидразин было равно 1:2 (0,055-0,075 мл). Реакционную массу кипятили 5 минут, за это время исходные тиомочевины растворялись полностью, масса становилась гомогенной или из неё выпадал осадок. В любом случае анализу подвергали усредненную пробу. Данные анализа приведены в табл. 4.

#### Варьирование соотношения исходных реагентов

В колбы поместили по 0,2 г исходной N-(3-нитрофенил)-N'-бензоилтиомочевины 1м и 1 мл 1,4-диоксана, в каждый прилили гидразин-гидрат 2 в таком объеме, чтобы соотношения реагентов были 1:1; 1:1.5; 1:1.75; 1:2; 1:2.25; 1:3; 1:4. Реакционную массу кипятили 5 минут, при этом достигается максимальная конверсия исходной бензоилтиомочевины. Результаты анализа представлены в табл. 5.

Реакции N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с фенилгидразином 5 проводили в таких же условиях, как и реакции N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с гидразином 2.

#### Подбор условий проведения реакции N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с гидроксиламином 7

##### Варьирование растворителя

К раствору N-(2-нитрофенил)-N'-бензоилтиомочевины 1я (0,3 г,  $9,97 \times 10^{-4}$  Моль) в 2 мл растворителя прилили свежеприготовленный раствор гидроксиламина солянокислого (0,2 г,  $28,74 \times 10^{-4}$  Моль) и едкого натра (0,1 г,  $27,78 \times 10^{-4}$  Моль) в воде (0,5 мл). Среда раствора — нейтральная. В случаях диметилформамида и этиленгликоля к раствору исходной бензоилтиомочевины присыпали только гидроксиламин солянокислый (0,2 г,  $28,74 \times 10^{-4}$  Моль). Реакционную массу кипятили, анализу подвергали усредненную пробу. Данные анализа приведены в табл. 6.

Время проведения реакции (и соотношение реагентов для реакций N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с гидроксиламином в 1,4-диоксане) подбирали в каждом конкретном случае, исходя из полноты конверсии исходной N-замещенной-N'-ацилтиомочевины. В среднем для полного протекания реакций в 1,4-диоксане необходимо соотношение реагентов ацилтиомочевин : гидроксиламин : едкий натр 1:15:12 и 20 часов кипячения; для реакций в диметилформамиде — 1 : 2 и 1 ч.

#### Реакция N-(2-метил-5-хлорфенил)-N'-бензоилтиомочевины 1е с гидразин-гидратом 2 (типичный синтез)

Раствор N-(2-метил-5-хлорфенил)-N'-бензоилтиомочевины (9 г, 0,03 Моль) и гидразин-гидрата (2,9 мл, 0,06 Моль) в 1,4-диоксане (46 мл) нагревали 1 час. После охлаждения реакционную смесь разбавили водой (400 мл), выпавший сырой продукт промыли водой. Он содержит, по данным ВЭЖХ, 66% 3-(2-метил-5-хлорфенил)-5-фенил-1,2,4-триазола и 27% 2-метил-5-хлорфенилтиомочевины. Сырой продукт промыли горячим этанолом (2х24 мл) и ацетонитрилом (30 мл), остаток высушили до постоянного веса. Он содержит хроматографически гомогенный 3-(2-метил-5-хлорфениламино)-5-фенил-1,2,4-триазол 1е (3,6 г; 0,0126 Моль), выход — 42%. Образец для элементного анализа перекристаллизовали из этанола.



Для остальных полученных триазолов методику очистки подбирали индивидуально.

Из реакционной массы N-(2-пиридил)-N'-бензоилтиомочевины с гидразин-гидратом выделили оба продукта: 3-(2-пиридил)-5-фенил-1,2,4-триазол 3с и N-2-пиридилтиомочевину 4с.

Выделение тиомочевины 4. Фильтрат, получившийся после удаления сырого продукта из разбавленной водой реакционной массы, упарили на водяной бане. Выпавший осадок перекристаллизовали из 1,4-диоксана и этанола. Он содержит N-2-пиридилтиомочевину 4с.

