

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА  
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Мункуев Алдар Аюрович

**Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе  
адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты**

1.4.3. Органическая химия (химические науки)

1.4.16. Медицинская химия (химические науки)

**Диссертация**

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

к.х.н. Суслов Евгений Владимирович

Новосибирск – 2024

## Оглавление

Список сокращений .....	3
Введение .....	5
Глава 1. Обзор литературы .....	15
1.1. Таутомерия 1,2,4-триазоло-3-тиолов .....	15
1.2. Методы синтеза 1,2,4-триазолин-3-тионов .....	18
1.3. Некоторые превращения 1,2,4-триазоло-3-тионов .....	31
1.4. Заключение по обзору литературы .....	49
Глава 2. Обсуждение результатов .....	51
2.1. TDP1 как потенциальная мишень для противораковой терапии .....	51
2.2. Синтез некоторых монотерпеновых аминов и карбоновых кислот .....	55
2.3. Получение тиозамещенных производных 1,2,4-триазола, сочетающих фрагменты адамантана и монотерпенов .....	57
2.4. Изучение взаимодействия 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона с монотерпеновыми карбоновыми кислотами .....	60
2.5. Построение конденсированных гетероциклических структур, содержащих фрагменты адамантана и монотерпенов, на основе 1,2,4-триазолин-3-тиона .....	66
2.6. Изучение ингибирующей активности некоторые синтезированных производных в отношении TDP1 .....	71
2.7. Синтез потенциальных нейропротекторных агентов .....	80
2.9. Построение линкерной части на основе монотерпенового фрагмента .....	87
2.10. Синтез целевых гидроксамовых кислот, содержащих адамантановый и монотерпеновый фрагменты .....	89
2.11. Получение потенциальных нейропротекторных агентов с меркаптоацетамидным фрагментом в качестве цинк-связывающей группы .....	91
2.12. Исследование нейропротекторных свойств некоторых полученных соединений .....	96
Экспериментальная часть .....	101
Заключение .....	137
Список литературы .....	138

## Список сокращений

- Ac – Ацетил
- Alloc – Аллилоксикарбонил
- PARP1 – Поли(АДФ-рибоза)-полимераза 1
- Bn (Benzyl) – Бензил
- Bu (Butyl) – Бутил
- Boc – *Трет*-бутоксикарбонил
- Boc<sub>2</sub>O – Ди-*трет*-бутилдикарбонат
- CC<sub>50</sub> (полумаксимальная цитотоксическая концентрация) – Концентрация исследуемого вещества, приводящая к гибели 50% клеток
- Cbz – Бензилоксикарбонил
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) – Центр по контролю и профилактике заболеваний США
- COSY (Correlation spectroscopy) – Корреляционная спектроскопия
- CuAAC (Copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition) – Медь-катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение
- DCE – 1,2-Дихлорэтан
- DCM – Дихлорметан
- DMAP (4-Dimethylaminopyridine) – 4-Диметиламинопиридин
- DMF, ДМФА (N,N-Dimethylformamide) – N,N-Диметилформамид
- DMSO, ДМСО (Dimethyl sulfoxide) – Диметилсульфоксид
- DPT – Ди-(2-пиридил)тионокарбонат
- EDC – 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид солянокислый
- Et (Ethyl) – Этил
- FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США
- gHMBC – Градиентная гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия
- HDAC – Гистоновая деацетилаза
- HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) – Гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия
- HSQC (Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy) – Гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия
- IC<sub>50</sub> (концентрация полумаксимального ингибирования) – Концентрация исследуемого вещества, приводящая к 50%-ному снижению активности фермента

*i*Pr – Изопропил  
Me (Methyl) – Метил  
MW (Microwave) – Микроволновое излучение  
NBS – N-Бромсукцинимид  
NMDA (N-methyl-D-aspartate receptor) – N-Метил-D-аспартатный рецептор  
NOESY (Nuclear Overhauser effect spectroscopy) – Ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера  
PCC – Хлорхромат пиридиния  
Ph – Фенил  
PPA – Полифосфорная кислота  
PPh<sub>3</sub> – Трифенилфосфин  
Py (Pyridine) – Пиридин  
Red-Al – Бис(2-метоксиэтокси)алюминий гидрид натрия  
ТЗР – Циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты  
TDP1 – Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1  
THF, ТГФ (Tetrahydrofuran) – Тетрагидрофуран  
TMEDA – Тетраметилэтилендиамин  
TMS (Trimethylsilyl) – Триметилсилил  
TOP1 – Топоизомераза 1  
TCDI – Тиокарбонилдиимидазол  
ВЗМО – Высшая занятая молекулярная орбиталь  
ГХ – Газовая хроматография  
ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота  
НСМО – Низшая свободная молекулярная орбиталь  
ПОЛ – Перекисное окисление липидов  
РСА – Рентгеноструктурный анализ  
ТСХ – Тонкослойная хроматография  
ЯМР – Ядерный магнитный резонанс

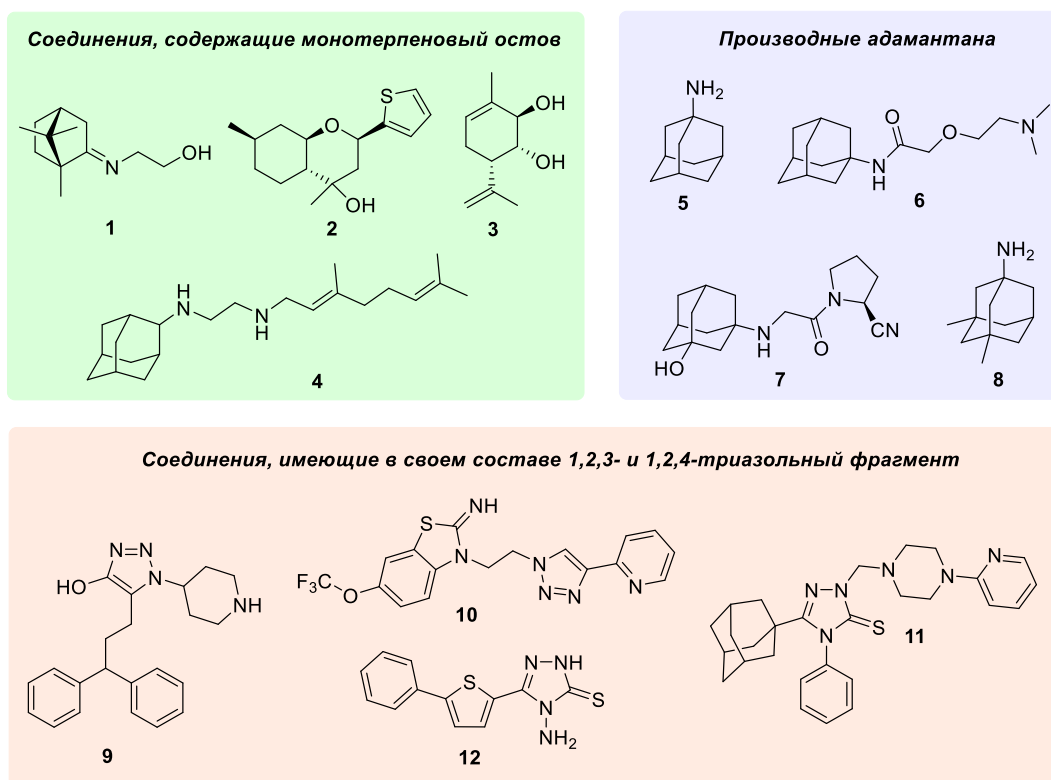
## Введение

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

По мере увеличения продолжительности жизни населения развитых стран растёт и заболеваемость нейропатологиями, включая болезнь Альцгеймера. Однако, несмотря на возрастающую социальную значимость поиска лекарственных препаратов для лечения нейродегенеративных расстройств и большое количество научных групп, занимающихся данной проблематикой, до сих пор не существует методов лечения, предотвращающих развитие и прогрессирование нейродегенеративных заболеваний, а имеющаяся в клинической практике терапия сводится лишь к симптоматическому лечению. Поэтому актуальным остаётся поиск веществ, ориентированных не только на коррекцию симптоматики, но и на радикальное устранение развития ряда патологических нейродегенеративных процессов.

Ещё одной социально-значимой проблемой современной медицины является отсутствие эффективных и безопасных инструментов в терапии онкологических заболеваний. Приобретение лекарственной устойчивости и возникновение резистентности опухолей, что объясняется большим разнообразием патогенеза и этиологии опухолей, их развитием и симптоматикой, а также тяжёлые побочные эффекты химиотерапевтических препаратов снижают клиническую эффективность существующих на сегодняшний день способов лечения злокачественных новообразований. В связи с этим разработка новых более совершенных методов борьбы с нейродегенеративными и онкологическими заболеваниями является крайне актуальной задачей современной медицинской химии.

Одним из наиболее широко применяемых подходов к разработке новых потенциальных лекарственных препаратов является структурная модификация природных метаболитов, проявляющих биологическую активность. Эффективность этого подхода подтверждается тем, что значительная часть новых лекарственных средств, появившихся на рынке в период с 1981-2019 г. является либо природными соединениями, либо их модификациями [1]. Монотерпеноиды, являющиеся вторичными метаболитами растений, и их производные обладают широким спектром проявляемой биологической активности, в числе которых находится противовирусная (1), анальгетическая (2), антипаркинсоническая (3), антимикобактериальная (4) и др. виды активности [2] (рис. 1).



**Рисунок 1.**

Также широкое применение нашел подход, основанный на использовании соединений, содержащих в своей структуре известные строительные блоки (building blocks). Производные адамантана проявляют широкий спектр фармакологической активности [3] и применяются в медицине в качестве противовирусных агентов (амантадин **5** и тромантадин **6**), для терапии сахарного диабета второго типа (вилдаглиптин **7**) и болезни Альцгеймера (мемантин **8**) [3]. Более того, на сегодняшний день ведутся работы по изучению потенциала мемантина в качестве препарата для замедления прогрессирования болезни Паркинсона [4].

В рамках данного подхода значительный интерес представляют азотсодержащие гетероциклические соединения, которые могут использоваться в качестве строительных блоков для создания потенциальных лекарственных препаратов. С этой точки зрения особый интерес представляют производные 1,2,3- и 1,2,4-триазола. Соединения этих структурных типов проявляют нейропротекторную (**9** и **10**), противовоспалительную (**11**), противоопухолевую (**12**) и другие виды активности (рис. 1) [5, 6].

Объединение этих направлений при синтезе соединений, сочетающих в своей структуре адамантановый, монотерпеновый и триазольный фрагменты, может привести к новым производным, обладающим ценными фармакологическими свойствами. Ранее было показано, что соединения, содержащие фрагмент адамантана и бициклический

монотерпеновый остаток  $\alpha$ -пинена, демонстрируют высокую активность в отношении ортопоксвирусов [7]. Соединение SQ109 (соединение **4** на рис. 1), имеющее фрагмент ациклического монотерпеноида гераниола, обладает высоким противотуберкулезным эффектом и находится на второй стадии клинических испытаний [8].

Поиск и разработка методов синтеза новых биологически активных веществ для терапии различных заболеваний является одной из важнейших задач современной органической и медицинской химии.

Первое направление данной работы связано с поиском новых ингибиторов фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1), перспективной мишени для противоопухолевой терапии. Структурный дизайн соединений основан на литературных данных о способности адамантановых производных монотерпеноидов проявлять ингибирующую активность в отношении TDP1 (соединения **13-16** на рис. 2) [9–13]. Выбор 1,2,4-триазоло-3-тиольного фрагмента связан со сходными по сравнению с сложноэфирной или (тио)амидной группами параметрами, отвечающими за связывание с мишенью, а также с результатами молекулярного моделирования.

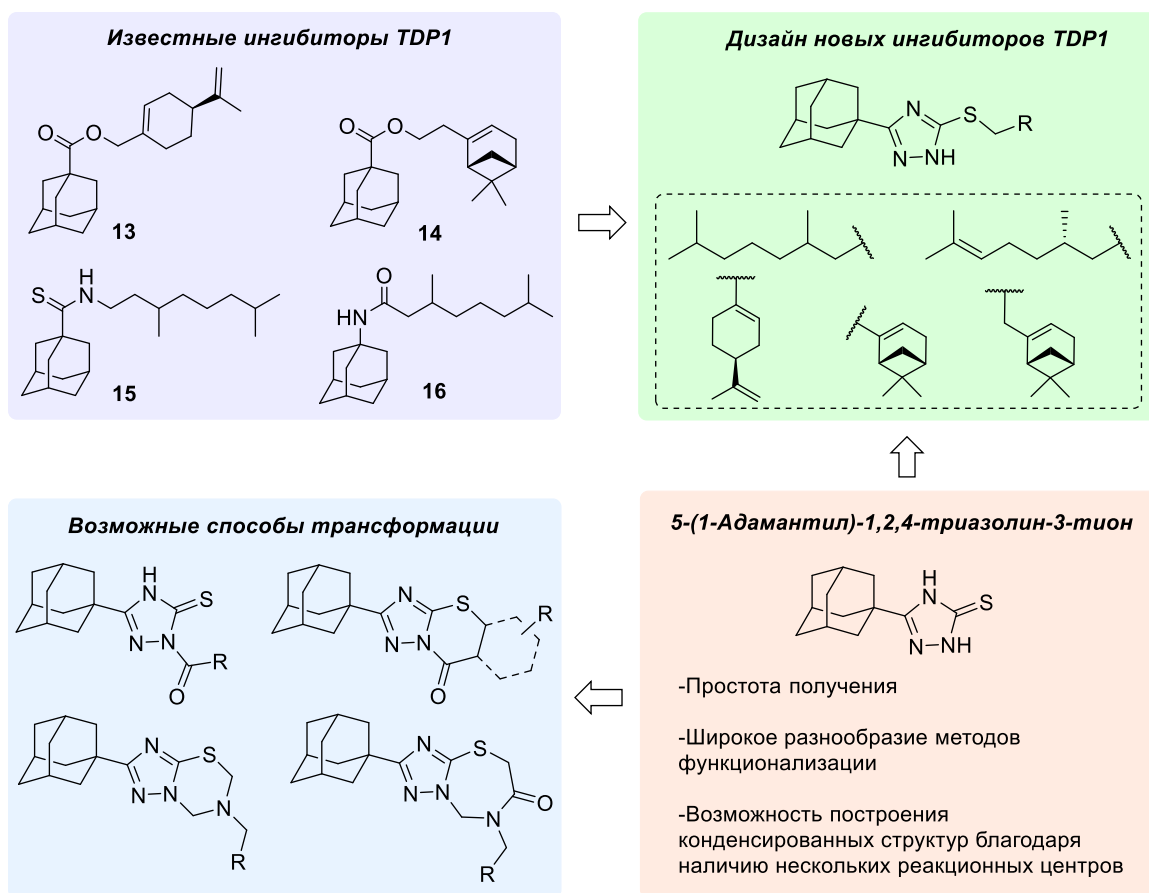
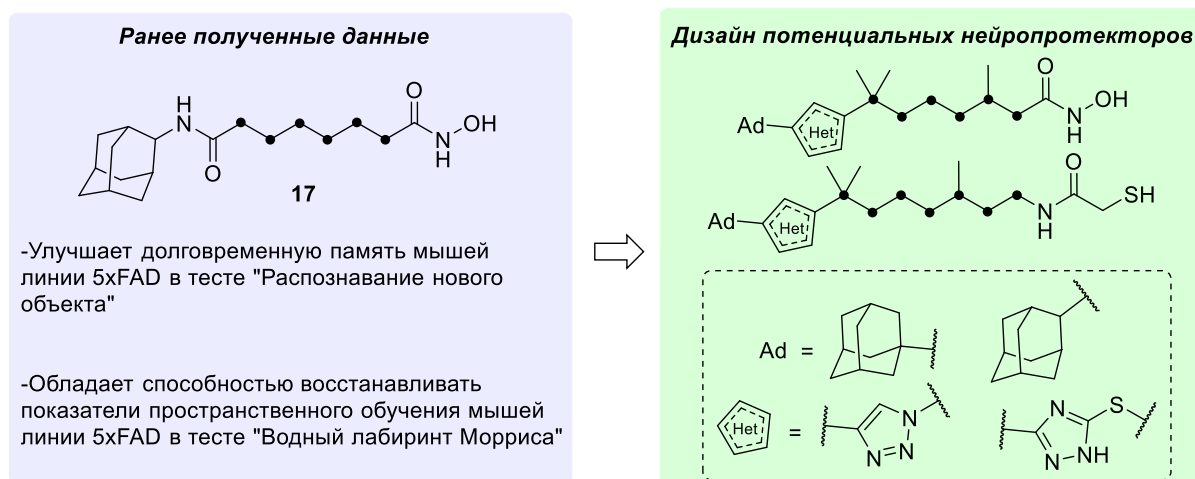


Рисунок 2.

Также стоит отметить, вариативность методов синтеза 1,2,4-триазилин-3-тионов наряду с доступностью исходных реагентов позволяет получать соединения с заданными структурными параметрами. Кроме того, наличие нескольких способных к функционализации центров в составе 1,2,4-триазилин-3-тиона открывает путь к созданию на его основе широкого ряда разнообразных по структуре соединений с конденсированным бициклическим остовом (рис. 2).

Следующее направление исследования посвящено поиску потенциальных нейропротекторных агентов для терапии нейродегенеративных заболеваний, главным образом болезни Альцгеймера. Ранее было показано, что гидроксамовая кислота **17**, содержащая в своем составе алифатический гексаметиленовый линкер, связывающий 2-адамантильный фрагмент с гидроксаматной функцией, улучшает долговременную память трансгенных мышей линии 5xFAD, моделирующих болезнь Альцгеймера, а также обладает способностью восстанавливать показатели пространственного обучения и формирования памяти в тесте «Водный лабиринт Морриса» [14] (рис. 3).



**Рисунок 3.**

Основываясь на вышеизложенных данных, нами был предложен дизайн потенциальных нейропротекторов на основе гидроксамовых кислот/меркаптоацетамидов, содержащих адамантановый и триазольный фрагменты, а также ациклический монотерпеновый линкер (рис. 3). Отметим, что в литературе отсутствуют какие-либо данные о применении углеродного скелета ациклических монотерпеновых фрагментов в качестве линкерной части для построения потенциальных нейропротекторных агентов. Предлагаемый линкер обладает сходными характеристиками и укладывается в ограничения по длине, в то время как выбор 1,2,3-триазольного ядра основан на том, что данный фрагмент является биоизостером амидной функции.

**Цель исследования** – синтез новых ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантилсодержащих триазольных производных, имеющих в своем составе монотерпеновые фрагменты; изучение взаимосвязи между химической структурой полученных соединений и биологической активностью.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Получение исходного 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона и монотерпеновых бромпроизводных, аминов и карбоновых кислот исходя из коммерчески доступных субстратов;
2. Синтез S-алкилированных производных 1,2,4-триазола, сочетающих адамантановый и монотерпеновый фрагменты;
3. Изучение взаимодействия 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона с монотерпеновыми карбоновыми кислотами различного строения в присутствии конденсирующих агентов;
4. Конструирование на основе 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона конденсированных бициклических систем, содержащих остатки монотерпенов;
5. Разработка синтетических подходов, открывающих путь к созданию новых потенциальных нейропротекторных агентов, содержащих гидроксаматную/меркаптоацетамидную группу и адамантилзамещенные триазольные заместители на разных концах ациклического монотерпенового линкерного фрагмента;
6. Анализ данных, полученных в результате проведения биологического тестирования синтезированных производных, а также выявление зависимостей «структура-активность».

### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость**

В ходе выполнения исследования впервые были синтезированы 1-адамантилсодержащие тиопроизводные 1,2,4-триазола, имеющие в 3-ем положении монотерпеновые фрагменты. Изучена реакция 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона с монотерпеновыми карбоновыми кислотами различного строения, в том числе содержащими  $\alpha,\beta$ -непредельную карбоксильную группу, в присутствии активаторов карбоксильной группы. Показано, что взаимодействие 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона с 3,7-диметилпикриновой и цитронелловой кислотами при 75°C в присутствии циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты приводит к образованию продукта N2-замещения. Обнаружено, что при проведении реакции с (-)-миртеновой кислотой в

аналогичных условиях основным продуктом является (4a*R*,6*R*,8*S*,8a*S*)-2-(1-адамантил)-7,7-диметил-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-9*H*-6,8-метанобензо[*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-9-он, что связано протеканием внутримолекулярной реакции Михаэля. В то же время, взаимодействие 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона с (-)-перилловой кислотой сопровождается выделением двух основных диастереомеров, в то время как (*E,Z*)-гераневая кислота дает рацемическую смесь соединений с 5,6-дигидро-7*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-оновым остовом. Показано, что причиной образования данных соединений является обратимость реакции Михаэля в условиях проведения реакции и более высокая термодинамическая стабильность образующихся продуктов.

Проведен синтез 1-адамантилсодержащих 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов, сочетающих в своем составе монотерпеновые фрагменты различной структуры, в том числе ациклический, моноциклический и бициклический остовы. Разработан метод получения новых, ранее неописанных 5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7(8*H*)-онов на основе 1,2,4-триазолин-3-тионового фрагмента.

В результате анализа данных, полученных сотрудниками Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН в ходе *in vitro* скрининга некоторых синтезированных соединений на предмет активности в отношении фермента TDP1 человека, было обнаружено, что большинство полученных производных проявляют ингибирующую активность в микромолярном диапазоне концентраций, также были выявлены некоторые закономерности «структура-активность». Наиболее эффективным ингибитором оказались 1-адамантильные производные 1,2,4-триазоло-3-тиола, содержащие 3,7-диметилноктильный заместитель и остаток (-)-нопола в 3-ем положении, концентрация полумаксимального ингибирования которых находится в микромолярном диапазоне. Изучение результатов эксперимента по повышению эффективности топотекана показало, что комбинация последнего с некоторыми синтезированными ингибиторами TDP1 приводит к повышению цитотоксического эффекта данного противоопухолевого препарата в отношении линии клеток HeLa. При этом наиболее эффективным сенсibilизатором является соединение, содержащее (+)-камфоленовый остаток, которое снижает полумаксимальную цитотоксическую концентрацию топотекана в 3-4 раза. Более того, данное соединение обладает способностью уменьшать токсическое воздействие топотекана на условно нормальные клетки HEK293A, что делает его перспективным кандидатом для дальнейших *in vivo* исследований.

Впервые предложен способ применения монотерпенового остатка в качестве линкера в дизайне потенциальных нейропротекторных агентов на основе

адамантилзамещенных триазольных производных, имеющих как гидроксаматный, так и меркаптоацетамидный цинк-связывающий фрагменты. Обнаружена способность некоторых полученных соединений подавлять агрегацию  $\beta$ -амилоида, проявлять антиоксидантный потенциал и цитопротекторные свойства, а также ингибировать сумоилирование гистоновых деацетилаз.

## Методология и методы исследования

Методология исследования построена в соответствии с классическими принципами органической и медицинской химии и включает выбор исходных субстратов для химической модификации, получение ряда структурно близких соединений с варьированием различных структурных параметров, нахождение взаимосвязи структуры исследуемых веществ с проявляемой ими активностью. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , в том числе с привлечением гетероядерных  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  и гомоядерных  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  корреляций, рентгеноструктурный анализ и масс-спектрометрия, включая масс-спектрометрию высокого разрешения. Также для полученных соединений определялись удельное вращение и температура плавления.

## Положения, выносимые на защиту

1. Методы синтеза S-алкилированных и N-ацилированных производных 1,2,4-триазола, а также 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов, сочетающих в своей структуре адамтановый и монотерпеновый фрагменты.
2. Способы получения 2-((1-адамантил)-5,6-дигидро-7*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-онов по реакции 5-1-адамантил-1,2,4-триазолин-3-тиона с монотерпеновыми карбоновыми кислотами в присутствии циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты при нагревании.
3. Метод конструирования новых 2-(1-адамантил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7(8*H*)-онов, содержащих в 6-ом положении монотерпеновые фрагменты, на основе 1,2,4-триазолин-3-тионового остова.
4. Способы синтеза потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамтанового фрагмента и ациклического монотерпенового остова, содержащих триазольный заместитель и гидроксаматный/меркаптоацетамидный фрагмент в качестве Zn-связывающей группы.
5. Анализ данных по ингибирующей активности в отношении фермента TDP1 некоторых полученных соединений, а также синергетического эффекта с топотеканом.

б. Анализ результатов исследования цитотоксичности и влияния некоторых потенциальных нейропротекторных агентов на процесс сумоилирования гистоновых деацетилаз, перекисное окисление липидов и агрегацию  $\beta$ -амилоида.

**Степень достоверности** обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов установления строения полученных соединений. Структура и чистота соединений подтверждены данными  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии (в некоторых случаях с применением двумерных корреляционных спектров), масс-спектрометрии, в том числе высокого разрешения, а также данными рентгеноструктурного анализа для некоторых соединений.

#### **Личный вклад соискателя**

Результаты, представленные в работе, получены автором или при его непосредственном участии. Автором выполнен поиск, анализ и обобщение научной литературы по теме работы, подбор и оптимизация методов синтеза соединений, получение всех промежуточных и целевых соединений, их выделение, идентификация полученных соединений с использованием физико-химических методов. Соискателем внесен существенный вклад в подготовку научных публикаций по теме исследования. Автор также готовил и представлял доклады о представленных результатах на научных конференциях.

#### **Публикации и апробация работы**

По материалам диссертации опубликовано 7 тезисов, 3 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в список изданий рекомендованных ВАК РФ, получен 1 патент на изобретение. Результаты исследования докладывались на конференциях в виде 7 устных докладов.

Результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: 57-й Международная научная студенческая конференция (Новосибирск, 2019), XXII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященная 125-летию со дня основания Томского политехнического университета (Томск, 2021), Первая Всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии MedChemSchool2021 (Новосибирск, 2021), Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии», посвященная 90-летию со дня рождения ак. В. А. Коптюга (Новосибирск, 2021), 5-й Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2022), Всероссийская

научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2023), I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2023).

### **Структура диссертации**

Работа изложена на 152 страницах машинописного текста и содержит 78 схем, 24 рисунка, 18 таблиц. Работа состоит из списка используемых сокращений, введения, обзора литературных данных (Глава 1), обсуждения результатов (Главы 2), экспериментальной части (Глава 3), заключения, а также списка цитируемой литературы (144 литературных источника).

### **Благодарности**

Прежде всего, автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю к.х.н., Сулову Евгению Владимировичу за постановку задачи исследования, помощь в ее выполнении и всестороннюю поддержку, а также д.х.н., проф. РАН Волчо Константину Петровичу за ценные научные консультации. Автор благодарит сотрудников группы ядерно-магнитного резонанса: к.х.н. Корчагину Д.В., Скорову А.Б. и Кандаурову В.В. за запись и помощь в расшифровке ЯМР-спектров, к.х.н. Краснова В.И. за ценные советы при установлении строения некоторых полученных соединений; руководителя группы масс-спектрометрии к.х.н. Нефедова А.А. и сотрудника группы Стаценко О.Б. за регистрацию масс-спектров высокого разрешения, сотрудников группы оптической спектроскопии за определение удельного вращения, сотрудника группы рентгеноструктурного анализа д.х.н. Гатилова Ю.В. за проведение рентгеноструктурного анализа, сотрудников Лаборатории микроанализа под руководством к.х.н. Тиховой В.Д. за определение температуры плавления соединений, сотрудника Лаборатории магнитной радиоспектроскопии к.х.н. Генаева А.М. и м.н.с. АО «Биокад», к.х.н. Можайцева Е.С. за проведение расчетов относительных энергий диастереомеров, руководителя Технологической лаборатории Ижинирингового центра к.х.н. Сыроева А.В. за проведение реакций в условиях автоклавирования, м.н.с. Лаборатории физиологически активных веществ Цыпышева Д.О. за проведение молекулярного моделирования, а также студента ФЕН НГУ Логинова И.П. за помощь в наработке некоторых исходных соединений. Особую признательность автор хочет выразить заведующей Лабораторией биохимии патологических процессов ИФАВ ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН к.х.н. Негановой М.Е. и сотруднику лаборатории к.б.н. Александровой Ю.Р. за проведение биологических испытаний, в частности за определение цитотоксичности

некоторых полученных нейропротекторных агентов, ингибирующей активности в отношении сумоилирования HDAC1, исследования их влияния на перекисное окисление липидов и агрегацию  $\beta$ -амилоида. Отдельные слова благодарности автор выражает сотрудникам Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН под руководством д.х.н., акад. РАН, проф. Лаврик О.И, в особенности к.х.н. Захаренко А.Л., к.х.н. Дырхеевой Н.С., Корниенко Т.Е. и к.х.н. Чепановой А.А. за определение цитотоксичности, ингибирующей активности полученных соединений по отношению к TDP1 и проведение экспериментов по определению синергетического эффекта с топотеканом. Автор выражает благодарность коллективам ЛФАВ и ЛНТПС НИОХ СО РАН за ценные советы, помощь в получении экспериментальных навыков и создание комфортной рабочей атмосферы.

В диссертацию включены результаты, полученные соискателем при выполнении исследований по Программе фундаментальных научных исследований государственных академий наук (проекты НИР НИОХ СО РАН «Направленный поиск, структурный дизайн и разработка методов синтеза потенциальных биологически активных веществ, конструирование лекарственных средств» 122040800261-2, руководитель НИР к.х.н. Суслов Е.В.), гранту РФФИ 19-13-00040 «Новые ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстераз, ферментов системы репарации ДНК, для противоопухолевой терапии», руководитель д.х.н., проф. РАН Волчо К.П., гранту РФФИ 22-23-00995 «Разработка новых методологических подходов синтеза полифункциональных гидроксамовых кислот с нейропротекторными или противоопухолевыми свойствами путём варьирования Сар-группы и линкерной части», руководитель к.х.н., зав. Лаб. биохимии патологических процессов ИФАВ ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН Неганова М.Е.

## Глава 1. Обзор литературы

Данный обзор литературы посвящен вопросу таутомерии соединений, содержащих 1,2,4-триазольный остов с атомом серы 3-ем положении, основным методам их синтеза и некоторым способам химической трансформации данного структурного блока, включая методы конструирования на его основе конденсированных бициклических структур. Также в обзоре рассмотрены точки приложения соединений данного гетероциклического мотива в контексте проявляемой ими биологической активности. В работе использованы литературные данные, опубликованные преимущественно за последние 10 лет.

### 1.1. Таутомерия 1,2,4-триазоло-3-тиолов

Известно, что 1,2,4-триазол-3-тиолы, как и многие гетероциклические соединения, содержащие гетероатомы (O, N, S) в  $\alpha$ -положении относительно атома азота, способны существовать в нескольких таутомерных формах. На схеме 1 представлены пять теоретически возможных таутомеров 1,2,4-триазол-3-тиолов, для которых были проведены расчеты относительных энергий в газовой фазе для 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона (R=H) [15]. Полученные данные показывают, что наиболее стабильной таутомерной формой является тионная форма *a*, в которой атомы водорода расположены у N2- и N4-атомов гетероциклического остова. Следующими по стабильности таутомерами являются тиольные 1*H*-1,2,4-триазольные формы *b* и *c*, в то время как наименее энергетически выгодными оказываются формы *d* и *e*, что связано с отталкиванием соседних неподеленных пар электронов атомов азота N1 и N2 в случае *d*-таутомера и атомов водорода в случае *e*-формы, приводящим к значительной дестабилизации системы.

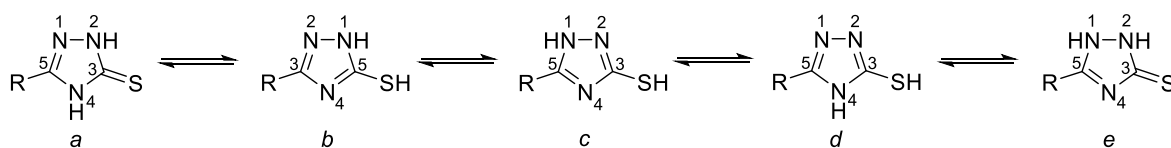
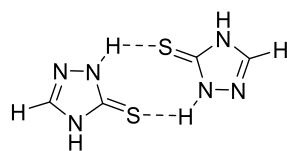


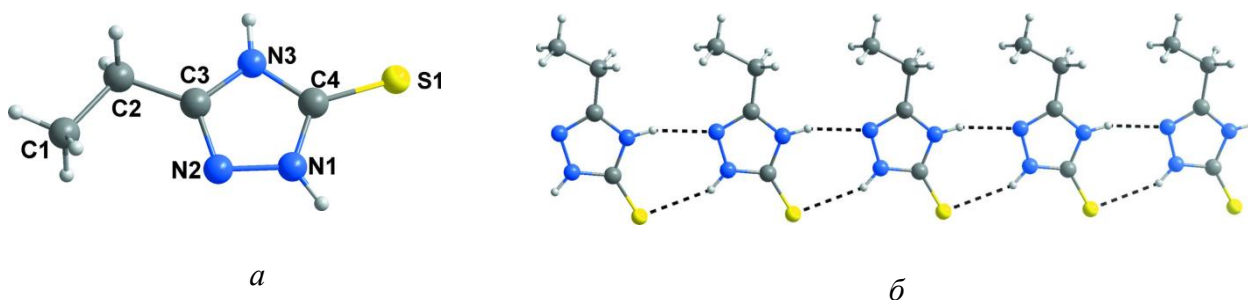
Схема 1.

Аналогичные выводы о наибольшей стабильности тионной формы были независимо получены и другими исследователями [16], что подтверждается экспериментальными данными ИК-спектроскопии и спектроскопии комбинационного рассеяния для твердофазных образцов, которые хорошо согласуются с расчетными значениями колебательных спектров димерной тионной формы, в которой две молекулы 1,2,4-триазола связаны водородной связью (рис. 4).



**Рисунок 4.**

Данные, полученные с помощью РСА, также подтверждают существование 1,2,4-триазолов в тионной таутомерной форме в кристаллах, что наглядно продемонстрировано на примере 5-этил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона (рис. 5, *a*) [17]. Кристаллическая упаковка данного соединения состоит из молекул 1,2,4-триазолин-3-тионов, связанных друг с другом межмолекулярными водородными связями, как показано на рис. 5, *б*.



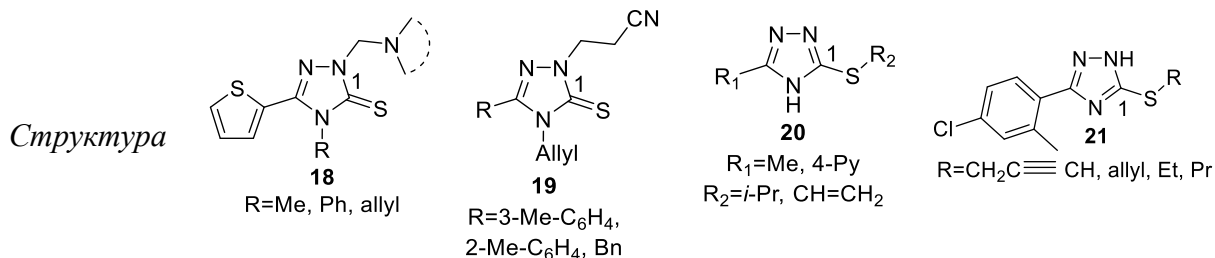
**Рисунок 5.**

С другой стороны, положение этого равновесия в растворе зависит от строения 1,2,4-триазолин-3-тиона, свойств растворителя, кислотности среды, температуры и других факторов и может быть определено с помощью спектральных методов при сравнении со спектральными характеристиками соединений с однозначным строением. В качестве модельных структур в данном случае можно использовать соответствующие N- и S-алкилированные производные 1,2,4-триазолин-3-тионов.

Так, в  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектре соединений типа **18**, где невозможно образование тиольной формы ввиду наличия заместителей во 2 и 4-ом положении 1,2,4-триазольного остова, значения хим. сдвигов атомов углерода C=S варьируются в диапазоне 167.3-169.8 м.д. [18] (таблица 1). Сходные значения хим. сдвигов регистрируются и для соединений **19** [19]. В случае же S-замещенного производного значения хим. сдвигов атома углерода S-C=N равны 157.4-160.3 м.д, что продемонстрировано на примере 1,2,4-триазолов **20** [20] и **21** [21].

**Таблица 1.** Сравнение хим. сдвигов соединений **18-21** в  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектре

Атом	Хим. сдвиг <b>18</b> , м.д.	Хим. сдвиг <b>19</b> , м.д.	Хим. сдвиг <b>20</b> , м.д.	Хим. сдвиг <b>21</b> , м.д.
C1	167.3-169.8	167.7-167.8	157.4-160.3	158.2-159.1



Для определения таутомерной формы в растворе можно также использовать и ЯМР-спектроскопию на ядрах  $^{15}\text{N}$ . Как показано в работе [22], в  $^{15}\text{N}$  ЯМР-спектре соединения **22**, записанном без развязки от протонов, атом азота N1 регистрируется в виде синглета в районе 265.8 м.д, в то время как сигнал от N2 наблюдается в виде дублета с константой  $J = 107.5$  Гц на протоне и хим. сдвигом 197.3 м.д., что однозначно свидетельствует о тионной таутомерной форме данного соединения в растворе ДМСО (таблица 2). Атом N3 имеет несколько меньший хим. сдвиг (187.9 м.д.) в спектре по сравнению с N2, а N4 регистрируется в области 66.2 м.д. в виде триплета с константой  $J = 70.2$  Гц.

**Таблица 2.** Сравнение хим. сдвигов соединения **22** в  $^{15}\text{N}$  ЯМР-спектре

Атом	Хим. сдвиг, м.д.	Константа спин-спинового взаимодействия, Гц
N1	265.8	-
N2	197.3	107.5 (дублет)
N3	187.9	-
N4	66.2	70.2 (триплет)



Стоит отметить, что структурные изображения таутомерных форм соединений, показанных в обзоре литературы, соответствуют таковым в оригинальных цитируемых публикациях.

## 1.2. Методы синтеза 1,2,4-триазолин-3-тионов

Одним из наиболее распространенных способов конструирования 1,2,4-триазольного кольца, содержащего атом серы в 3-ем положении, является конденсация N1-ацилтиосемикарбазидов в щелочной среде. Так, авторами работы [23] был синтезирован широкий ряд 1,2,4-триазоло-3-тиолов, содержащих в пятом положении заместители с различными функциональными группами (схема 2). Исходные соединения **23c**, **23d**, **23e**, **23i** и **23k** подвергались действию водного раствора гидроксида натрия в условиях кипячения с образованием 1,2,4-триазолов **24c**, **24d**, **24e**, **24i** и **24k**. 1-Адамантилсодержащее производное **24i** может быть синтезировано аналогичным образом [6]. Получение соединений **24a**, **24b**, **24h** и **24j** проводили кипячением соответствующих тиосемикарбазидов в абсолютном этаноле с добавлением металлического натрия. Сходным образом, а именно проведением реакции в абсолютном этиловом спирте в присутствии этилата натрия были синтезированы и 1,2,4-триазолы **24f** и **24g**, имеющие в боковой цепи сложноэфирные группы [24]. Выходы полученных соединений варьировались от 37 до 96%.

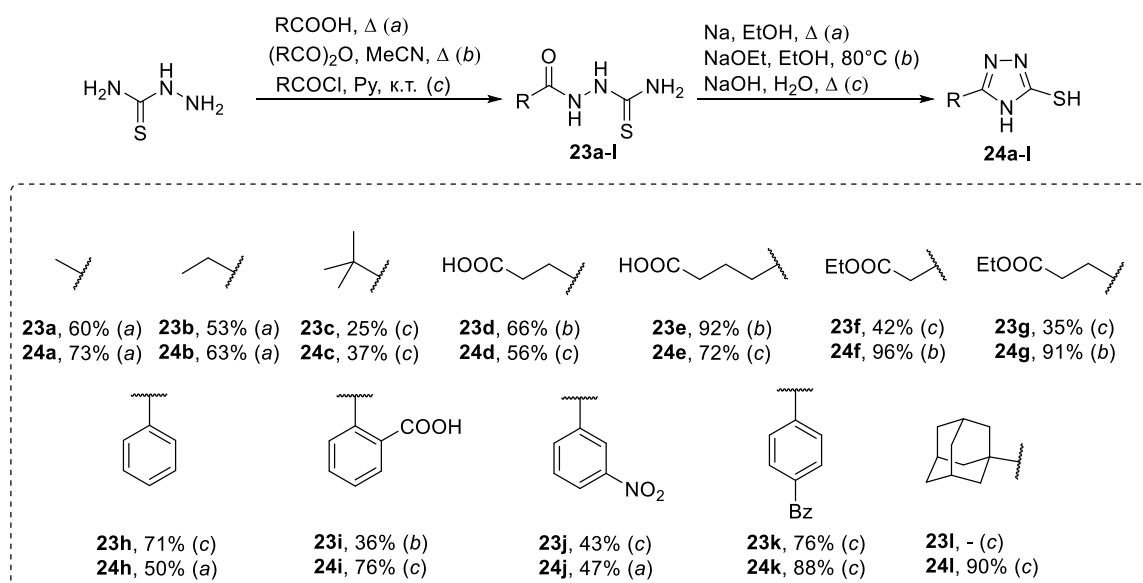
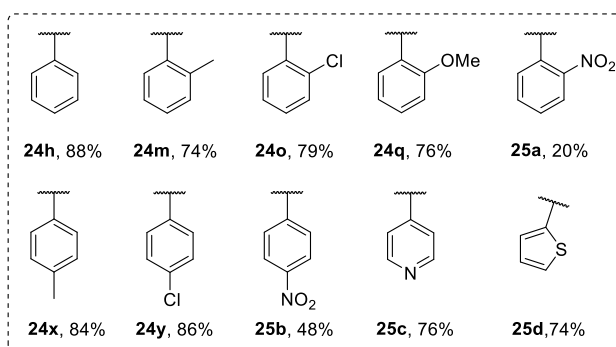
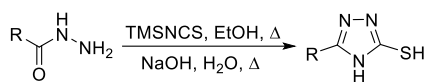


Схема 2.

В работе [25] описано получение библиотеки меркапто-1,2,4-триазолов с ароматическими фрагментами. В отличие от предыдущих реакций, в которых синтез исходных N-ацилтиосемикарбазидов проводили взаимодействием карбоновых кислот

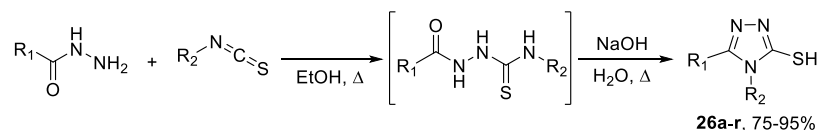




**Схема 4.**

Основной способ синтеза N4-замещенных меркапто-1,2,4-триазолов заключается в циклизации соответствующих ацилтиосемикарбазидов, которые могут быть получены по реакции гидразидов карбоновых кислот с органическими изотиоцианатами. Заместитель  $R_2$  исходного изотиоцианата при этом оказывается в 4-ом положении, а  $R_1$  гидразида – в 5-ом, что позволяет синтезировать соединения с необходимыми заместителями в данных положениях путем подбора исходных реагентов.

Наглядным примером удобства и простоты вышеуказанного метода является работа [27], в которой авторы описывают получение широкого набора 4,5-дизамещенных 1,2,4-триазолов, содержащих ароматические фрагменты как с донорными, так и с акцепторными заместителями в *орто*-, *мета*- и *пара*-положении бензольного кольца, варьируя группы во вступающих во взаимодействие исходных гидразидах и изотиоцианатах (схема 5). Стоит отметить, что промежуточные продукты вводились в следующее превращение без выделения, при этом выходы целевых 1,2,4-триазолов **26a-r** составили 75-95%.



	$R_1$	$R_2$		$R_1$	$R_2$
<b>a</b>	-Ph	-3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>j</b>	-Ph	-3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>b</b>	-H	-3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>k</b>	-Bn	-3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>c</b>	-Ph	-H	<b>l</b>	-Ph	-CH <sub>2</sub> -(3-Me)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>d</b>	-Ph	-4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>m</b>	-4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>e</b>	-Ph	-2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>n</b>	-3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>f</b>	-Ph	-2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>o</b>	-4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>g</b>	-Ph	-3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>p</b>	3-пиридил	-3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>h</b>	-Ph	-3-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>q</b>	4-NH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>i</b>	-Ph	-3-пиридил	<b>r</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

**Схема 5.**

Вышеизложенный метод был распространен на производные 7-оксикумаринов, содержащих фрагмент гидразида уксусной кислоты, который вступает в реакцию с *para*-хлорфенилтиоцианатом [28] с образованием промежуточных соединений **27a-b**, циклизация которых в условиях кипячения в водном растворе гидроксида натрия приводит к формированию 1,2,4-триазольного цикла с *para*-хлорфенильным заместителем в 4-ом положении гетероциклического кольца (схема 6). Процесс циклоконденсации соединений **27a-b** протекает гладко, при этом лактонный фрагмент кумаринового остова не затрагивается, что позволяет получать целевые соединения **28a-b** с выходами 88-90%.

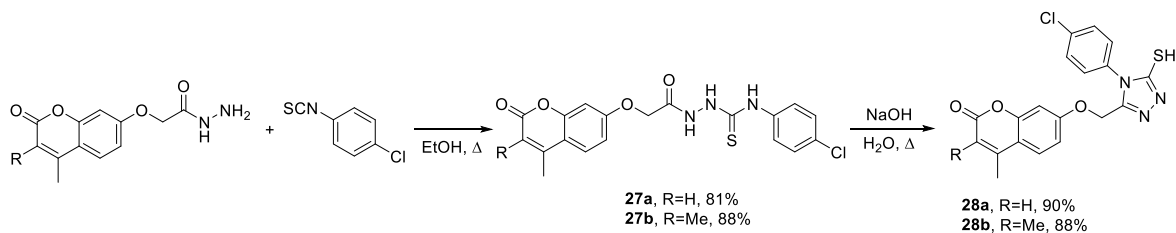


Схема 6.

Синтез 1,2,4-триазолин-3-тионов, замещенных по 4-ому и 5-му положениям гетероциклического остова, можно осуществлять путем взаимодействия первичного амина с ацилгидразидом в присутствии переносчика тиокарбонильной группы. В статье [29] оценивалась эффективность двух коммерчески доступных реагентов, а именно тиокарбонилдиимидазола (TCDI) и ди-(2-пиридил)тионокarbonата (DPT), в реакциях получения замещенных тиосемикарбазидов **29a-b** (схема 7). Было показано, использование тиокарбонилдиимидазола приводит к образованию значительных количеств побочного продукта – дизамещенной тиомочевины **30** (26-28%), которое удается существенно снизить при замене тиокарбонилдиимидазола на ди-(2-пиридил)тионокarbonат (DPT) (таблица 3). В этом случае количество тиомочевины не превышает 10% (1-9%).

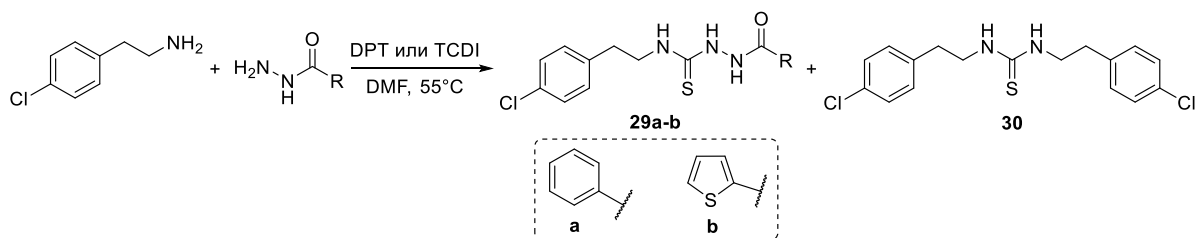


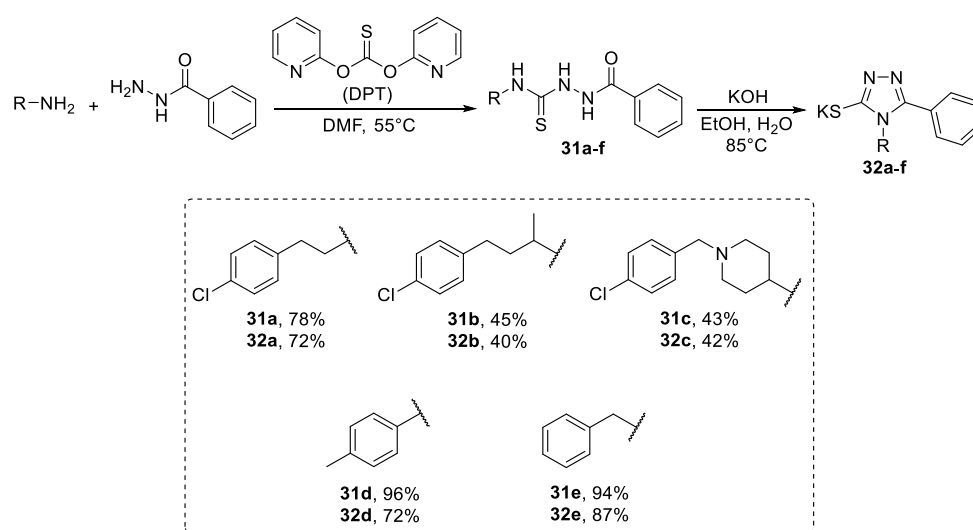
Схема 7.