Масс-спектр: m/e 153 (M<sup>+</sup>).

ИК: 586, 638, 772, 1060, 1153, 1237 1336, 1484, 1542, 1597 (оч. сильная), 3236 (оч. сильная).

ПМР: 6,9 (тр., 1H), 7,2 (д., 1H), 7,6 (тр., 1H), 8,2 (д., 1H), 8,6 (ш.с., 1H), 10,4 (ш.с., 1H), 10,6 (ш.с., 1H).

Т. пл. — 147°C, по данным работы [26] Т. пл. — 145-147°C.

**Реакция N-(2-пиридил)-N'-(2-фурил)-тиомочевины 1ш с фенилгидразином 5 (типичный синтез)**

К раствору N-(2-пиридил)-N'-(2-фурил)-тиомочевины (7,4 г, 0,03 Моль) в 1,4-диоксане (37 мл) прибавили фенилгидразин (6 мл, 0,06 Моль) и кипятят 3 ч, при этом из реакционной массы выпадает осадок. После охлаждения смесь профильтровали, осадок промыли горячей водой (3x50 мл), остаток высушили до постоянного веса. Он содержит хроматографически гомогенный 1-фенил-3-(2-пиридил)-5-(2-фурил)-1,2,4-триазол 6ш (7 г; 0,023 Моль), выход — 76%. Образец для элементного анализа перекристаллизовали из этанола.

Для остальных полученных триазолов методику очистки подбирали индивидуально.

**Реакция N-(3,5-дихлорфенил)-N'-бензоилтиомочевины 1э с гидроксиламином 7 (типичный синтез)**

*Метод А.* Раствор N-(3,5-дихлорфенил)-N'-бензоилтиомочевины (4 г, 0,012 Моль) и гидроксил-амина солянокислого (1,2 г, 0,025 Моль) в диметилформамиде (8 мл) кипятят 30 минут. При остывании из реакционной массы выпадают неорганические вещества. Реакционную массу профильтровали, фильтрат разбавили водой (15 мл). Выпавший сырой продукт промыли водой, перекристаллизовали в этаноле (10 мл), осадок высу-

шили. Он содержит хроматографически гомогенный 3-(3,5-дихлорфениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазол 8э (1,3 г; 0,0042 Моль); выход — 33%.

*Метод В.* 3 г (0,249 Моль) гидроксил-амина солянокислого растворили в 5 мл воды, осторожно прибавили 1,4 г (0,231 Моль) гидроксида натрия. N-(3,5-дихлорфенил)-N'-бензоилтиомочевину (2,8 г, 0,009 Моль) растворили в 1, 4-диоксане (12 мл), добавили свежеприготовленный раствор гидроксил-амина в воде. Смесь кипятят 9 ч. Прилили столько же раствора гидроксил-амина и кипятят еще 7 ч. По данным ВЭЖХ, в реакционной массе остается менее 1% исходной бензоилтиомочевины. В сумме соотношение реагентов N-(3,5-дихлорфенил)-N'-бензоилтиомочевина : гидроксил-амин солянокислый : гидроксид натрия 1:15:12. Реакционную массу разбавили водой (200 мл), выпавший осадок отфильтровали, промыли водой. Сырой продукт экстрагировали горячей водой. В остатке содержится 3-(3,5-дихлорфениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазола 8э (1,8 г, 0,0056 Моль, выход — 62%, содержание основного вещества — 95%). Образец для элементного анализа перекристаллизовали 2 раза из этанола и 2 раза из ацетонитрила.

Продукты, полученные по методу А и методу Б имеют одинаковые температуры плавления, спектры ПМР и времена удерживания.

Для остальных полученных оксадиазолов методика очистки подбиралась индивидуально.

## Выводы

1. N-замещенные-N'-ацилтиомочевины реагируют с гидразином, образуя замещенные 3-амино-1,2,4-триазолы и N-замещенные тиомочевины. В данную реакцию вступают производные карбоновых кислот ароматического, гетероциклического и алифатического ряда; производные арил-, аралкил-, гетероариламинов.