**Таблица 3.** Взаимодействие гидразидов и *para*-хлорфенетиламина в присутствии TCDI и DPT

Реагент	Соотношение продуктов реакции,	
	% соединения <b>29</b> (% соединения <b>30</b> )	
	<i>R=Ph</i> (a)	<i>R=2-тиенил</i> (b)
TCDI	74 (26)	72 (28)
DPT	91 (9)	99 (1)

В оптимизированных условиях авторами был синтезирован ряд 1,2,4-триазоло-3-тиолов исходя их первичных аминов и гидразида бензойной кислоты, выходы продуктов показаны на схеме 8. Как видно из представленных данных, бензиламин и фенетиламин дают соответствующие тиосемикарбазиды и продукты их циклизации с высокими выходами. *Para*-метилзамещенный анилин приводит к образованию соединения **31d** с выходом 96%. Реакции с  $\alpha$ -замещенными аминами протекают с умеренными выходами, что продемонстрировано на примере соединений **31b** и **31c**.

Эффективность циклизации также зависит от стерических факторов исходного амина. Наличие пространственных затруднений около аминогруппы существенно сказываются на выходах продуктов (схема 8). Так, выходы 1,2,4-триазолов **32b** и **32c** варьируются в диапазоне 40-42%, в то время как соединения **32a**, **32d** и **32e** образуются с более высокими выходами (72-87%).



**Схема 8.**

Данный метод был применен для синтеза серии ингибиторов металло- $\beta$ -лактамаз на основе 4,5-дизамещенных 1,2,4-триазолин-3-тионов **33a-h**, полученных взаимодействием гидразида бензойной кислоты и N-Вос-орнитина в присутствии ди-(2-пиридил)тионокarbonата и последующей циклизацией замещенного тиосемикарбазида в присутствии карбоната натрия в водно-спиртовой среде в условиях кипячения (схема 9) [30]. Дальнейшее удаление *tert*-бутилоксикарбонильной защиты и двойная реакция восстановительного аминирования привели к целевым соединениям **33a-h** с выходами 14-64%.

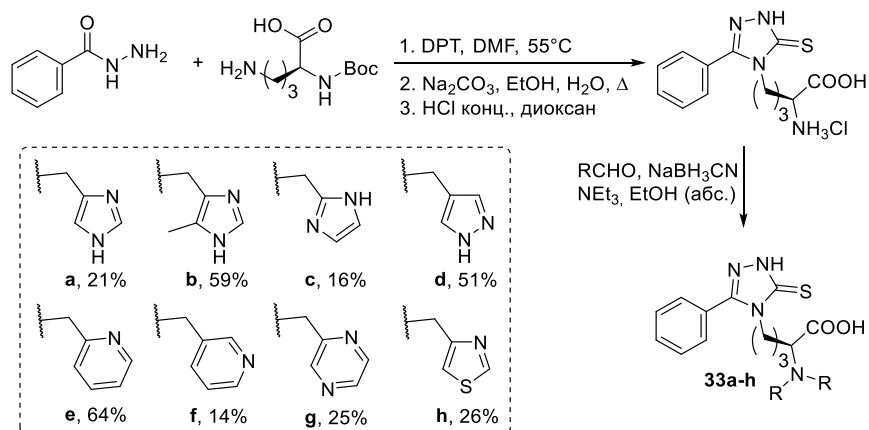
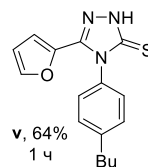
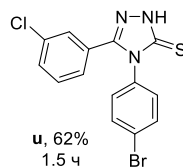
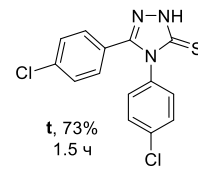
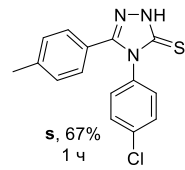
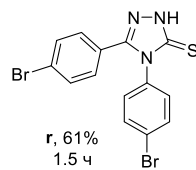
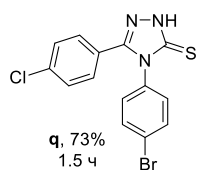
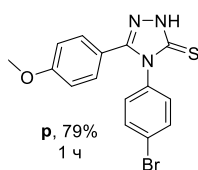
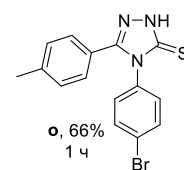
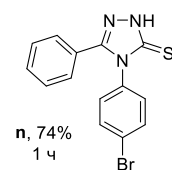
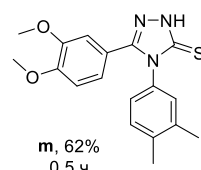
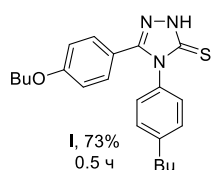
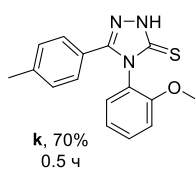
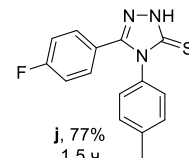
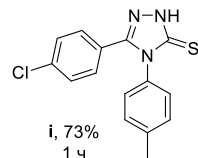
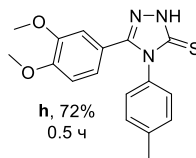
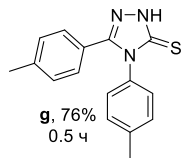
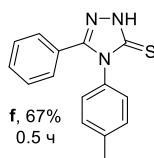
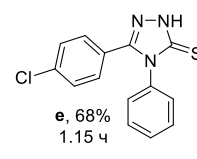
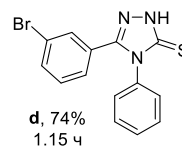
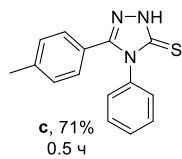
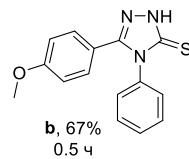
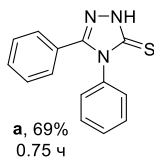
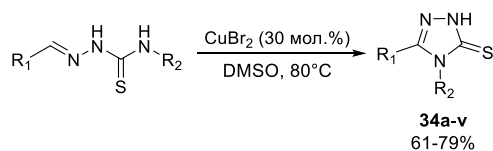


Схема 9.

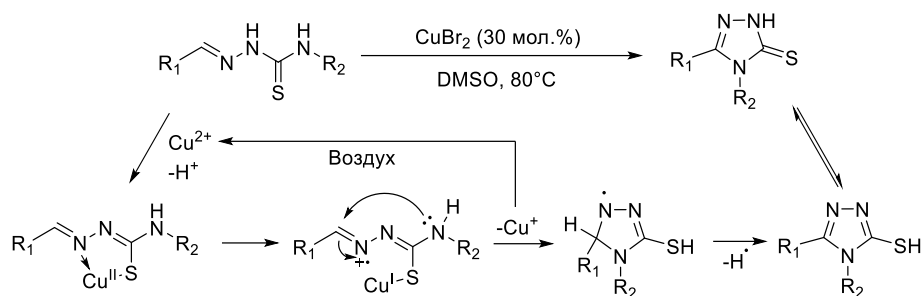
Металло- $\beta$ -лактамазы – ферменты, ответственные за возникновение устойчивости грамотрицательных бактерий к карбапенемам, классу  $\beta$ -лактамных антибиотиков «последней надежды» (англ. last-resort antibiotics), применяемому в клинической практике в тяжелых случаях бактериальных инфекций. Полученные соединения проявляли субмикромольную активность в отношении металло- $\beta$ -лактамаз и продемонстрировали явный синергический эффект с меропенемом (снижение минимальной ингибирующей концентрации в 16–1000 раз) против ультрарезистентных клинических изолятов.

Альтернативный метод получения тиопроизводных 1,2,4-триазолов заключается в окислительной гетероциклизации N-арилденарилтиосемикарбазида в ДМСО в присутствии каталитического количества бромида меди (II) при нагревании [31], как показано на схеме 10. Авторами работы была синтезирована библиотека соединений **34a-v** с выходами, варьирующимися в диапазоне 61-79%, что демонстрирует широкие синтетические возможности предложенного способа получения 4,5-диарилзамещенных 1,2,4-триазолов.



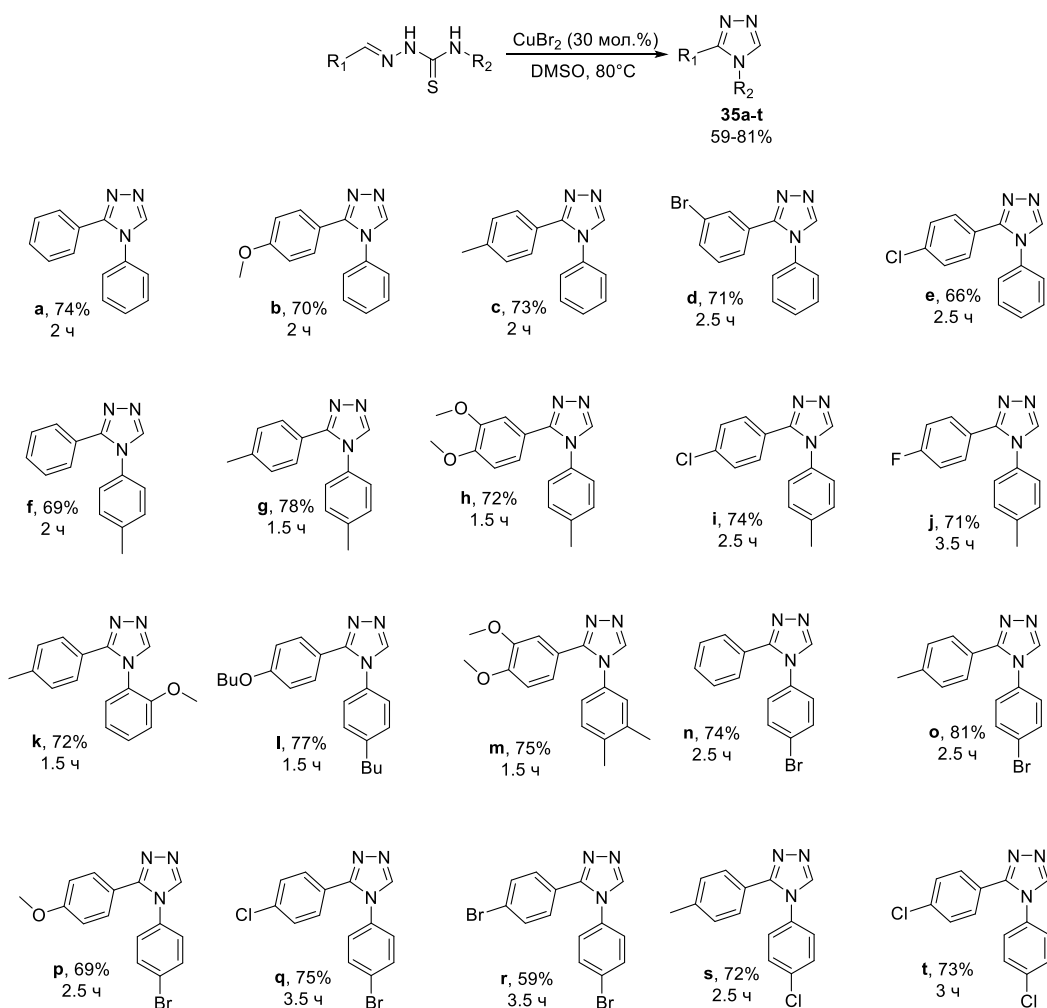
### Схема 10.

Предполагаемый механизм реакции включает образование пятичленного медного комплекса, восстановление Cu(II) до Cu(I) путем одноэлектронного переноса от атома азота с образованием N-центрированного катион-радикала, нуклеофильную атаку терминального атома азота по иминогруппе с формированием 1,2,4-триазольного кольца и последующей потерей атома водорода. Cu(I) далее окисляется кислородом воздуха до Cu(II) и возвращается в каталитический цикл (схема 7).



**Схема 11.**

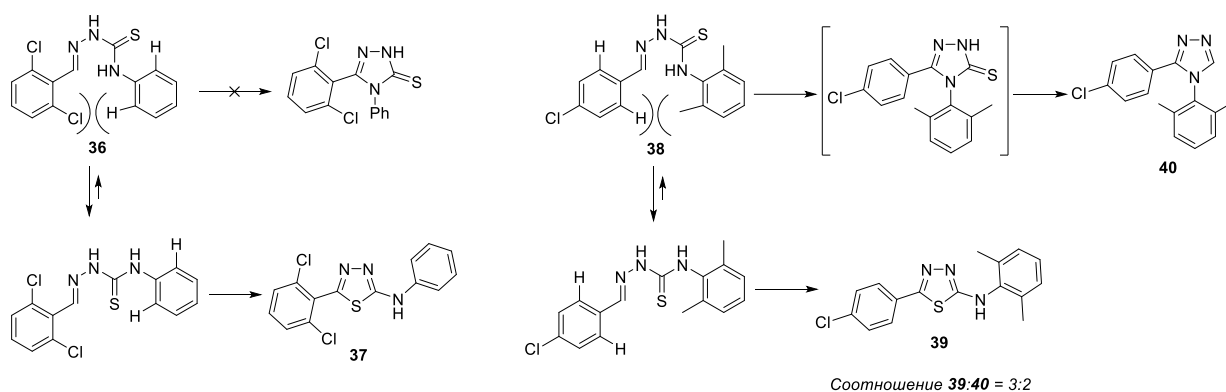
Интересно отметить, что при пролонгировании времени протекания реакции в 2-4 раза, вместо ожидаемых тиопроизводных образуются 1,2,4-триазолы **35a-t** с выходами от 59% до 81%, что, по-видимому, объясняется процессом десульфуризации 1,2,4-триазоло-3-тионов под действием Cu(II) (схема 12). Соединения, содержащие донорные заместители в ароматическом кольце реагируют несколько быстрее по сравнению с N-арилиденарилтиосемикарбазидами, имеющими акцепторные группы.



**Схема 12.**

Механизм процесса до конца не изучен. Хотя авторам и удалось зафиксировать образование сульфида меди (II), данный факт не объясняет полной конверсии 1,2,4-триазоло-3-тионов в соответствующие 1,2,4-триазолы, поскольку  $\text{CuBr}_2$  присутствует в реакционной смеси в каталитических количествах. Предположительно, наряду с образованием  $\text{CuS}$  происходит агрегация полисульфидных частиц, что подтверждается методами сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии.

Изменение направления циклизации наблюдается при введении в реакцию *орто*-дизамещенных производных. Так, циклизация арилидентииосемикарбазида **36**, полученного из 2,6-дихлорбензальдегида, приводит исключительно к 1,3,4-тиадиазол-2-амину **37** (схема 13). Вероятно, это связано с наличием серьезных стерических препятствий, создаваемых атомами хлора бензольного кольца, что приводит переходу исходного тиосемикарбазида в *син-син*-конформацию, сближению электрофильного центра иминогруппы с атомом серы в пространстве и последующему образованию C-S связи с получением 1,3,4-тиадиазольного кольца. При гетероциклизации соединения **38**, содержащего в 4-ом положении тиосемикарбазида орто-диметиларильный фрагмент, происходит образование смеси 1,3,4-тиадиазола **39** и 1,2,4-триазола **40** в соотношении 3:2.



**Схема 13.**

Кроме вышеуказанных широко распространенных методов синтеза меркапто-1,2,4-триазолов, заключающихся в гетероциклизации различных тиосемикарбазидов, существует альтернативный путь создания 1,2,4-триазольного кольца с меркаптогруппой в 3-ем положении, состоящий во взаимодействии амидразонов с производными сероуглерода при нагревании. Так, в статье [32] продемонстрирован синтез соединения **41** по реакции амидразона **42** с тиокарбонилдиимидазолом в ТГФ с выходом 81% (схема 14).

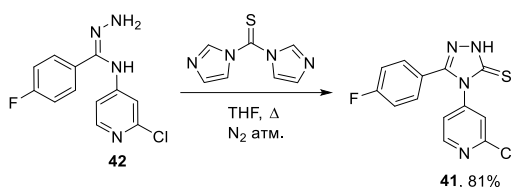


Схема 14.

Взаимодействие в условиях микроволнового излучения тиокарбонилдиимидазола с *N,N*-дизамещенными амидразонами **43a-f**, полученными по реакции иминоэфиров в форме солянокислой соли с производными гидразина в дихлорметане в присутствии поташа, приводит к формированию солей 1,2,4-триазолиния [33]. С помощью данного метода был получен набор соответствующих производных **44a-f**, содержащих в 5-ом положении циклогексильный и бензильный фрагменты с различными заместителями в ароматическом кольце, а также 2-метилтиенильный остов (схема 15). Циклизация дизамещенных карбогидразонамидов с фрагментами морфолина, пиперидина и *N*-метилпиперазина в 1-ом положении дает спироциклические *N,N*-дизамещенные 1,2,4-триазолиниевые соли **44a**, **44c**, **44e** и **44f** с выходами 69-78%. Реакция *N,N*-диметиламидразонов с тиокарбонилдиимидазолом приводит к образованию соответствующих производных **44b** и **44d**.

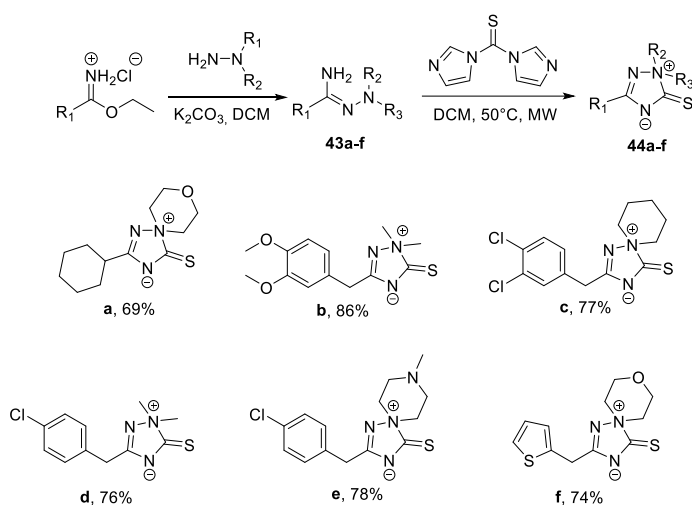


Схема 15.

Несмотря на относительно низкую распространенность циклизации амидразонов под действием сероуглерода и его синтетических аналогов как способа получения тиопроизводных 1,2,4-триазола, этот метод нашел широкое применение для построения конденсированных систем на основе шестичленных азотсодержащих гетероциклических соединений с фрагментом гидразина в  $\alpha$ -положении к атому азота. Так, в работе [34] был синтезирован ряд тиено-[3,2-*e*][1,2,4]-триазоло-[4,3-*c*]пиримидин-3(2*H*)-тионов **45a-k**

взаимодействием 4-гидразинилтиено-[2,3-*d*]пиримидинов **46a-k** с дисульфидом углерода в присутствии гидроксида калия, в качестве растворителя использовался этиловый спирт (схема 16). Выходы продуктов варьировались в диапазоне 65-80%. Аналогичным образом были получены 1,2,4-триазоло-хиноксалин-3(2*H*)-тион **47** [35], изомерный 1,2,4-триазоло-хиназолин-7(6*H*)-тион **48** [36], 1,2,4-триазоло-[4,3-*c*]пиримидин-3(2*H*)-тион **49** [37], 1,2,4-триазоло-[4,3-*a*]пиримидин-3(2*H*)-тионы **50a-c** [38] и пирроло-[3,2-*e*]-1,2,4-триазоло-[4,3-*c*]-пиримидин-3-тионы **51a-c** [39].

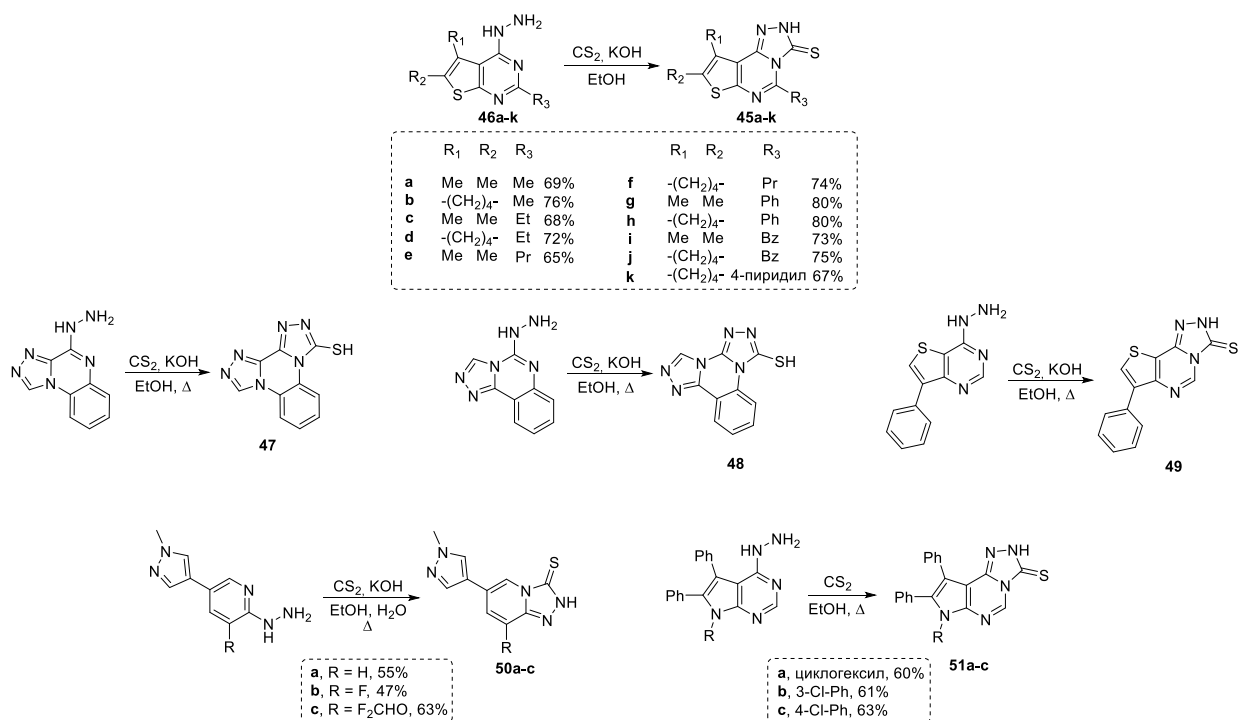
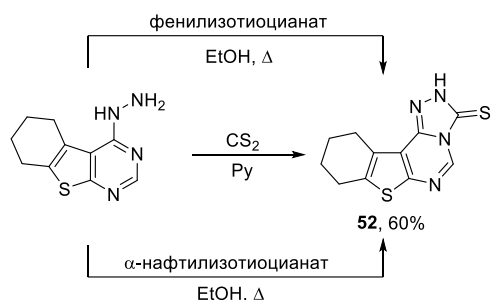


Схема 16.

Соединения **45a-k** были протестированы на сродство к аденозиновым рецепторам A<sub>1</sub>/A<sub>2A</sub>. Наиболее высокой афинностью обладали производные **45c** и **45d**, имеющие этильную боковую цепь в положении С5 с диметильным и циклогексильным заместителями в положениях С8–С9, значения констант ингибирования K<sub>i</sub> которых были равны 2.1 и 1.1 мкМ, соответственно. 1,2,4-Триазоло-хиноксалин-3(2*H*)-тион **47** проявлял антипролиферативную активность в отношении клеточных линий НерG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека), Нер-2 (рак гортани человека) и Сасо-2 (колоректальная аденокарцинома) со значениями IC<sub>50</sub>, равными 0.56-0.77 мкМ, что сопоставимо с активностью контроля – доксорубина. Похожие результаты были получены и для его структурного изомера – 1,2,4-триазоло-хиназолин-7(6*H*)-тиона **48**, который показал высокую противораковую активность в отношении клеточных линий НерG2 (IC<sub>50</sub> 4.43 мкМ) и НСТ-116 (колоректальная карцинома, IC<sub>50</sub> 9.28 мкМ). Тестирование 1,2,4-триазоло-[4,3-*c*]пиримидин-3(2*H*)-тиона **49** на двух клеточных

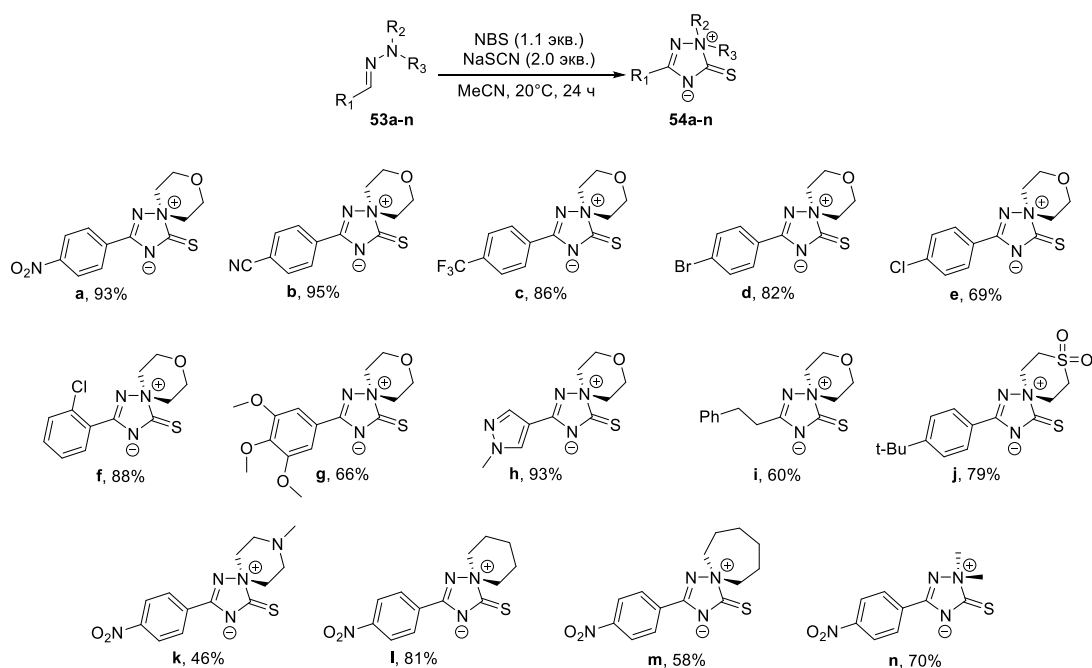
моделях рака груди показало, что данное соединение оказывает антипролиферативный эффект на клетках MCF-7 (аденокарцинома протоков молочной железы человека) и MDA-MB-231 (трижды негативная аденокарцинома молочной железы), сопоставимый с эрлотинибом и пиктилисибом. 1,2,4-Триазоло-[4,3-*a*]пиридин-3(2*H*)-тионы **50a-c** были использованы в качестве строительных блоков при синтезе потенциальных ингибиторов С-Met киназы, гиперэкспрессия которого наблюдается во многих типах раковых клеток.

Во всех предыдущих примерах в качестве источника тиокарбонильной группы выступает сероуглерод, однако в работе [40] показано, для синтеза соединения **52** что такую роль могут выполнять в том числе ароматические изотиоцианаты (схема 13). Недостатком их применения является образование побочного продукта в виде первичного амина, выделяющегося в эквимолярном количестве, что затрудняет выделение целевых соединений.



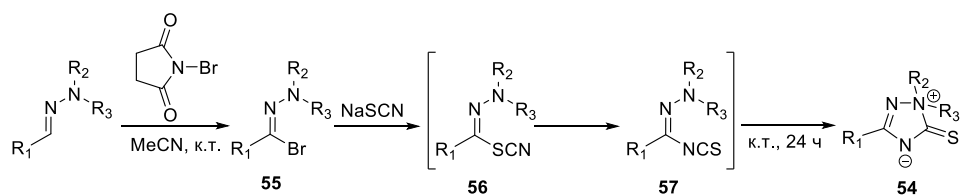
**Схема 17.**

Уникальный метод создания 2,2-дизамещенных меркапто-1,2,4-триазолов заключается во взаимодействии *N,N*-диалкилгидразонов **53a-n** с *N*-бромсукцинимидом и тиоцианатом натрия в ацетонитриле с образованием внутренних солей **54a-n** [41], как показано на схеме 14. Природа заместителя в ароматическом кольце оказывает незначительный эффект на выход продуктов. С помощью данного способа могут быть получены 1,2,4-триазолы, имеющие как ароматические заместители с различными группами в кольце (NO<sub>2</sub>-, CN-, CF<sub>3</sub>-, Hal-, OMe-), так гетероароматические и алифатические фрагменты в 5-ом положении. С другой стороны, варьирование терминальной аминогруппы гидразона позволяет конструировать *N,N*-дизамещенные 1,2,4-триазолиновые соли как моно-, так и спироциклического строения.



**Схема 18.**

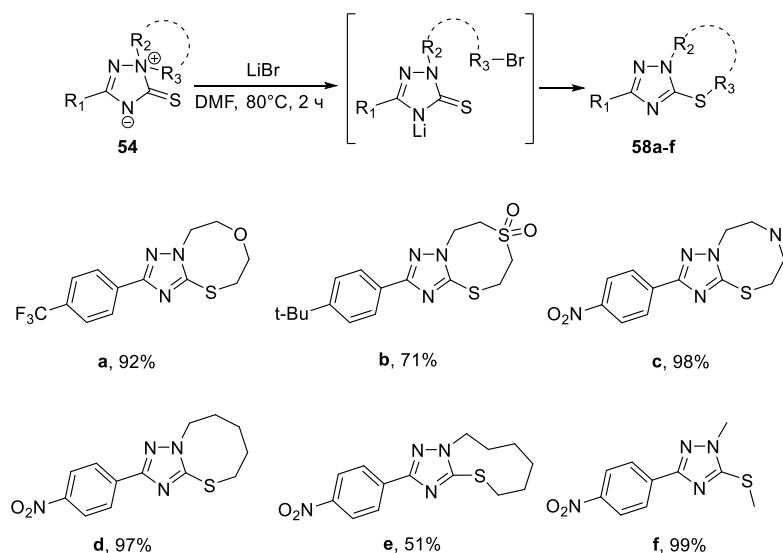
Предположительно, на первом этапе происходит образование гидразоноилбромида **55** с последующим нуклеофильным замещением тиоцианат-анионом (схема 19). Полученный гидразонилтиоцианат **56** претерпевает изомеризацию в соответствующий изотиоцианат **57**, который в свою очередь подвергается циклизации с образованием 1,2,4-триазольного ядра. Косвенным подтверждением этого механизма является тот факт, что при остановке реакции через 15 минут после добавления тиоцианата натрия выделяется смесь соединений **56** и **54** в соотношении 4:1. Более того, дальнейшее выдерживание этой смеси в ацетонитриле в течение 24 часов без добавления других реагентов приводит к полной конверсии соединения **56** в 1,2,4-триазолиниевую соль **54**.



**Схема 19.**

Полученные соединения представляют широкий интерес в качестве прекурсоров для синтеза 2,3-дизамещенных 1,2,4-триазолов. Авторами обнаружено, что под действием двух эквивалентов бромида лития в ДМФА при 80°C 1,2,4-триазолиниевые соли претерпевают перегруппировку через последовательный процесс N-деалкилирования/S-алкилирования с образованием производных **58a-f**, как показано на схеме 20. При введении в реакцию N-спироциклических солей можно получить широкий ряд различных

конденсированных гетероциклических структур, в том числе 1,2,4-триазоло-[5,1-*e*][1,4,6]-оксатиазоцинов (**58a**), 1,2,4-триазоло-[5,1-*b*][1,6,3]дитиазоцинов (**58b**), 1,2,4-триазоло-[5,1-*b*][1,3,6]тиадиазоцинов (**58c**), 1,2,4-триазоло-[5,1-*b*][1,3]тиазоцинов (**58d**) и 1,2,4-триазоло-[5,1-*b*][1,3]тиазонинов (**58e**) с выходами 51-98%. В свою очередь, трансформация N,N-диметил-1,2,4-триазолиниевой соли **54n** в указанных условиях приводит к образованию S,N-диметил-1,2,4-триазола **58f** с практически количественным выходом.

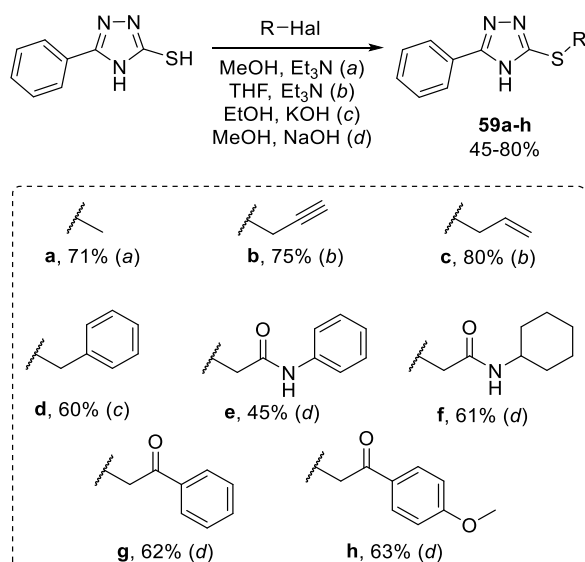


**Схема 20.**

### 1.3. Некоторые превращения 1,2,4-триазоло-3-тионов

Основным методом модификации 1,2,4-триазолин-3-тионов является их взаимодействие с различными электрофилами. Поскольку 1,2,4-триазолин-3-тионы имеют два нуклеофильных центра, возможно образование как продуктов S-, так и N-замещения, причем направление реакции зависит от строения и природы электрофила, а также от условий проведения реакции.

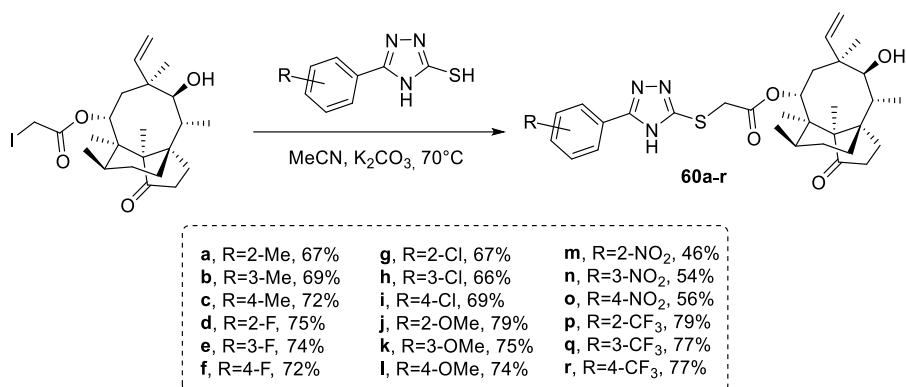
Известно, что взаимодействие 3-меркапто-1,2,4-триазолов с алкилгалогенидами приводит к образованию соответствующих тиопроизводных (S-алкилирование). Такие превращения чаще всего проводятся в полярных растворителях в присутствии различных оснований, как органических, так и неорганических. Коллективом авторов [25] был получен ряд меркаптозамещенных производных 5-фенил-1,2,4-триазола **59a-h** (схема 21). В качестве алкилирующих агентов использовались метилиодид, пропаргил-, аллил-, бензил- и фенацилбромид, а также некоторые другие бромпроизводные. Выходы продуктов реакции находились в диапазоне от 45 до 80%.



**Схема 21.**

Селективность алкилирования 3-меркапто-1,2,4-триазолов алкилгалогенидами связана с взаимодействием ВЗМО нуклеофила и НСМО электрофила (орбитальный контроль). При атаке нуклеофила происходит передача пары электронов на высоко лежащую по энергии разрыхляющую  $\sigma^*$ -орбиталь связи C-Hal, в связи с чем неподеленная пара электронов атома серы, имеющая более высокую энергию по сравнению с парой электронов атома азота, эффективнее перекрывается с  $\sigma^*$ -орбиталью из-за меньшей разницы в энергиях взаимодействующих орбиталей.

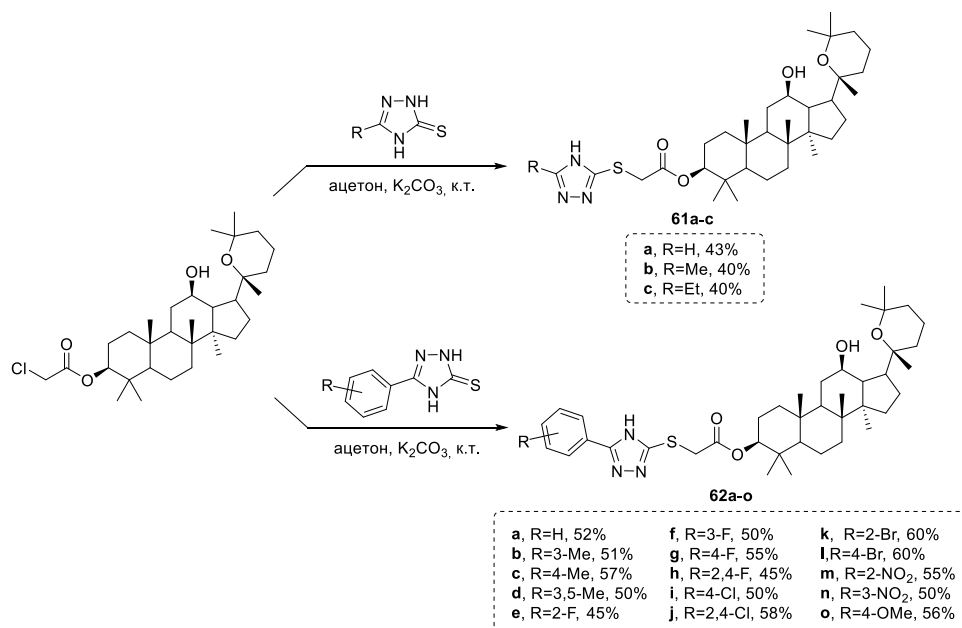
Авторы работы [42] провели химическую модификацию трициклического дитерпеноида плевромутилина, вторичного метаболита грибов, выделенного из базидиомицетов рода *Omphalina mutila* и *Clitopilus passeckerianus*, которая заключалась во введении меркапто-1,2,4-триазольного кольца, имеющего в 5-ом положении ароматическое кольцо с различными заместителями, в 22-ое положение остова дитерпеноида (схема 22). С выходами 46-79% был синтезирован широкий ряд полусинтетических аналогов плевромутилина **60a-r**, проявляющих антибактериальную активность против метициллин-резистентного штамма золотистого стафилококка.



### Схема 22.

Соединение **60d** не только продемонстрировало высокую антибактериальную активность в *in vitro* испытаниях, но и показало более высокую эффективность *in vivo* на мышинной модели по сравнению с тиамулином (плевромутилиновым антибиотиком, применяемым в ветеринарной практике). Механизм действия данных соединений может быть основан на ингибировании синтеза белка, поскольку авторы работы показали, что соединение **60d** проявляет высокое сродство к 50S-субъединице рибосомы.

Другим интересным примером создания гибридных структур путем трансформации природных соединений является взаимодействие 1,2,4-триазолин-3-тионов с производным панаксадиола (схема 23), являющегося тетрациклическим тритерпеновым сапогенином даммаранового ряда [43]. Превращения проводились в ацетоне в присутствии поташа при комнатной температуре, при этом выходы целевых соединений **61a-c** и **62a-o** составили 40-60%.



### Схема 23.

Большая часть синтезированных производных продемонстрировала способность ингибировать пролиферацию раковых клеток, при этом антипролиферативная активность соединения **61a** была наиболее значительной. Модификация панаксадиола при помощи 1,2,4-триазоло-3-тиольного фрагмента привела в 15-кратному росту противораковой активности (клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG-2) по сравнению с исходным панаксадиолом. Авторы статьи обнаружили способность производного **61a** индуцировать апоптоз в клетках HepG-2, что может лежать в основе антипролиферативной активности данного соединения.

Гликозилирование 1,2,4-триазолин-3-тионов при помощи O-ацетил- $\alpha$ -глюкопиранозилбромида при комнатной температуре в этаноле в присутствии  $\text{NaHCO}_3$  приводит к образованию S- $\beta$ -гликозидов **63a-b** и **64a-b** с выходами 61-67% (схема 24) [44]. В то же время, при проведении данной реакции в ацетоне с добавкой поташа образуется смесь двух изомерных продуктов S- и N-замещения с преобладанием S-алкилированного производного. Стоит особо отметить, что сплавление продуктов S-замещения и их выдерживание в течение 5 минут сопровождается миграцией углеводного остатка с образованием N-гликозилпроизводных **65a-b** и **66a-b** с высокими выходами, что можно объяснить обратимостью процесса и более высокой термодинамической стабильностью последнего по сравнению с S-продуктом.

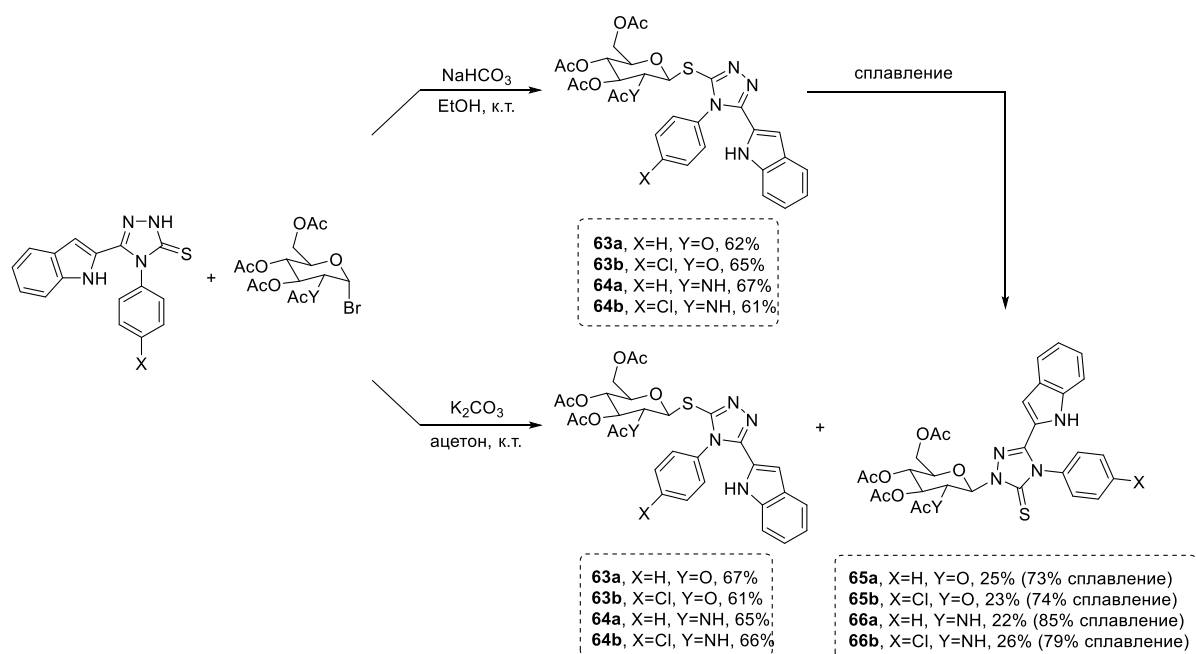
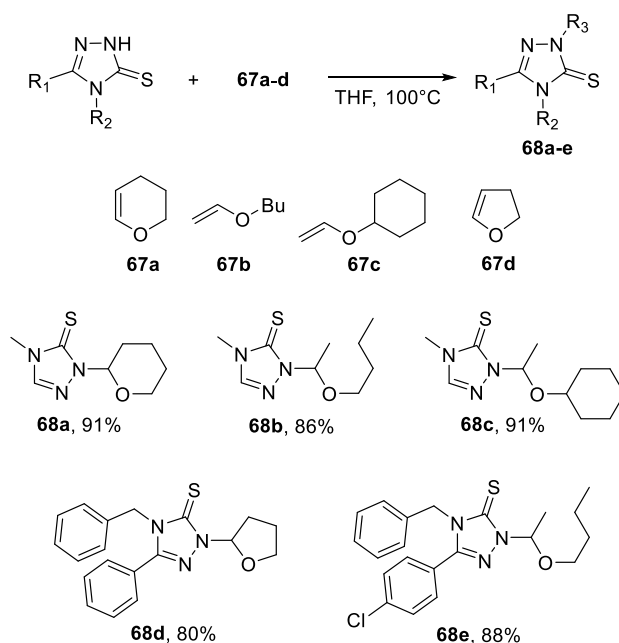


Схема 24.

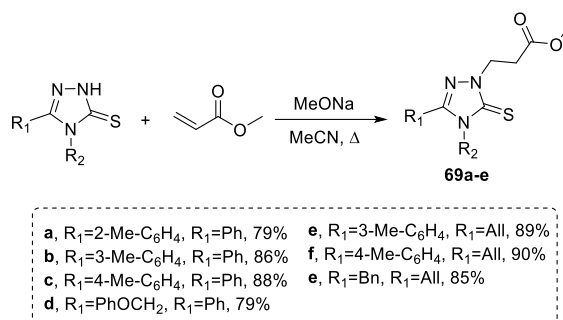
Пример N-алкилирования 1,2,4-триазолин-3-тионов под действием виниловых эфиров **67a-d** при нагревании до 100°C в ТГФ продемонстрирован в работе [45]. В результате проведенного авторами исследования был получен набор соединений **68a-e**

различного строения с выходами, варьирующимися в диапазоне 80-91% (схема 25). Направление замещения было подтверждено при помощи двумерной ЯМР-спектроскопии с применением спектров гетероядерной корреляции  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  на дальних константах спин-спинового взаимодействия gHMBC, в которых наблюдается сильный кросс-пик между метиновым протоном ОСН-группы и атомом азота гетероциклической системы. Как и в случае с гликозильными производными, N-хемоселективность реакции может быть связана с обратимостью реакции и более высокой стабильностью N-замещенного продукта, поскольку в обоих случаях селективное образование N-алкилированного производного наблюдается при проведении реакции при повышенных температурах.



**Схема 25.**

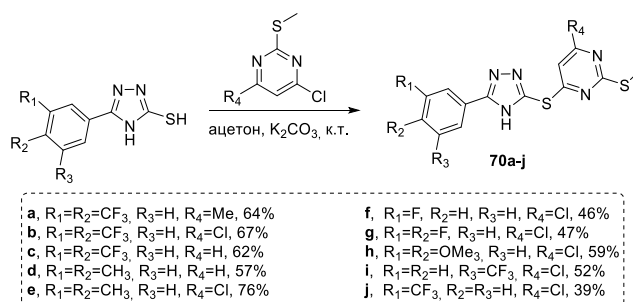
Взаимодействие 1,2,4-триазолин-3-тионов с акцепторами Михаэля также протекает по атому азота (схема 26), как показано в работе [46]. Так, кипячение раствора, содержащего 4,5-дизамещенные тиопроизводные 1,2,4-триазола и метиловый эфир акриловой кислоты, в присутствии метилата натрия в ацетонитриле сопровождается образованием соединений **69a-e** с выходами 79-90%.