2. Реакция N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с фенилгидразином протекает гладко только с наиболее активными ацилмочевинами и приводит к селективному образованию 1-фенил-3-амино-1,2,4-триазолов.

3. Реакция N-арил-N'-ацилтиомочевин с гидроксиламином приводит к образованию 3-амино-1,2,4-оксадиазолов.

## Литература

1. Hashimoto F., Sugimoto Ch., Hayashi H. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1990. — №38. — P. 2532.
2. Chen Ch., Dagnino R., Huang Ch.Q. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — №19. — P. 3165-3168.
3. Lowe R.F., Nelson J., Dang T.N. et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48, №5. — P. 1540-1549.
4. Patani G.A., LaVoie E.J. // *Chem. Rev.* — 1996. — Vol. 96, №8. — P. 3147-3176.
5. Tang J., Shewchuk L.M., Sato H. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — №18. — P. 2985-2988.
6. Munk S.A., Harcourt D.A., Arasasingham P.N. et al. // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40, №1. — P. 18-23.
7. Murali Dhar T.G., Shen Z., Guo J. et al. // *J. Med. Chem.* — 2002. — №45. — P. 2127-2130.
8. Holla B.S., Malini K.V., Rao B.S. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 38, Is. 3. — P. 313-318.
9. Pan K., Scott M.K., Lee D.H.S. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11, №2. — P. 185-192.
10. Demirbas N., Karaoglu S.A., Demirbas A. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 39, Is. 10. — P. 793-804.
11. Biagi G., Calderone V., Giorgi I. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35, Is. 7-8. — P. 715-720.

12. Demirayak S., Benkli K., Guven K. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35, Is. 11. — P. 1037-1040.
13. Pierce A.C., Haar E., Binch H.M. et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48, №4. — P. 1278-1281.
14. Lin R., Connolly P.J., Huang S. et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48, Is. 13. — P. 4208-4211.
15. Buscemi S., Pace A., Frenna V. et al. // *Heterocycles.* — 2002. — Vol. 57, №5. — P. 811-823.
16. Buscemi S., Pace A., Piccionello A.P. et al. // *J. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 70, Is. 8. — P. 3288-3291.
17. Larsen S.D., Di Paolo B.A. // *Org. Lett.* — 2001. — Vol. 3, №21. — P. 3341-3344.
18. Tehranchian S., Akbarzadeh T., Fazeli M.R. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15, Is. 4. — P. 1023-1025.
19. Turan-Zitouni G., Kaplancikli Z.A., Yildiz M.T. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 40, Is. 6. — P. 607-613.
20. Theoclitou M.-E., Delaet N.G.J., Robinson L.A. // *J. Comb. Chem.* — 2002. — Vol. 4, №4. — P. 315-319.
21. Kim D.-K., Kim J., Park H.-J. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12, Is. 11. — P. 2013-2020.
22. Yu Y., Ostresh J.M., Houghten R.M. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, №42. — P. 7841-784.
23. Makara G.M., Ma Y., Margarida L. // *Org. Lett.* — 2002. — Vol. 4, №10. — P. 1751-1754.
24. Jagerovich N., Hernandez-Folgado L., Alkorta I. et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47. — P. 2939-2942.
25. Whitfield L.L., Papadopoulos E.P. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1981. — №18. — P. 1197.
26. Rasmussen C.R., Villani F.J., Weaner L.E. et al. // *Synthesis.* — 1988. — P. 456-459.
27. Rybakov V.B., Boboshko L.G., Burakov N.I. et al. // *Crystallogr. Rep.* — 2003. — Vol. 48, №4. — P. 576-582.
28. Reiter J., Pongo L., Lucovits I. // *Monatsh. Chem.* — 1988. — Vol. 119. — P. 341-348.
29. Sorescu D.C., Bennett C.M., Thompson D.L. // *J. Phys. Chem. A.* — 1998. — Vol. 102, №50. — P. 10348-10357.
30. Dvortsak P., Reiter J., Somorai T., Sohar P. // *Magn. Res. Chem.* — 1985. — Vol. 23, №3. — P. 194-197.

Надійшла до редакції 14.09.2006 р.