**Схема 26.**

Помимо вероятной обратимости процесса в условиях высоких температур и в присутствии сильного основания, которое может депротонировать продукт реакции присоединения по Михаэлю с последующим отщеплением 1,2,4-триазольного фрагмента, и более высокой термодинамической стабильностью N-замещенного производного, образование последнего можно объяснить с точки зрения зарядового контроля. Атом азота характеризуется высокой плотностью заряда из-за небольшого размера ядра, что в совокупности с частичным положительным зарядом на β-атоме углерода сопряженной системы приводит к их электростатическому взаимодействию и сближению в пространстве, что ускорением реакции сопряженного присоединения N-нуклеофила по сравнению с S-нуклеофилом.

В литературе присутствуют примеры взаимодействия меркапто-1,2,4-триазолов с электрофилами по механизму нуклеофильного ароматического замещения. Так, коллективом авторов [47] был синтезирован ряд 1,2,4-триазольных тиопроизводных пиридина **70a-j** с выходами 46-76% (схема 27).



**Схема 27.**

Акцепторно-замещенные пиридины также способны вступать в подобные превращения. Показано, что 2-хлор-3-нитропиридины, содержащие заместители в 5-положении, легко реагируют с меркапто-1,2,4-триазиолами в ДМФА при комнатной температуре в присутствии карбоната натрия с образованием тиопроизводных **71a-g** [48] (схема 28). Интересно отметить, что при дальнейшем нагревании реакционной смеси в

присутствии основания продукты **71a-f** претерпевают перегруппировку Смайлса, что приводит к формированию нового тиазоло[4,5-*b*]пиридинового остова. Успешное образование аннелированных структур типа **72** зависит от наличия акцепторных групп в 5-ом положении 2-хлор-3-нитропиридина. Так, соединения с нитро- и трифторметильной группами подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием тиазоло[4,5-*b*]пиридинов, в то время как незамещенный 2-хлор-3-нитро-пиридин **71g** не вступает в данное превращение даже при повышенных температурах.

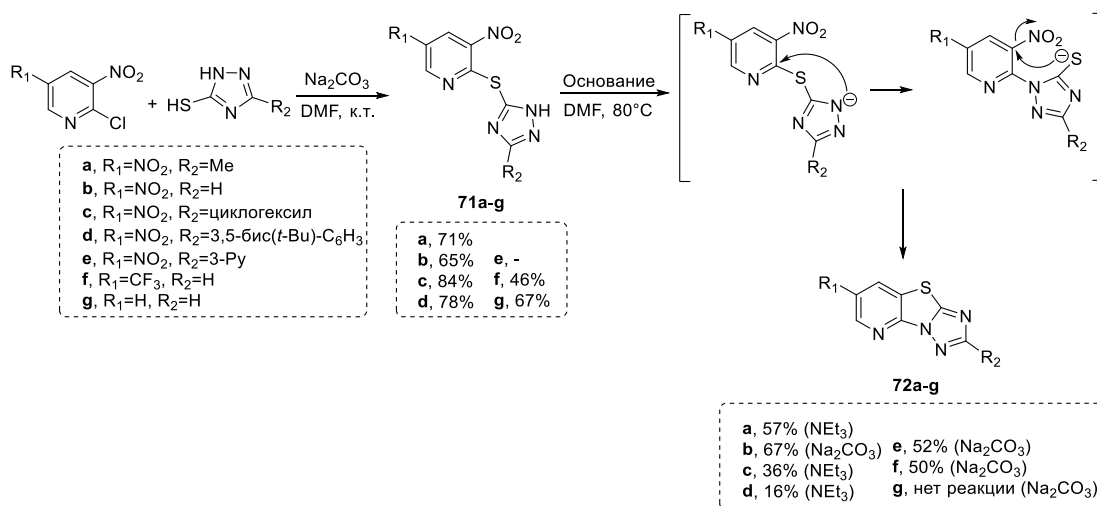


Схема 28.

Примеры взаимодействия 1,2,4-триазилин-3-тионов с ацилирующими агентами показаны на схеме 29. Как видно из этих данных, ацилирование протекает по N2-положению гетероциклического остова с образованием продуктов **73** и **74** с выходами 63 и 97%, соответственно [49, 50].

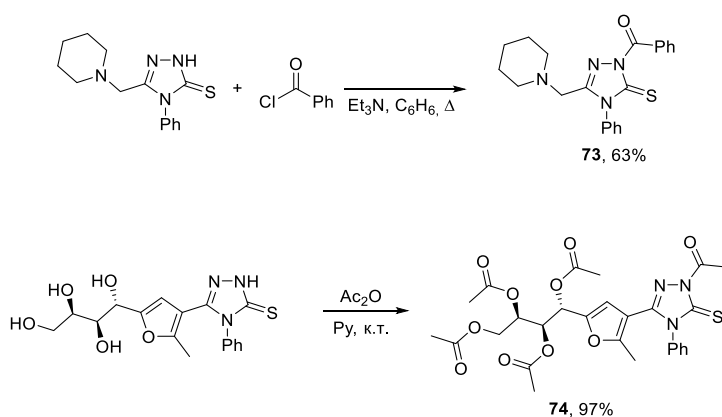
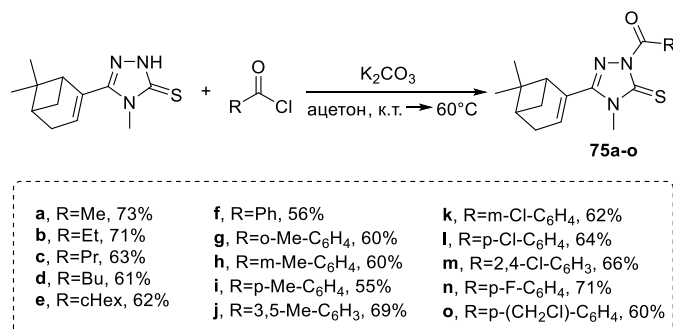


Схема 29.

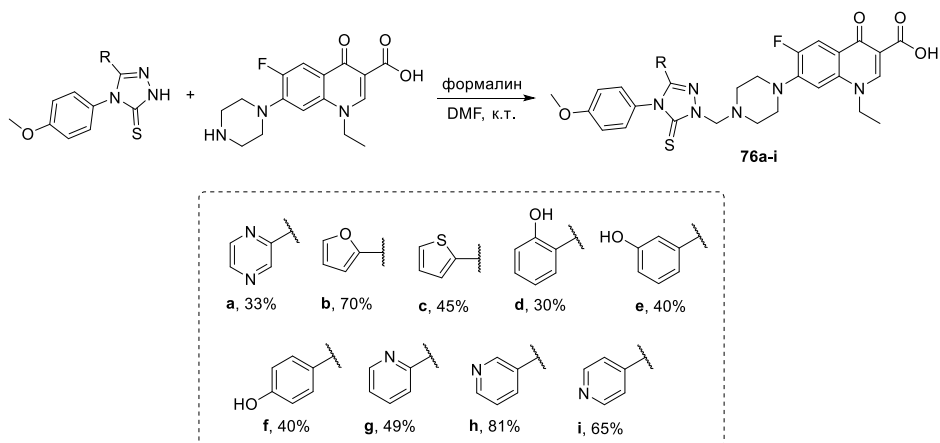
В статье [51] описан синтез ряда N2-ацилзамещенных производных **75a-o**, имеющих в 5-ом положении бициклический пинановый остов, по реакции соответствующего 1,2,4-триазилин-3-тиона с хлорангидами карбоновых кислот в

ацетоне с добавкой поташа, с выходами продуктов, варьирующимися в диапазоне 51-73% (схема 30).



**Схема 30.**

Одним из распространенных способов введения заместителей во 2-е положение 1,2,4-триазольного кольца является реакция аминотетирования (реакция Манниха). Успешный пример применения данного подхода показан в работе [52], посвященной синтезу пиперазиновых производных норфлоксацина, противомикробного средства из группы фторхинолонов. Ключевая стадия процесса состоит во взаимодействии 4,5-дизамещенных 1,2,4-триазолов с производным норфлоксацина по свободной вторичной аминогруппе пиперазина в присутствии формалина в ДМФА при комнатной температуре с образованием 1,2,4-триазоло-пиперазиновых конъюгатов **76a-i** с выходами 30-81% (схема 31).

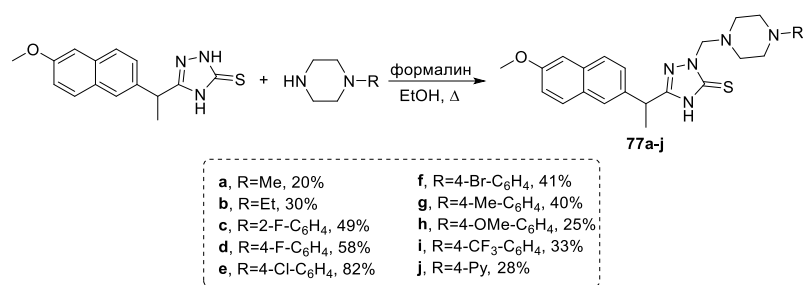


**Схема 31.**

Большинство синтезированных соединений **76a-i** проявило антибактериальную активность, превосходящую активность норфлоксацина как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, при этом токсичность 1,2,4-триазольных конъюгатов норфлоксацина в отношении бактериальных клеток была в 32–

512 раз выше, чем в отношении клеток фибробластов. Авторы статьи предполагают, что основной мишенью данных соединений является бактериальная топоизомераза.

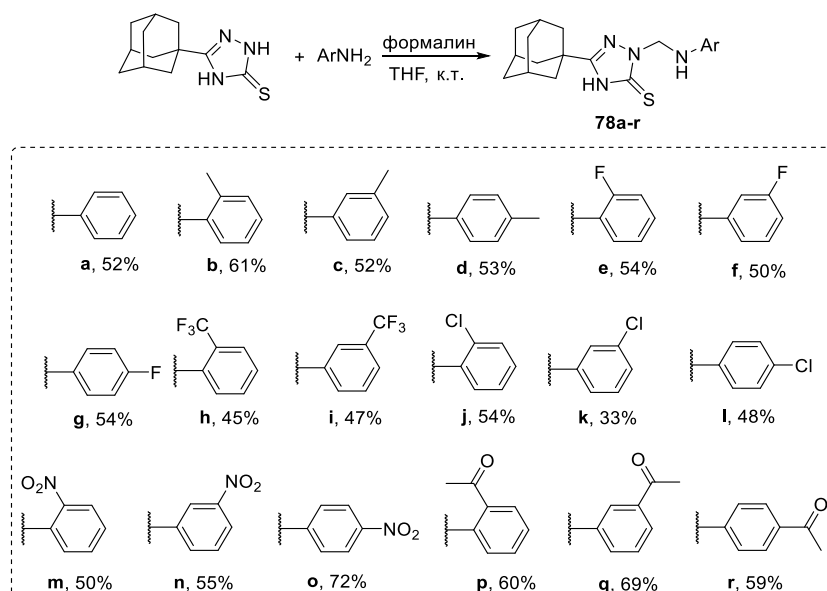
Аналогичным образом протекает реакция Манниха и с 1,2,4-триазиолин-3-тионами, незамещенными по 4-ому положению. Так, аминотетилирование 1,2,4-триазольного производного напроксена при помощи некоторых монозамещенных пиперазинов в присутствии формалина в этаноле в условиях кипячения приводит образованию гибридных структур **77a-j** [53] (схема 32). Выходы полученных соединений варьируются в диапазоне 20-82%.



**Схема 32.**

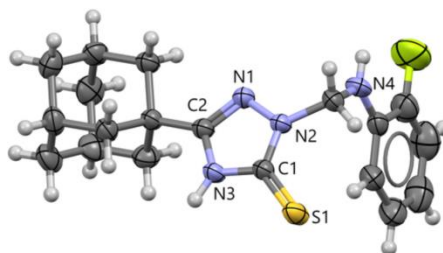
Интересно отметить, что данные, полученные в результате тестов «Укусные корчи» и «Каррагинан-индуцированный отек конечности», свидетельствуют о том, что соединения **77a-j** проявляют выраженную анальгетическую активность, а также заметный противовоспалительный эффект. Кроме того, синтезированные производные не вызывали заметного раздражения желудочно-кишечного тракта, что говорит о перспективности таких соединений в качестве более безопасной альтернативы напроксену для снятия болевых симптомов и воспалительных процессов.

В работе [54] был проведен синтез ряда N2-метиламинопроизводных 1,2,4-триазиолин-3-тиона **78a-g** по реакции 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазиолин-3-тиона с анилином и его различными производными в присутствии формалина в ТГФ при комнатной температуре (схема 33). Выходы продуктов варьируются от 33% до 72%. Синтезированные производные были исследованы на предмет их противоракового потенциала в отношении четырех линий раковых клеток человека. Несколько протестированных соединений проявили высокую цитотоксическую активность в отношении клеточных линий K562 (иммортилизованная клеточная линия миелоидного лейкоза) и HL-60 (клеточная линия лейкемии), наряду с меньшей цитотоксичностью в отношении нормальных фибробластов MRC-5 по сравнению с раковыми клетками. Кроме того, авторами работы было установлено, что соединения **78b**, **78e** и **78j** индуцируют каспазозависимый апоптоз.



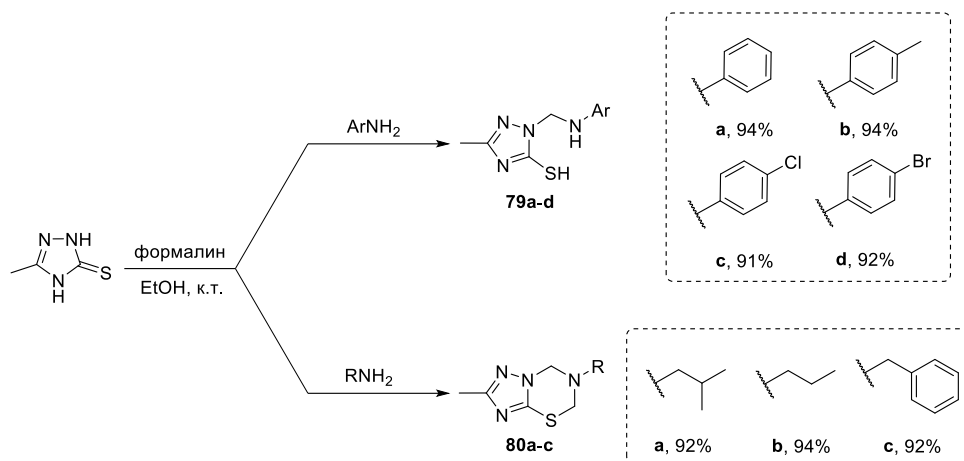
**Схема 33.**

Данные РСА, полученные для кристалла соединения **78e**, подтверждают, что реакция аминотилирования протекает по положению N2 1,2,4-триазилин-3-тиона (рис. 6).



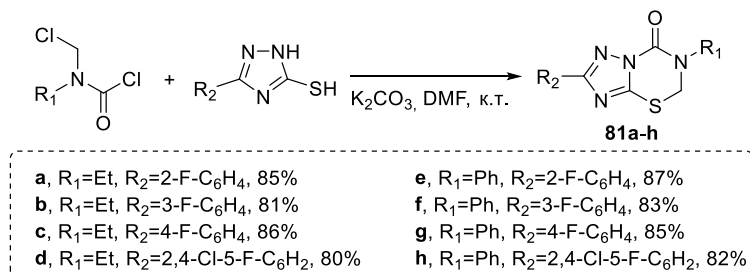
**Рисунок 6.**

Как и в предыдущих примерах, взаимодействие 5-метил-1,2,4-триазилин-3-тиона с первичными ароматическими аминами в присутствии источника формальдегида при комнатной температуре приводит к образованию N-замещенных продуктов **79a-d** [55] (схема 34). Однако при введении в данное превращение алифатических аминов реакция не останавливается на продукте однократного присоединения молекулы формальдегида и происходит повторное образование иминиевой соли с последующей внутримолекулярной нуклеофильной атакой атома серы с формированием новой гетероциклической системы 1,2,4-триазоло-1,3,5-тиадиазина **80a-c**.



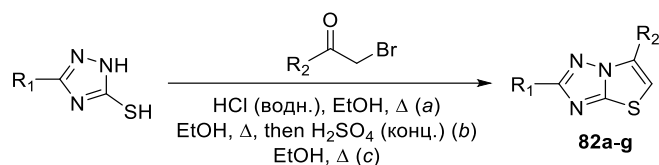
**Схема 34.**

Взаимодействие 1,2,4-триазолов с N-замещенными-N-хлорметил-карбамоилхлоридами в присутствии поташа в ДМФА открывает путь к получению редко встречающегося остова 1,2,4-триазоло[5,1-*b*]-1,3,5-тиадиазин-7-она. На основе этого метода была получена серия соединений **81a-h** с ароматическими фторсодержащими фрагментами в 2-ом положении 1,2,4-триазоло[5,1-*b*]-1,3,5-тиадиазин-7-она с выходами 80-87% [56] (схема 35).



**Схема 35.**

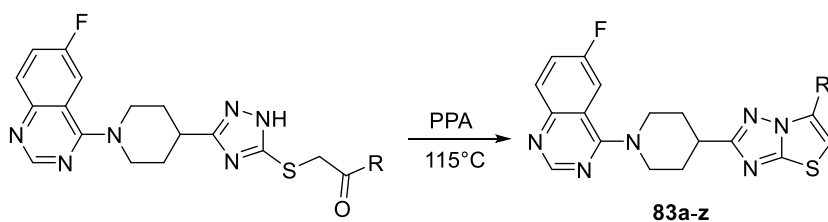
Метод создания новых пятичленных конденсированных гетероциклических систем на основе реакции аннелирования меркапто-1,2,4-триазолов широко распространен в литературе. Как показано в работе [57], применение этих соединений в качестве прекурсоров при взаимодействии с α-галогенкарбонильными соединениями позволяет синтезировать 2,6-дизамещенные триазоло-[3,2-*b*][1,2,4]-триазолы **82a-g** с выходами 58-81% (схема 36). Зачастую для циклизации промежуточного соединения нуклеофильного замещения в целевой продукт необходимо наличие в реакционной среде минеральных кислот, что накладывает существенные ограничения на выбор исходных реагентов.



- a, R<sub>1</sub>=Ph, R<sub>2</sub>=4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 81% (a)  
 b, R<sub>1</sub>=Ph, R<sub>2</sub>=4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 76% (b)  
 c, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Ph, 62% (b)  
 d, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 61% (a)  
 e, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 77% (a)  
 f, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 58% (b)  
 g, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me, 71% (c)

### Схема 36.

В работе [58] представлен метод замыкания цикла с использованием полифосфорной кислоты (ППА) при нагревании до 115°C. Благодаря данному способу была получена большая серия 6-фторхиназолиновых производных тиазоло-[3,2-*b*][1,2,4]-триазолов **83a-z**, содержащих в 6-ом положении гетероароматические и ароматические фрагменты с различными заместителями в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях. Выходы целевых продуктов варьируются от 48 до 88% (схема 37).



- a, R=Ph, 64%  
 b, R=2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 66%  
 c, R=3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 59%  
 d, R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 60%  
 e, R=2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 73%  
 f, R=3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 67%  
 g, R=4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 80%  
 h, R=2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 86%  
 i, R=3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 84%  
 j, R=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 78%  
 k, R=2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 57%  
 l, R=3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 65%  
 m, R=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 85%  
 n, R=2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 68%  
 o, R=3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 64%  
 p, R=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 55%  
 q, R=2-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 59%  
 r, R=3-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 65%  
 s, R=4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 71%  
 s, R=4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 71%  
 t, R=2,4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 66%  
 u, R=3,4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 79%  
 v, R=2-Cl-6-F-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 75%  
 w, R=2-фуранил, 62%  
 x, R=2-тиенил, 48%  
 y, R=3-тиенил, 56%  
 z, R=4-(диметиламино)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 63%

### Схема 37.

Другой способ конструирования тиазоло-[3,2-*b*][1,2,4]-триазольного остова состоит во взаимодействии меркапто-1,2,4-триазолов с карбонильными соединениями в уксусной кислоте с добавлением каталитического количества концентрированной серной кислоты при кипячении [59]. Как показано на примере соединений **84a-c**, на основе этого метода можно получать 2,5,6-тризамещенные тиазоло-[3,2-*b*][1,2,4]-триазолы (схема 38).

Проведение реакции 5-метил-3-меркапто-1,2,4-триазола с различными ацетофенонами в аналогичных условиях в течение 10 часов приводит к образованию

смеси карбонильных соединений с меркапто-1,2,4-триазольным заместителем в  $\alpha$ -положении **85a-d** и тиазоло-[3,2-*b*][1,2,4]-триазолов **86a-d**, которые можно разделить методом колоночной хроматографии. 6-Аминотиазоло-[3,2-*b*][1,2,4]-триазолы **87a-b**, содержащие акцепторные заместители в 5-ом положении, можно синтезировать по реакции соответствующих производных малоновой кислоты с меркапто-1,2,4-триазолами, как показано на схеме 38.

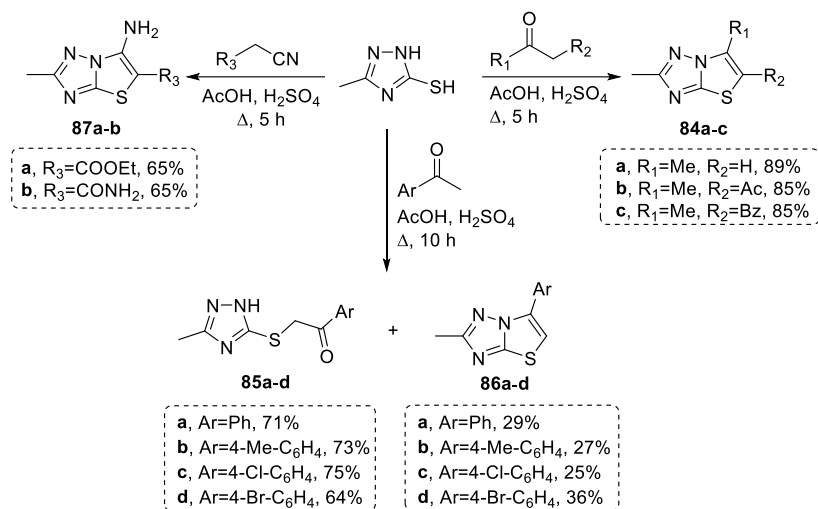


Схема 38.

Коллективом авторов [60] было обнаружено, что дибензоилацетилен способен реагировать с 3-меркапто-1,2,4-триазолами в ацетонитриле при комнатной температуре с образованием пятичленного 6-гидрокси-6-фенил-тиазоло-[3,2-*b*][1,2,4]-триазольного остова **88a-c**, как изображено на схеме 39.

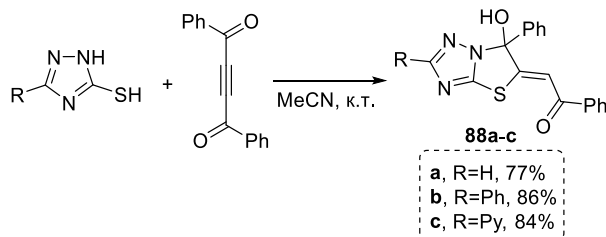
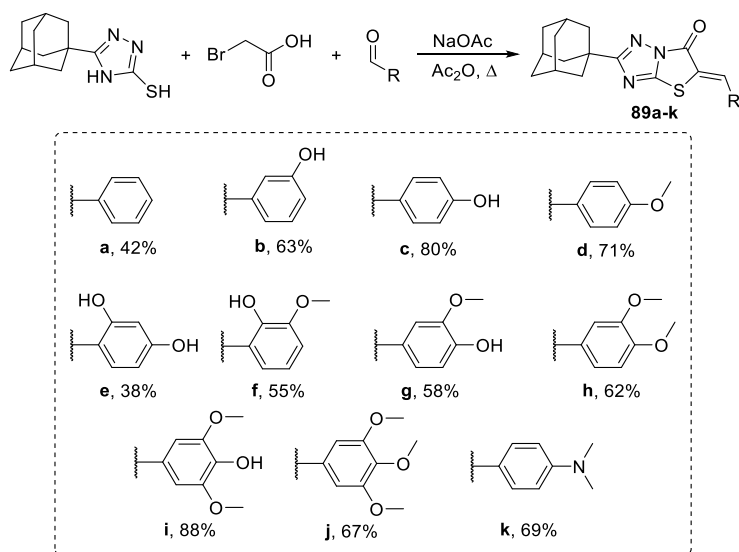


Схема 39.

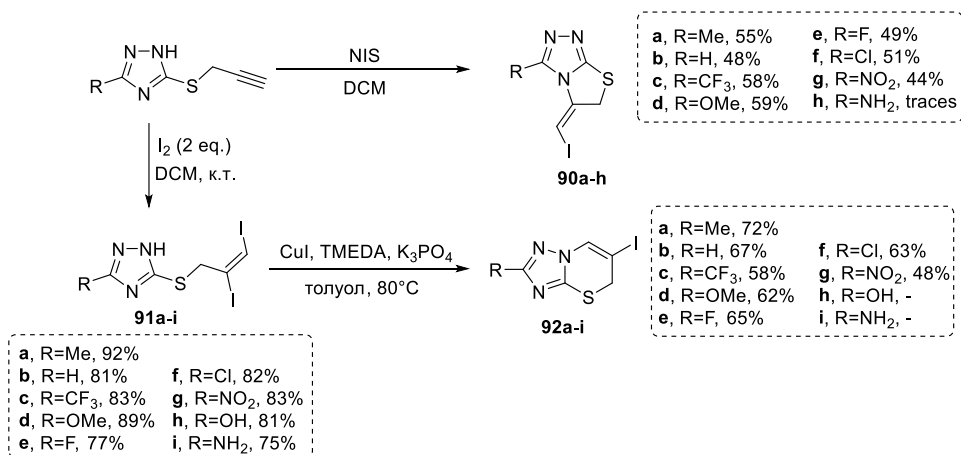
В статье [61] описана трехкомпонентная конденсация 1,2,4-триазолин-3-тиона, содержащего адамантановый остов в 5-ом положении, с бромуксусной кислотой и замещенными бензальдегидами в присутствии ацетата натрия в уксусном ангидриде с целью получения 5-бензилидено-2-(1-адамантил)тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6(5*H*)онов **89a-k** (схема 40). Выходы синтезированных продуктов составили 42-88%. Стоит отметить, что полученные соединения проявили умеренную противогрибковую активность. Наиболее активным противогрибковым агентом оказалось соединение **89j**, с минимальной

ингибирующей концентрацией (МИК)  $6 \cdot 10^{-2}$  мкл/мл в отношении вида *Aspergillus versicolor*, что в несколько раз превосходит значения МИК для бифоназола ( $48 \cdot 10^{-2}$  мкл/мл).



**Схема 40.**

Иодциклизация пропаргиловых тиоэфиров 1,2,4-триазола под действием N-иодсукцинимид в хлористом метиле представляет собой оригинальный способ синтеза редко встречающихся аннелированных 5,6-дигидро-тиазоло-[2,3-с][1,2,4]-триазолов, замещенных по 4-ому положению 1,2,4-триазола [37]. С помощью данного метода был получен соединения **90a-g**, содержащие в 5-ом положении заместители различной природы с выходами 44-59% (схема 41). Следует отметить, что авторам не удалось выделить соединение **90h** с аминогруппой в 5-ом положении ввиду образования продукта в следовых количествах.



**Схема 41.**



при понижении температуры приводит к частичному выравниванию длин связей С-Вг в промежуточном ионе бромония, что объясняет увеличение доли продукта 6-эндо циклизации (путь *b*, схема 43).

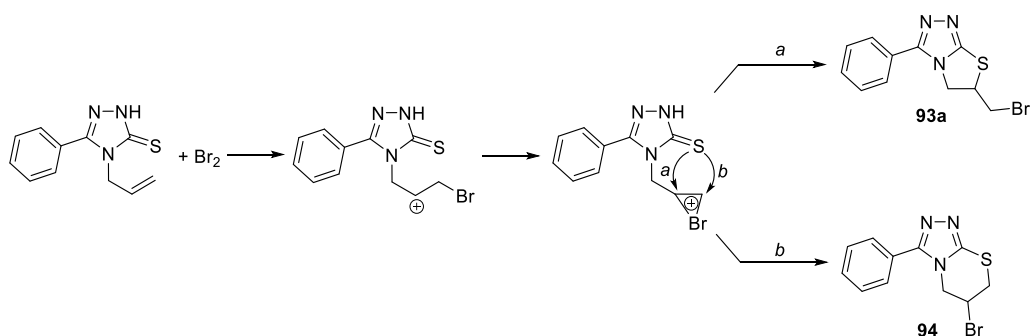


Схема 43.

Данный метод был успешно применен для синтеза замещенных 5,6-дигидротиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолов **93а-л**, содержащих в 3-ем положении как алифатические, так и ароматические и гетероароматические фрагменты (схема 44). Выходы продуктов варьировались в диапазоне 60-87%.

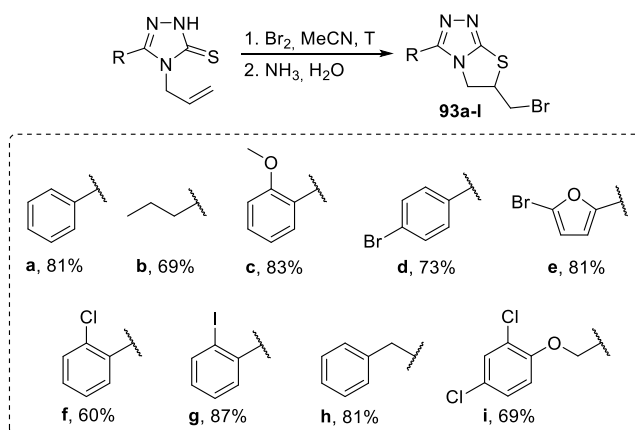


Схема 44.

С другой стороны, соединение **95** с пятичленным циклом является минорным продуктом взаимодействия молекулярного иода с 4-аллил-5-фенил-1,2,4-триазиолин-3-тионом в 1,4-диоксане и других растворителях при 150°C (схема 45), в то время как основной продукт – 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазин **96**, что продемонстрировано в таблице 5.

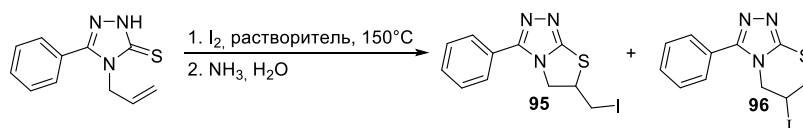
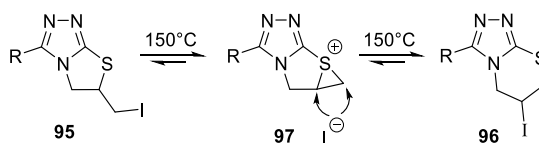


Схема 45.

**Таблица 5.** Исследование влияния времени проведения реакции на направление циклизации

Растворитель	Время, ч	Соотношение продуктов		Σ выход, %
		95, %	96, %	
1,4-диоксан	0.67	28	72	75
1,4-диоксан	1.5	15	85	81
1,4-диоксан	2	8	92	46
1,4-диоксан/Н <sub>2</sub> О (8/1)	1.5	9	81	63
1,4-диоксан/Н <sub>2</sub> О (8/1)	2.5	5	95	41
PhBr	0.67	12	88	62

Более того, при нагревании 5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[2,3-с][1,2,4]триазолов **95** до 150°C в различных растворителях происходит повторное образование смеси соединений **95** и **96** с преобладанием последнего (таблица 6), что говорит об обратимости реакции и о большей термодинамической стабильности 6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазинового остова. Авторы исследования предполагают, что обратимость процесса может быть связана с образованием тираного интермедиата **97** (схема 46). Полученные данные объясняют преимущественное образование [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазинов в реакции 4-аллил-5-фенил-1,2,4-триазолин-3-тиона с молекулярным иодом при 150°C.

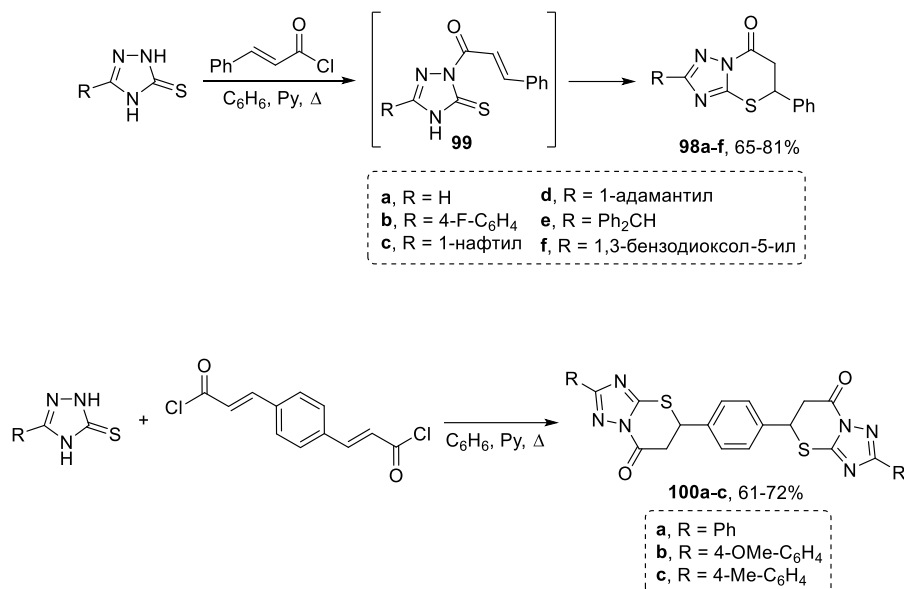


**Схема 46.**

**Таблица 6.** Состав продуктов при нагревании соединения **95** до 150°C

Растворитель	Время, ч	Соотношение продуктов		$\Sigma$ выход, %
		<b>95</b> , %	<b>96</b> , %	
PhBr	0.67	12	88	62
1,4-диоксан	0.67	28	72	75
1,4-диоксан	1.5	13	87	75
1,4-диоксан	2	8	92	46
1,4-диоксан/H <sub>2</sub> O (8:1)	1.5	9	81	63
CHCl <sub>3</sub>	1.5	50	50	60

В литературе встречаются немногочисленные примеры взаимодействия различных 1,2,4-триазолин-3-тионов с хлорангидридами  $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот с формированием [1,2,4]-триазоло-[5,1-*b*][1,3]тиазинового ядра. Так, в работе [62] продемонстрирован синтез ряда соединений **98a-f** по реакции 1,2,4-триазолин-3-тионов с хлорангидридом коричной кислоты с смеси бензол:пиридин в условиях кипячения (схема 47). Выходы целевых продуктов составили 65-81%. Авторы работы предполагают, что на первом этапе происходит взаимодействие хлорангидрида с атомом азота в положении 2 1,2,4-триазольного кольца с образованием интермедиата **99** и последующей внутримолекулярной нуклеофильной атакой атома серы по активированной двойной связи (реакция *тиа*-Михаэля) с формированием [1,2,4]-триазоло-[5,1-*b*][1,3]тиазинового цикла. Аналогичным образом протекает взаимодействие 1,2,4-триазолин-3-тионов с хлорангидридом 1,4-фенилендиакриловой кислотой, при этом образуются соединения **100a-c** с двумя [1,2,4]-триазоло-[5,1-*b*][1,3]тиазиновыми остовами с выходами 61-72%.



**Схема 47.**

### 1.4. Заключение по обзору литературы

В настоящем обзоре литературы рассмотрены основные подходы к получению соединений 1,2,4-триазоло-3-тионов, включающих формирование гетероциклического остова на стадии циклоконденсации соответствующих ацилтиосемикарбазидов в щелочных условиях, которые можно конструировать как на основе тиосемикарбазида по реакции с ацилирующими агентами, так и взаимодействием гидразидов с тиоцианатами и органическими изотиоцианатами (схема 48). Окислительная гетероциклизация тиосемикарбазонов под действием бромид меди (II) также открывает путь к созданию 1,2,4-триазолинового остова. Построение 1,2,4-триазоло-3-тионного остова возможно и на основе реакции амидразонов с переносчиками тиокарбонильного фрагмента. При этом, среди перечисленных методов наиболее простым и удобным способом синтеза 1,2,4-триазолин-3-тионов, незамещенных по положениям N2 и N4, является реакция ацилхлоридов с тиосемикарбазидом с последующей циклизацией полученного продукта в щелочной среде.

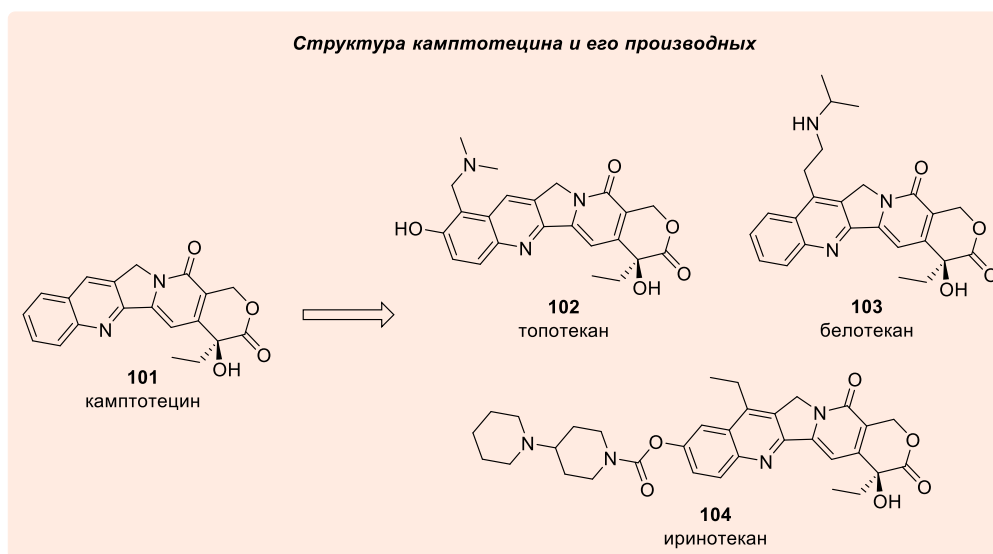
Основным методом функционализации данных соединений являются реакции с электрофильными агентами, причем ее направление зависит от структуры электрофила и условий проведения реакции. При взаимодействии с алкигалогенидами и другими sp<sup>3</sup>-гибридными электрофилами реакция протекает по атому серы, в то время как акцепторы Михаэля в условиях нагревания дают продукт N-замещения (схема 48). Реакции с ацилхлоридами и иминиевыми солями, образующимися в условиях реакции Манниха, приводят к N-замещенным производным.



## Глава 2. Обсуждение результатов

### 2.1. TDP1 как потенциальная мишень для противораковой терапии

Для жизнедеятельности клетки во многих случаях нужно внесение разрывов в молекулу ДНК. Одним из ферментов, которые выполняют данную функцию в клетке, является топоизомераза 1 (TOP1), которая играет важную роль в репликации и транскрипции [63]. TOP1 вносит разрыв в одну цепочку ДНК, ковалентно присоединяясь к 3'-концу, что позволяет свободно вращаться второй части разрезанной цепочки ДНК относительно интактной. Затем TOP1 отрывается от олигонуклеотидной цепи, восстанавливая ее целостность. Процесс отщепления TOP1 может ингибироваться различными соединениями, например, камптотецином **101** и его производными **102-104** (рис. 7) [64], которые стабилизируют комплекс TOP1-ДНК, что приводит к невозможности восстановления целостности ДНК и, в конечном итоге, к гибели клетки. Этим и определяется противораковая активность камптотецина и его производных (топотекан, иринотекан и белотекан), которые широко используются в клинической практике для борьбы с различными типами злокачественных образований (мелкоклеточный рак легких, карцинома толстого и тонкого кишечника и некоторые другие [65, 66]).



**Рисунок 7.**

Серьезной проблемой для такого типа противораковой терапии является способность системы репарации ДНК устранять нанесенные повреждения, предотвращая тем самым гибель опухолевых клеток. Одним из важных ферментов, участвующих в репарации таких повреждений, является тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (TDP1) [67], которая может отщеплять объемные заместители с 3'-конца ДНК [68, 69] с последующим

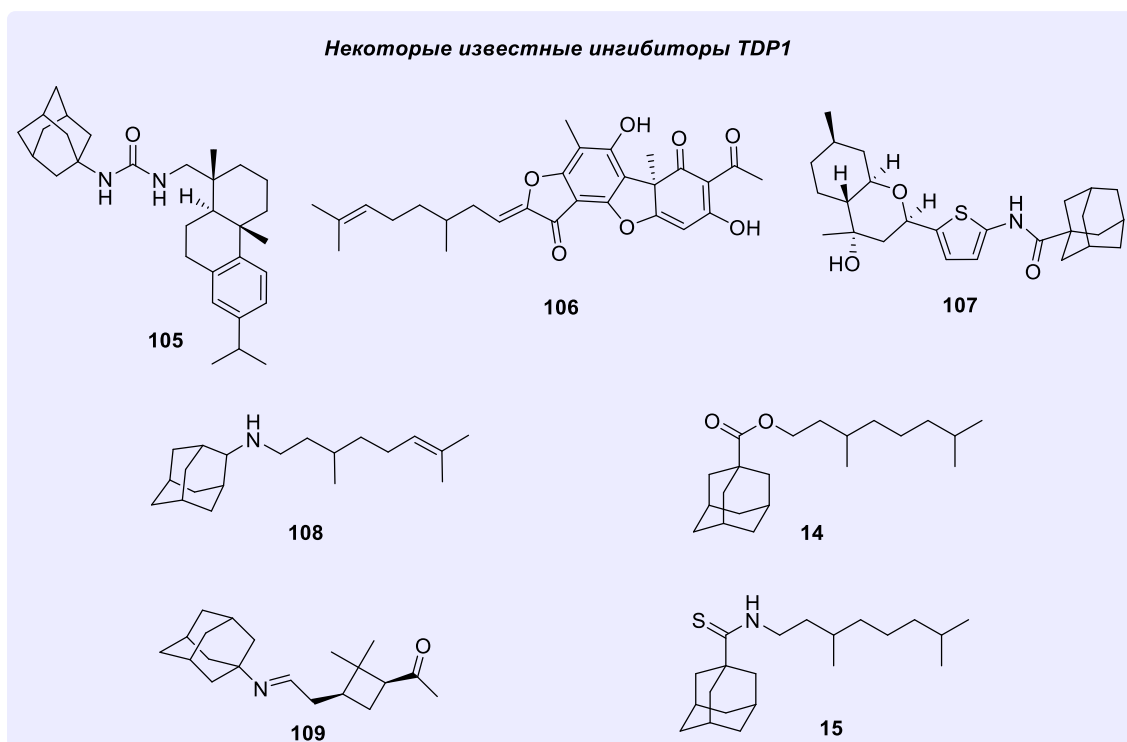
восстановлением целостности двуцепочечной ДНК. Из этого следует, что ингибирование TDP1 может повысить эффективность лекарственных средств, главный механизм действия которых связан с повреждением ДНК раковых клеток за счет ингибирования TOP1. Действительно, существуют основания предполагать, что за лекарственную устойчивость некоторых видов рака ответственна именно TDP1 [70–72].

На сегодняшний день открыт довольно широкий набор соединений, содержащих адамантановый и/или терпеновый фрагменты и проявляющих ингибирующую активность в отношении TDP1. В частности, производное дитерпеноида дегидроабиетиламина **105** демонстрирует ингибирующие свойства со значением  $IC_{50}^1$  0.1 мкМ и усиливает цитотоксический эффект темозоломида на клеточных линиях глиобластомы U-87MG и SNB19 [73] (рис. 8). Значение полуингибирующей концентрации конъюгата усниновой кислоты и цитронеллала **106** составляет 0.43 мкМ [74], в то время как адамантилсодержащий октагидро-2H-хромен **107** проявляет активность в микромолярном диапазоне с  $IC_{50}$  1.24 мкМ [75].

Адамантановые производные монотерпеноидов **108-109** и **14-15**, имеющие в своей структуре аминный, иминный, сложноэфирный и тиоамидный фрагменты в качестве линкера, также проявляют активность в отношении TDP1 ( $IC_{50}$  0.89-3.5 мкМ) [9, 10, 12, 13]. Однако стоит отметить, что вышеперечисленные функциональные группы зачастую обладают низкой метаболической стабильностью, что ограничивает их применение в живых системах.

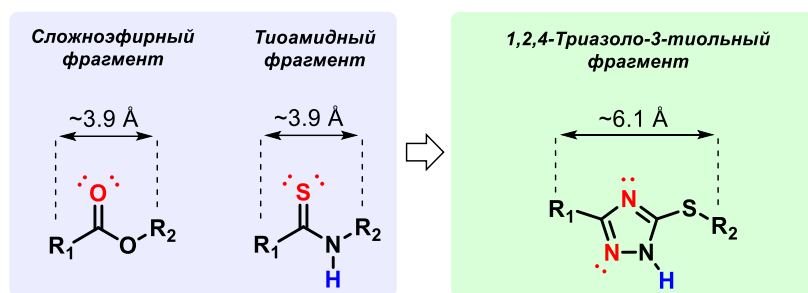
---

<sup>1</sup>  $IC_{50}$  (концентрация полумаксимального ингибирования) – концентрация исследуемого вещества, приводящая к 50%-ному снижению активности фермента.



**Рисунок 8.**

В качестве альтернативного фрагмента, связывающего монотерпеновый и адамантановый остов, нами было выбрано 1,2,4-триазольное ядро, имеющее в 3-ем положении атом серы, что связано с близким набором молекулярных дескрипторов и их сходным расположением в пространстве по сравнению с амидным/тиоамидным фрагментом (рис. 9). Более того, наличие ароматического кольца и дополнительного акцептора водородной связи может привести к образованию новых взаимодействий лиганда с мишенью и понижению энергии Гиббса комплекса лиганд-мишень. Также немаловажным преимуществом использования выбранного фрагмента является метаболическая стабильность в физиологических средах [76], простота его получения из коммерчески доступных реагентов и легкость функционализации с получением целевых продуктов. В то же время, наличие нескольких реакционных центров позволяет создавать на основе 1,2,4-триазоло-3-тиольного остова бициклические структуры и обуславливает широкое структурное разнообразие получаемых соединений.



**Рисунок 9.**

На первоначальном этапе исследования было проведено молекулярное моделирование запланированных к синтезу соединений с использованием кристаллической структуры фермента TDP1 (докинг был осуществлен в пакете программного обеспечения Schrodinger Suite по протоколу Induced Fit Docking)<sup>2</sup>. Было обнаружено, что 1,2,4-триазольные производные могут связываться с каталитическим карманом TDP1 за счет образования водородных связей между остатком тирозина (Tyr204) и атомом азота N2, а также остатком аспарагина (Asn516) и атомом азота N4 (рис. 10). Кроме того, вклад в энергию связывания лиганда с ферментом вносят адамантановый остов, который занимает карман, содержащий аминокислотные остатки гистидина (His263 и His493), и монотерпеновые фрагменты, локализующиеся в липофильном центра фермента, что приводит к блокированию доступа к каталитическому домену.

<sup>2</sup> Докинг некоторых полученных соединений в активный сайт фермента TDP1 был проведен м.н.с. ЛФАВ НИОХ СО РАН Цыпышевым Д. О.

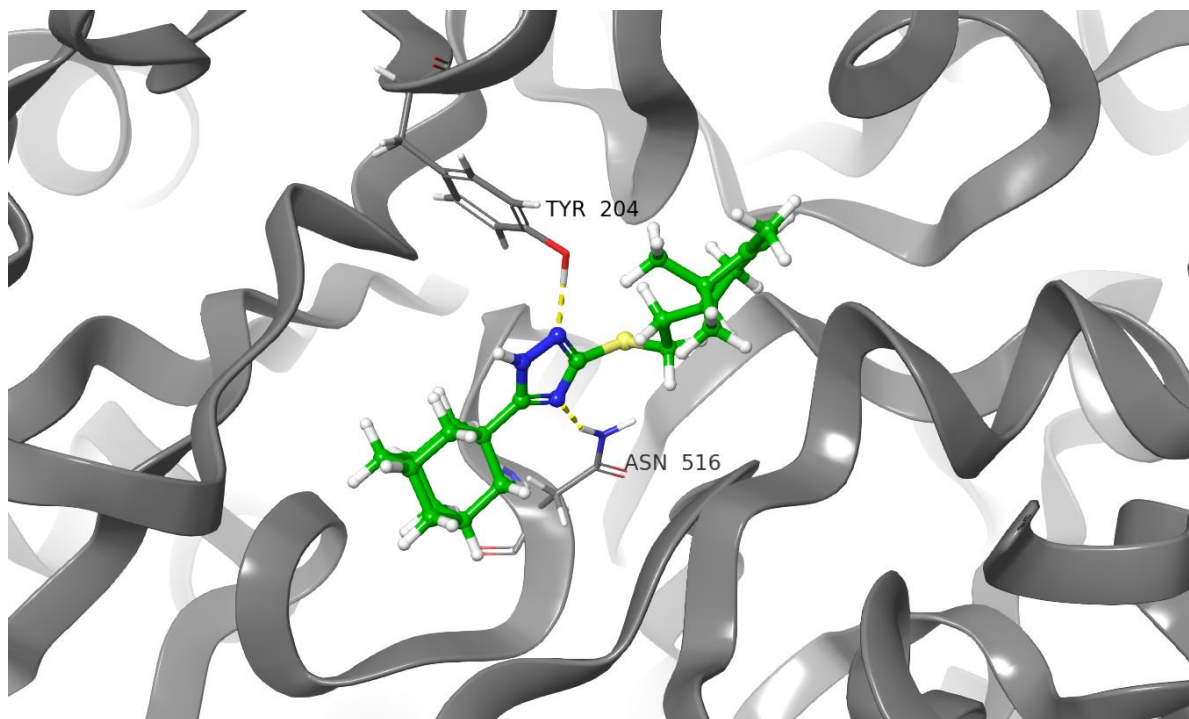
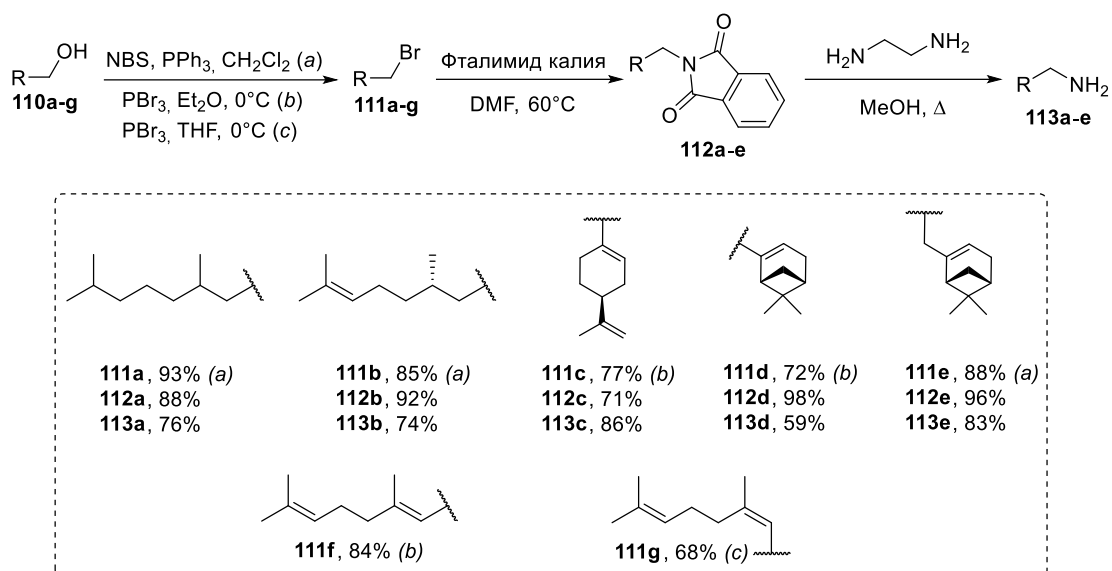


Рисунок 10.

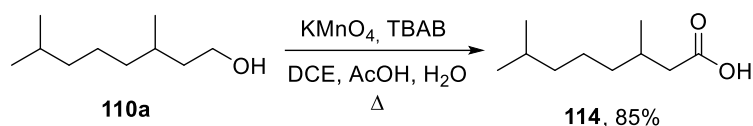
## 2.2. Синтез некоторых монотерпеновых аминов и карбоновых кислот

На начальном этапе, коммерчески доступные монотерпеновые спирты **110a-g** ациклического, моноциклического и бициклического строения были превращены в соответствующие бромпроизводные **111a-g** взаимодействием спиртов либо с N-бромсукцинимидом (NBS) и трифенилфосфином (PPh<sub>3</sub>) в дихлорметане (**111a**, **111b** и **111e**) [77], либо с трехбромистым фосфором (**111c**, **111d** и **111f**) [78] (схема 49). Бромид **111g** был получен по методике [79] исходя из нерола **110g**. Реакция бромпроизводных **111a-g** с фталимидом калия в ДМФА в условиях нагревания привела к образованию N-замещенных производных **112a-e** с выходами 71-98%. Последующее раскрытие фталимидов **112a-g** при помощи этилендиамина в метаноле в условиях кипячения сопровождается выделением целевых монотерпеновых аминов **113a-e**, выходы которых варьировались в диапазоне 59-86%.



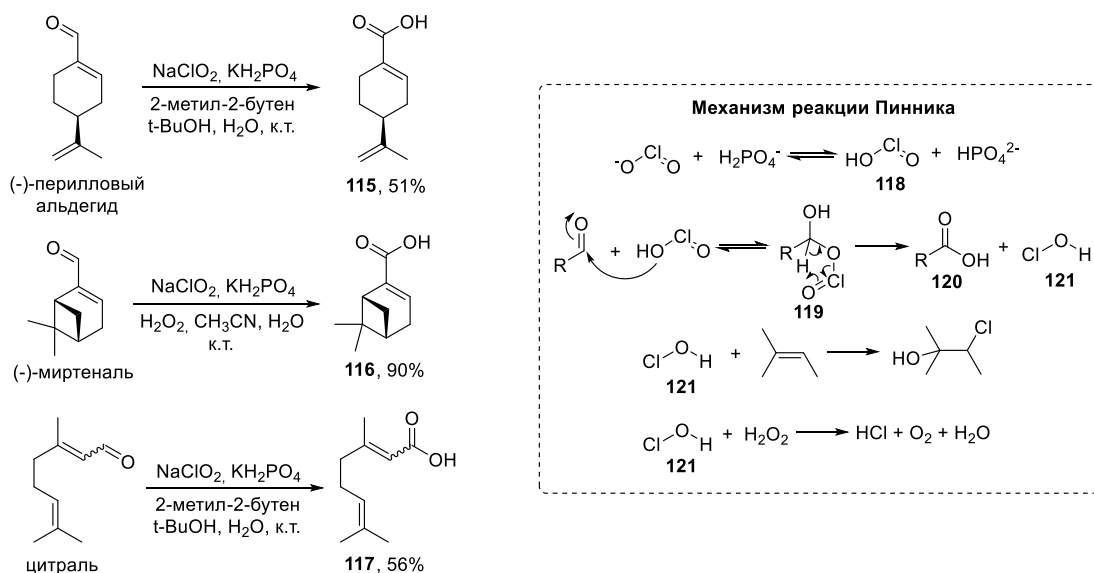
**Схема 49.**

Также нами был выполнен синтез некоторых монотерпеновых карбоновых кислот. При получении 3,7-диметилоктановой кислоты **114** из соответствующего спирта **110a** по литературной методике [80] с помощью реагента Джонса выход целевого соединения не превышал 50%, что было связано с образованием побочного продукта – 3,7-диметилоктил-3,7-диметилоктаноата. Использование же такого окисляющего агента, как перманганат калия, в двухфазной системе 1,2-дихлорэтан (DCE)/вода в присутствии уксусной кислоты и катализатора двухфазного переноса тетрабутиламмоний бромида (ТВАВ) в условиях кипячения приводит к образованию целевой кислоты с выходом 85% (схема 50).



**Схема 50.**

Другим удобным способом получения карбоновых кислот является окисление соответствующих альдегидов хлоритом натрия в мягких кислотных условиях (окисление по Пиннику (Pinnick oxidation)). Данная реакция имеет ряд преимуществ, таких как высокая региоселективность, возможность окисления стерически затрудненных функциональных групп, а также относительно высокие выходы продуктов. Другим немаловажным достоинством этой реакции является низкая стоимость окисляющего агента. Таким способом были получены кислоты **115**, **116** и **117** из (–)-периллового альдегида [81], (–)-миртеналя [82] и цитраля [83] соответственно (схема 51).



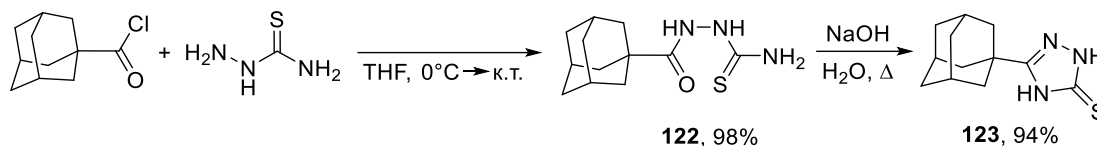
**Схема 51.**

Механизм реакции Пинника представлен на схеме 51. Первоначально, хлористая кислота **118** нуклеофильно атакует карбонильный центр альдегида с образованием соответствующего аддукта **119**, который затем подвергается фрагментации с выделением целевой карбоновой и хлорноватистой кислот **120** и **121**.  $\text{HOCl}$ , являясь реакционноспособным соединением, может вступать в побочные реакции, приводящие к снижению выхода, например присоединяться по двойным связям как исходных реагентов, так и продуктов, с образованием 1,2-хлоргидринов. Для предотвращения нежелательных побочных процессов реакцию проводят в присутствии так называемых поглотителей, которые реагируют с хлорноватистой кислотой по мере ее образования. В данном случае в качестве таких субстратов выступают 2-метилбутен-2 (алкен, активный в реакциях электрофильного присоединения) и пероксид водорода; в результате окислительно-восстановительной реакции последнего с  $\text{HOCl}$  выделяются молекулярный кислород и вода.

### 2.3. Получение тиозамещенных производных 1,2,4-триазола, сочетающих фрагменты адамантана и монотерпенов

С целью синтеза 1,2,4-триазолин-3-тиона, имеющего адамантический заместитель в 5-ом положении, нами была проведена реакция хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты с двукратным избытком тиосемикарбазида в ТГФ (при этом тиосемикарбазид выступает и в качестве нуклеофила, и как акцептор выделяющегося  $\text{HCl}$ ), в результате которой было получено соединение **122** с практически количественным выходом (схема 52). Отметим, что указанные в литературе методики синтеза, включающие обработку хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты эквимольным количеством

тиосемикарбазида в сухом бензоле в присутствии пиридина [84] или в сухом ТГФ [54] приводят к образованию 1-(адамантил)-карбонилтиосемикарбазида **122** с более низкими выходами (75% и 81%). Последующая циклоконденсация данного производного в щелочной среде в условиях кипячения приводит к образованию 1,2,4-триазолин-3-тиона **123** с выходом 94%.

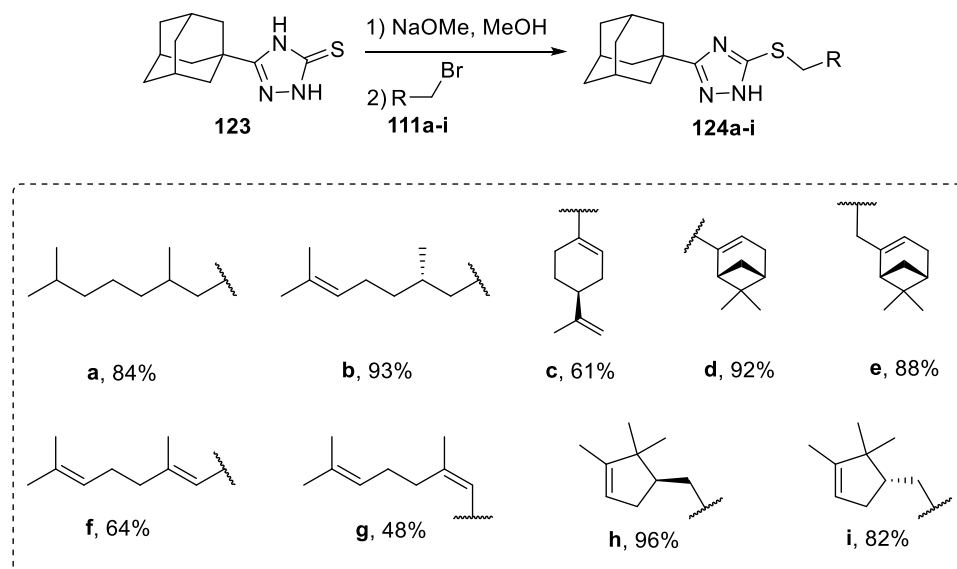


**Схема 52.**

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре соединения **123** наблюдается уширенный синглет в области 13.18 м.д., соответствующий NH-протонам 1,2,4-триазинового ядра. В то же время, в  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектре атом углерода C-3 наблюдается в области 166.1 м.д., а сигнал при 159.2 м.д. относится к атому углерода C=N, что подтверждается наличием корреляции последнего с метиленовыми протонами адамантанового остова в эксперименте НМВС. Полученные данные указывают на тионную таутомерную форму соединения **123** в растворе ДМСО.

Дальнейшее взаимодействие полученных бромпроизводных **111a-g** а также камфоленовых производных **111h-i**<sup>3</sup>, с 1,2,4-триазолин-3-тионом **123** в присутствии метилата натрия в метаноле при 60°C сопровождается образованием S-замещенных производных 1,2,4-триазола **124a-g**, содержащий адамантановый и монотерпеновый фрагменты в своей структуре (схема 53) [85, 86].

<sup>3</sup> Камфоленовые бромпроизводные **102h-i** были предоставлены м.н.с. ЛФАВ НИОХ СО РАН к.х.н. Иванкиным Д.И.



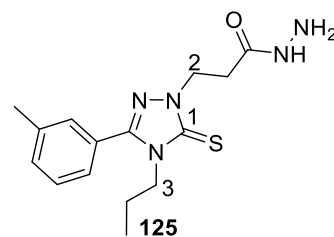
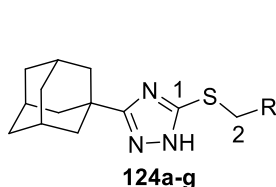
**Схема 53.**

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре соединений **124a-b**, **124e**, **124f** и **124g** регистрируется сигнал в области 3.01-3.16 м.д., отвечающий диастереотопным протонам метиленовой группы при атоме серы  $\text{CH}_2\text{-S}$ . Некоторый сдвиг сигналов в слабopольную область наблюдается для  $\text{CH}_2$ -группы аллильных производных **124c-d**, **124h** и **124i**, значения которых находятся в диапазоне 3.65-3.72 м.д. В спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР атомы углерода C-S регистрируются в районе 30.15-39.90 м.д. В то же время, сигнал при 158.2-159.2 м.д. был отнесен к атому углерода C-3 1,2,4-триазольного цикла ввиду наличия в спектре гетероядерной корреляции НМВС кросс-пиков между атомом C-3 и метиленовыми протонами монотерпенового остова.

Полученные данные хорошо согласуются со спектральными характеристиками, указанными в литературе для S-замещенных производных 1,2,4-триазола [20, 21, 87], что однозначно указывает на образование соединений, алкилированных по атому серы. С другой стороны, согласно литературным данным, в спектре ПМР хим. сдвиг протонов  $\text{CH}_2$ -группы N2-алкилированного 1,2,4-триазола **125** равен 4.34-4.44 м.д., а в  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектре атом углерода C-3 регистрируется в слабopольной области при 166.1 м.д. [46], что также указывает на образование тиозамещенных продуктов реакции (таблица 7).

**Таблица 7.** Сравнение хим. сдвигов соединений **124a-g** и **125**

Структура



Атом	Хим. сдвиг соединений <b>124a-g</b> ,	Хим. сдвиг соединений <b>125</b> ,
	м.д.	м.д.
C-1	158.2-159.2 ( $^{13}\text{C}$ ЯМР)	166.1 ( $^{13}\text{C}$ ЯМР)
H-2	3.01-3.72 ( $^1\text{H}$ ЯМР)	4.34-4.44 ( $^1\text{H}$ ЯМР)
H-3	-	3.97-4.06 ( $^1\text{H}$ ЯМР)

#### 2.4. Изучение взаимодействия 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазалин-3-тиона с монотерпеновыми карбоновыми кислотами

Следующим направлением данной работы стало исследование взаимодействия 1,2,4-триазалин-3-тиона **123** с монотерпеновыми карбоновыми кислотами ациклического, моноциклического и бициклического строения, в том числе содержащими  $\alpha,\beta$ -непредельную карбоксильную группу, в присутствии активатора карбоксильной группы. Для этого, смесь, содержащую соединение **123** и монотерпеновые карбоновые кислоты в этилацетате, выдерживали при  $75^\circ\text{C}$  в присутствии пиридина и конденсирующего агента циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты ТЗР с получением целевых соединений **126a-b**, содержащих остатки 3,7-диметилоктановой и цитронелловой кислот, выходы которых равны 60% и 51% (схема 54). Несомненным преимуществом данного активатора карбоксильной группы является высокая растворимость в воде образующегося в процессе пропилфосфоната, что существенно облегчает выделение продуктов реакции.

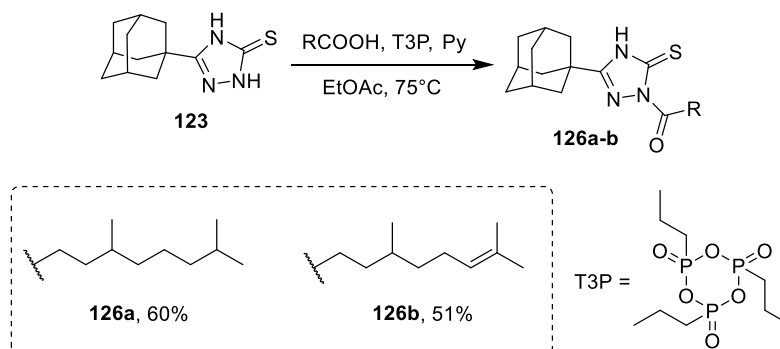


Схема 54.

Строение N-ацилпроизводных 1,2,4-триазолин-3-тионов было подтверждено методом ЯМР-спектроскопии. Так, в  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектре соединения **126a** наблюдается сигнал при 168.5 м.д., соответствующий атому углерода тионного фрагмента C=S, при этом карбонильный фрагмент C=O регистрируется в районе 171.1 м.д. Полученные данные согласуются со спектральными характеристиками соединений со сходным строением [51]. Селективность образования продукта N2-ацилирования можно объяснить отсутствием существенных стерических затруднений со стороны адамантанового остова и более высокой нуклеофильностью этого атома азота вследствие  $\alpha$ -эффекта.

Интересным образом протекает реакция 1,2,4-триазолин-3-тиона **123** с (–)-миртеновой кислотой **116**. Вместо ожидаемого продукта **126c** в условиях проведения реакции образуется конденсированный 1,2,4-триазоло-[5,1-*b*][1,3]-тиазин **127a** (схема 55), причем анализ реакционной смеси методом  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии показывает, что из четырех возможных диастереомеров образуется лишь один продукт. Предположительно, на первой стадии под действием конденсирующего реагента ТЗР происходит образование промежуточного амида **126c**, который затем подвергается внутримолекулярной реакции тиа-Михаэля с образованием новой циклической 1,2,4-триазоло-[5,1-*b*][1,3]-тиазиновой системы.

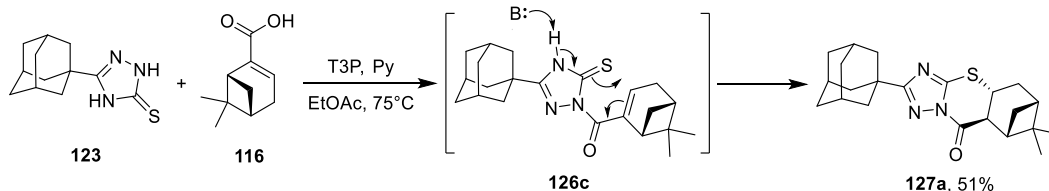


Схема 55.

Строение полученного продукта **127** и соотнесение сигналов в спектре с атомами было осуществлено на основании двумерных спектров гетероядерной  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  корреляции на прямых (HSQC) и дальних (HMBC) константах спин-спинового взаимодействия, а также двумерных спектров гомоядерной  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  корреляции (COSY, NOESY). Так, в спектре NOESY (рис. 7) наблюдается кросс-пик между атомами H-1 и одним из протонов метиленовой группы H-7, что говорит об аксиальном положении протона H-1. Расположение атома H-6 было определено по наличию его кросс-пика с протонами метильной группы H-9, находящейся в аксиальном положении. Кроме того, наличие слабого кросс-пика между протонами H-1 и H-6 свидетельствует о *транс*-расположении этих атомов относительно друг друга. Ключевые кросс-пики в эксперименте NOESY продемонстрированы на рисунке 11.

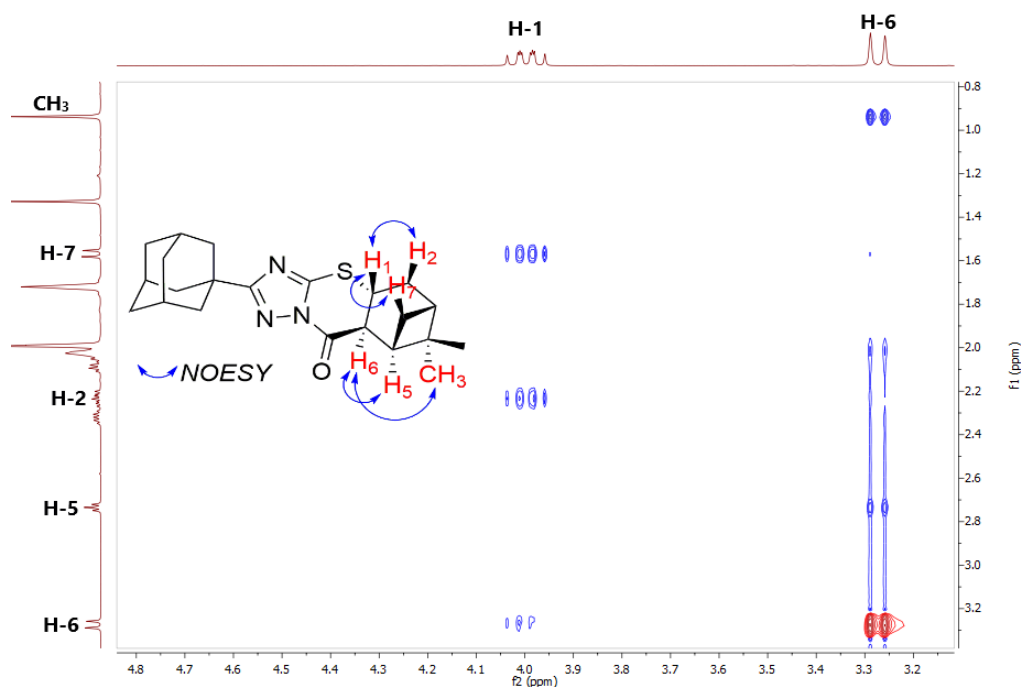


Рисунок 11.

Сходным образом протекает реакция между 1,2,4-триазиолином **123** и (–)-перилловой кислотой **115**, однако, в отличие от предыдущей реакции, в этом случае образуется смесь двух основных диастереоизомеров **128a** и **128b** в соотношении 1:0.7 (по данным  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии), которые удалось разделить методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан/этилацетат) (схема 56).

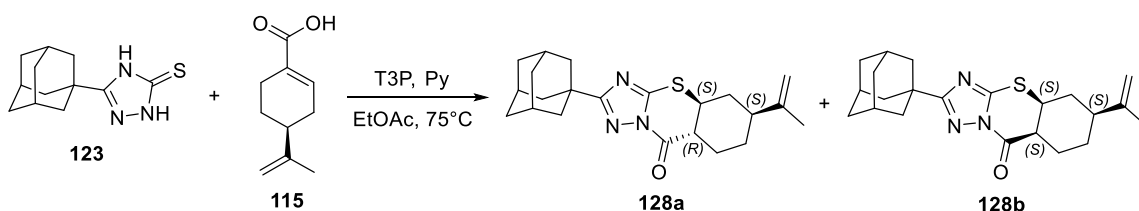


Схема 56.

Строение полученных соединений было определено при помощи двумерной ЯМР-спектроскопии. В спектре гомоядерной корреляции  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY соединения **128a** наблюдается слабоинтенсивный кросс-пик между протонами H-1 и H-6, что говорит о *транс*-сочленении цикла (рис. 12). С другой стороны, интенсивный кросс-пик между протонами H-1 и H-3 свидетельствует об аксиальном расположении атома H-1. Кроме того, наличие взаимодействий H-1 и H-2b, а также кросс-пика между атомами H-1 и H-5b в купе с корреляцией протонов H-6 и H-4b однозначно указывает на структуру **128a**.

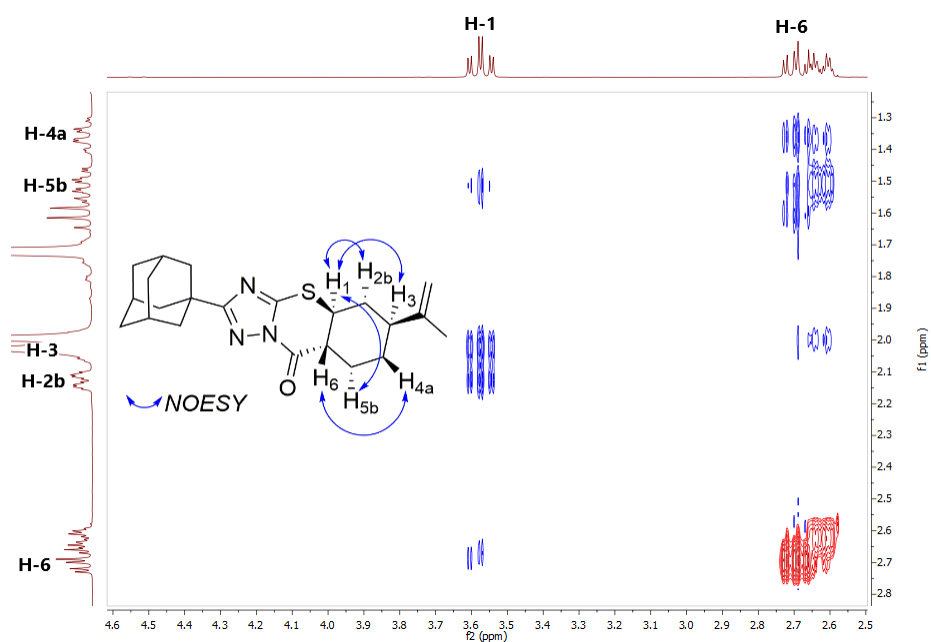


Рисунок 12.

В спектре NOESY соединения **128b** регистрируется сильный кросс-пик между протонами H-1 и H-6, что говорит о *цис*-сочленении цикла (рис. 13). С другой стороны, наличие кросс-пиков между протонами H-1 и H-3, а также группой протонов H-1 и H-5b наряду с корреляцией атомов H-6 и H-5b позволяет однозначно определить расположение этих атомов относительно друг друга.

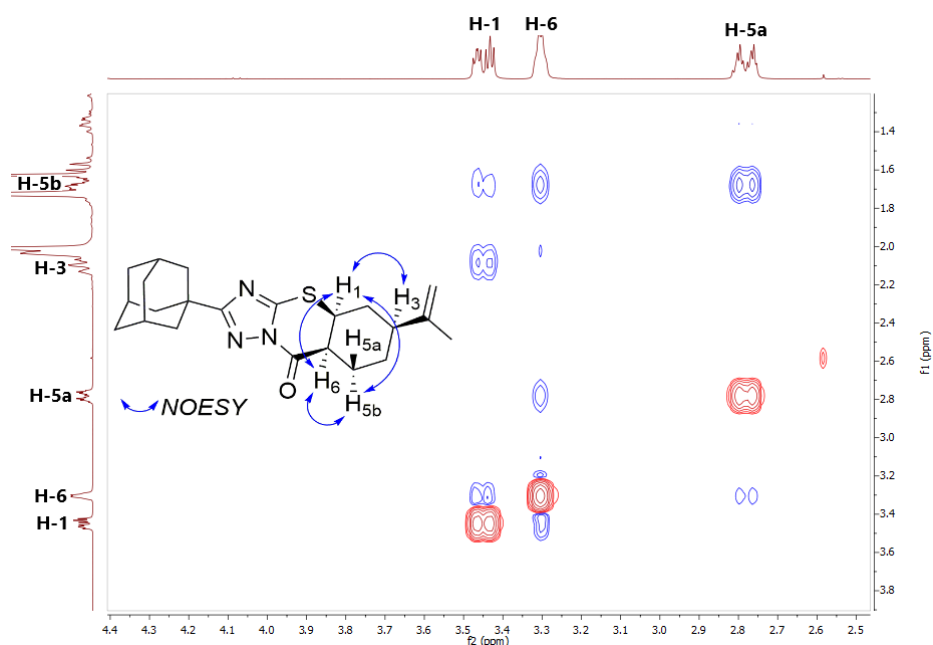


Рисунок 13.

Отметим, что для диастереомера **128b** впоследствии был выращен пригодный для РСА монокристалл, что позволило дополнительно подтвердить строение данного

вещества (рис. 14). Как можно видеть из представленной на рисунку структуры, образование амидной связи происходит по атому азота N2, что согласуется с литературными источниками. По-видимому, это связано с более высокой нуклеофильностью атома N2 по сравнению с N4 из-за наличия в  $\alpha$ -положении гетероатома с неподеленной парой электронов ( $\alpha$ -эффект) и большей стерической доступностью.

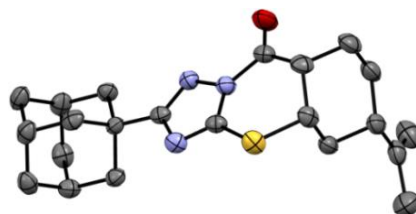


Рисунок 14.

Возможным объяснением образования лишь одного диастереомера в случае реакции 1,2,4-триазаолин-3-тиона **123** с (-)-миртеновой кислотой и двух продуктов реакции в случае с (-)-перилловой кислотой является обратимость присоединения по Михаэлю, в результате чего в условиях проведения реакции образуются наиболее стабильные диастереомеры. Действительно, квантово-химические расчетные данные<sup>4</sup> относительных энергий всех теоретически возможных продуктов взаимодействия 1,2,4-триазаолин-3-тиона **123** с (-)-миртеновой кислотой показывают, что из четырех диастереомеров **127a-d** наиболее стабильным является соединение **127a** (рис. 15), образование которого и происходит в результате реакции (расчет выполнен с использованием программного пакета «Природа» с использованием функционала плотности обменной и корреляционной энергии PBE в базисе L22). В случае с (-)-перилловой кислотой наблюдается похожая картина, при этом, согласно квантово-химическим расчетам<sup>5</sup>, среди соединений **128a-d** наиболее стабильными изомерами являются соединения **128a** и **128b** (разница в энергиях которых составляет 0.1 ккал), которые являются основными продуктами реакции (квантово-химические расчеты были выполнены в программном пакете ORCA v. 5.0.3 с использованием функционала PBE0, базисный сет def2-TZVP).

---

<sup>4</sup> Квантово-химические расчеты относительных энергий соединений **127a-d** проведены с.н.с. ЛМР НИОХ СО РАН, к.х.н. Генаевым Александром Михайловичем.

<sup>5</sup> Квантово-химические расчеты относительных энергий соединений **128a-d** проведены м.н.с. АО «Биокад», к.х.н. Можайцевым Евгением Сергеевичем.

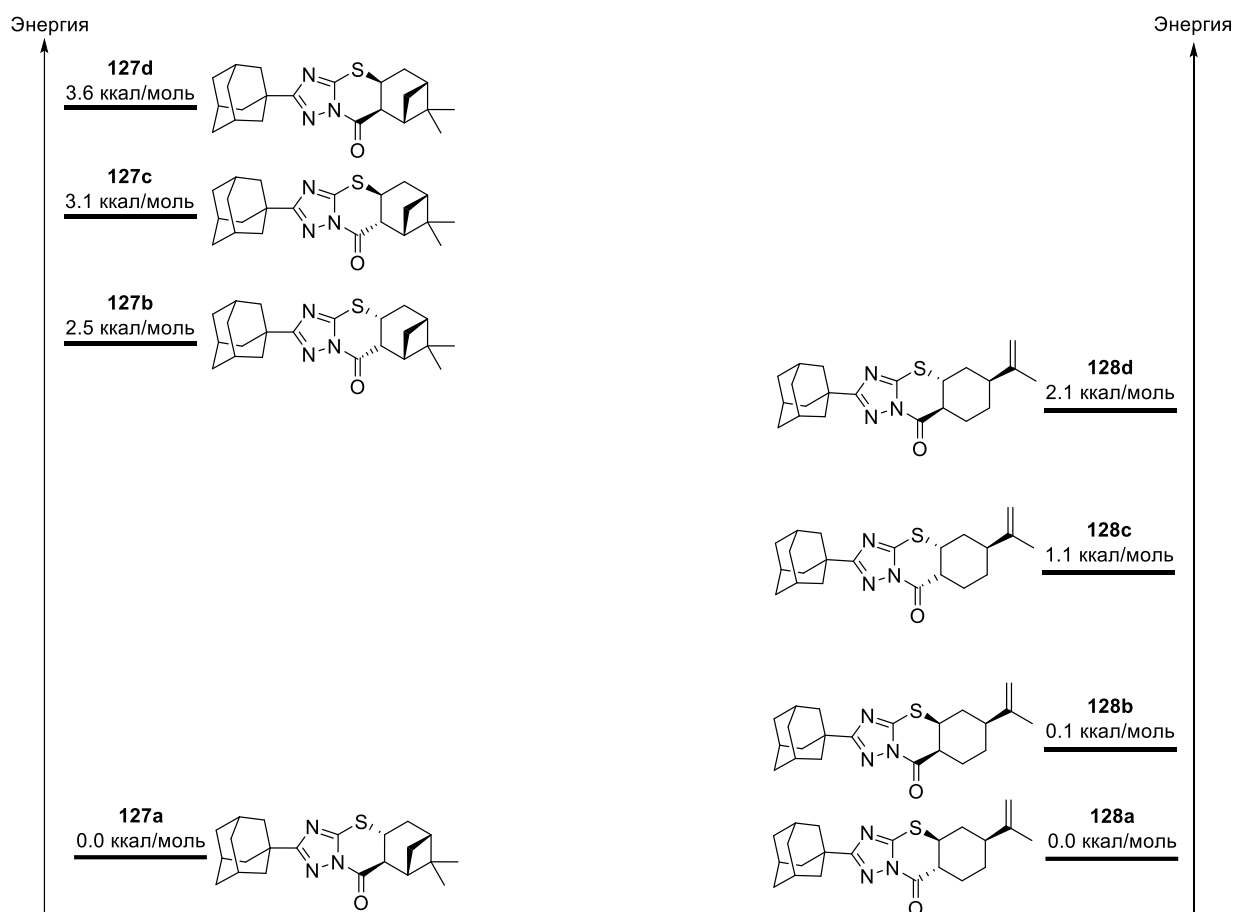


Рисунок 15.

С целью подтверждения обратимости реакции тиа-Михаэля, нами был проведен дополнительный эксперимент, заключающийся в выдерживании индивидуального диастереомера **128b** при 75°C в присутствии ТЗР и пиридина в этилацетате (схема 57). В результате этого опыта было обнаружено, что реакционная смесь содержит два основных продукта – **128a** и **128b** в соотношении 1:0.75 (по данным <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии), что согласуется с результатом, полученным при взаимодействии 1,2,4-триазаолин-3-тиона **123** с перилловой кислотой **115** в присутствии ТЗР. Полученные данные свидетельствуют об обратимости реакции в проводимых условиях.

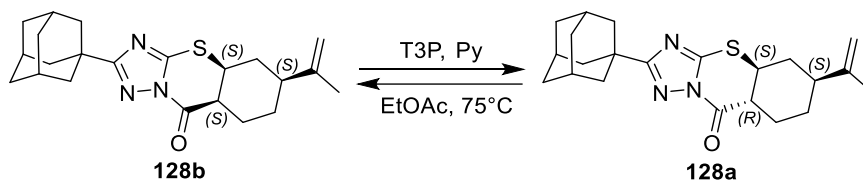
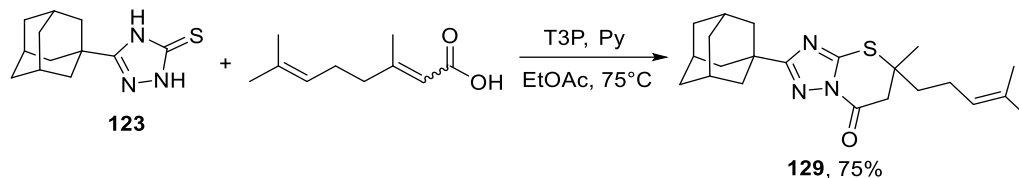


Схема 57.

При вовлечении в данную реакцию ациклической (*E,Z*)-гераневой кислоты также наблюдается протекание внутримолекулярной реакции Михаэля с образованием продукта **129** в виде рацемической смеси (схема 58). В спектре ПМР наблюдается триплет с хим.

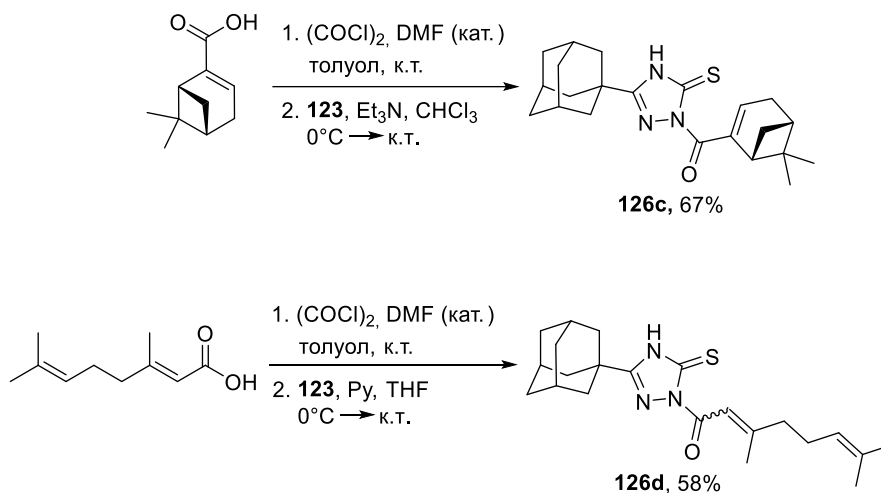
сдвигом 5.01 м.д., относящийся к протону двойной связи, а также дублет дублетов с хим. сдвигом в районе 3.07 м.д., соответствующий метиленовым протонам в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе, что свидетельствует о наличии циклического остова [1,2,4]-триазоло-[5,1-b][1,3]-тиазин-7-она.



**Схема 58.**

Для получения производного **126с**, (-)-миртеновую кислоту предварительно превращали в соответствующий хлорангидрид по реакции с оксалилхлоридом в толуоле с добавкой ДМФА, который затем вовлекался во взаимодействие с 1,2,4-триазиолоном **123** в хлороформе в присутствии триэтиламина (схема 59).

При попытке синтеза соединения **126d** в аналогичных условиях наблюдается образование смеси ациклического и циклического продуктов в мольном соотношении 2:1. Селективного протекания реакции удастся добиться при охлаждении ледяной баней реакционной смеси в сухом ТГФ и использовании пиридина в качестве основания. Выход продукта **126d** составил 58%.

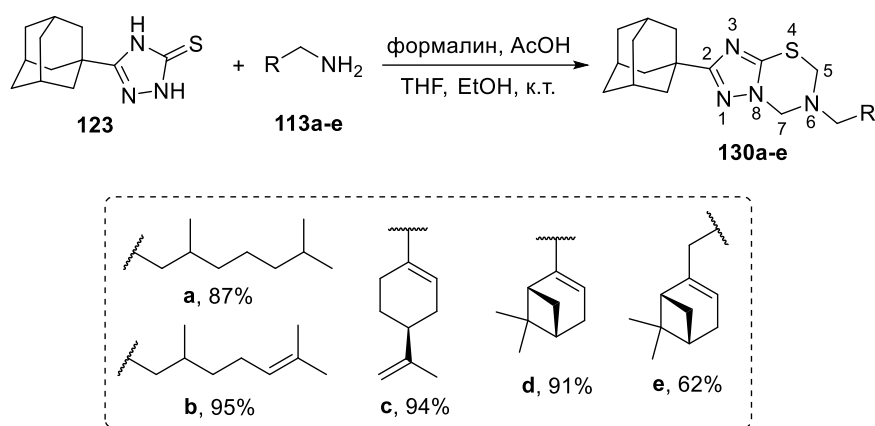


**Схема 59.**

## 2.5. Построение конденсированных гетероциклических структур, содержащих фрагменты адамантана и монотерпенов, на основе 1,2,4-триазолин-3-тиона

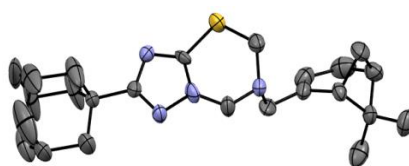
Дальнейшим шагом данной работы стал синтез конденсированных бициклических структур на основе 1,2,4-триазольного фрагмента. Приведенный в Главе 1 обзор

литературы по методам модификации 1,2,4-триазиолин-3-тионов показывает, что соединения с таким гетероциклическим ядром способны вступать в реакцию аминотилирования (реакция Манниха) в присутствии источника формальдегида и первичных аминов с образованием [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазинового остова, однако в литературе отсутствуют какие-либо данные о трансформации 1,2,4-триазиолинового ядра при помощи монотерпеновых производных, в связи с чем нами была исследована возможность получения [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов, содержащих в 6-ом положении гетероцикла монотерпеновые фрагменты. Так, взаимодействие полученных монотерпеновых аминов **113a-e** с 1,2,4-триазиолин-3-тионом **123** в присутствии формалина и каталитических количеств уксусной кислоты (реакция Манниха) в смеси ТГФ/ЕтОН при комнатной температуре приводит к образованию целевых соединений **130a-e**, выходы которых составили 62-95% (схема 60).



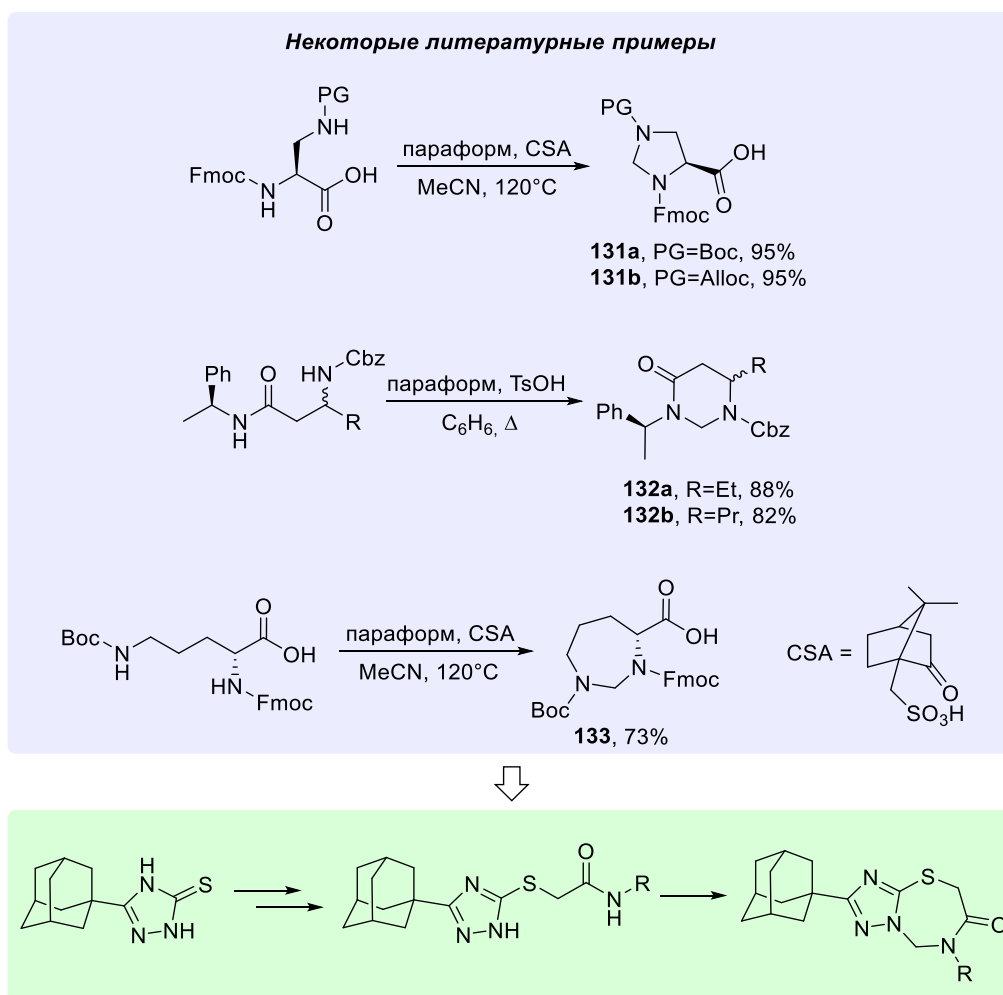
**Схема 60.**

В <sup>1</sup>H ЯМР-спектре полученных соединений наблюдаются характерные сигналы протонов двух метиленовых групп тиадиазинового остова в районе 5.0 – 5.1 м.д. и 4.6 – 4.7 м.д. Сигнал атома С-5 фрагмента Ad-C=N 1,2,4-триазольного ядра в <sup>13</sup>C ЯМР-спектре наблюдается в области 169.84-170.0 м.д., в то время как сигнал 146.1-146.2 м.д. соответствует атому С-3 при атоме серы. Структура полученных [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов была дополнительно подтверждена методом РСА на примере соединения **130d**, имеющего в своем составе бициклический пинановый остов (рис. 16).



**Рисунок 16.**

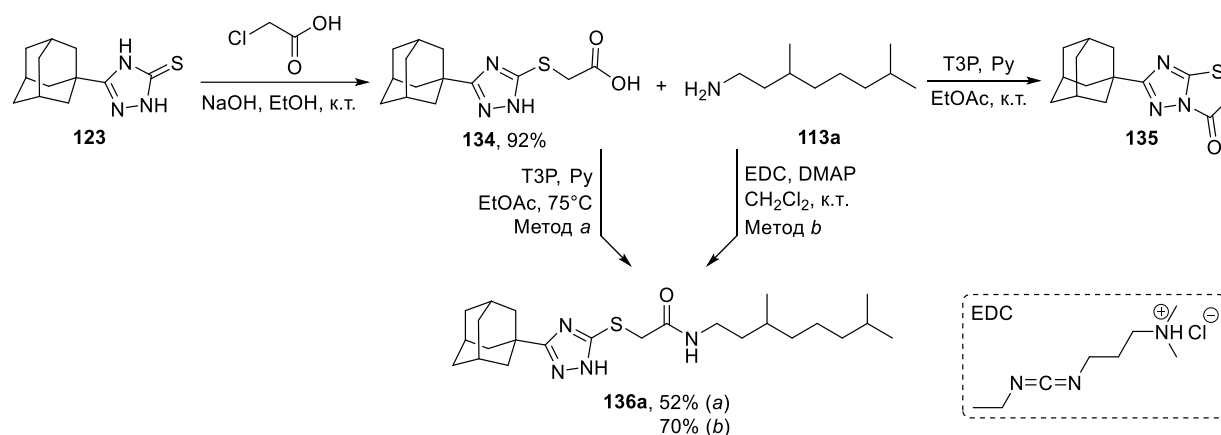
В литературе описан метод циклизации соединений, содержащих две NH-амидных группы, под действием источника формальдегида в присутствии кислотных катализаторов в условиях нагревания с образованием соответствующих циклических аминалей. Так, в публикациях встречаются способы замыкания пятичленного имидазолидинового цикла ( $\gamma$ -азапролины **131a** и **131b**) [88], шестичленного пергидропиримидин-4-онового остова (соединения **132a** и **132b**) [89] и семичленного 1,3-дiazепана **133** [90] (схема 61). В данной работе мы решили осуществить аналогичное превращение на основе вторичных амидов S-алкилированного 1,2,4-триазольного производного уксусной кислоты с образованием соединений, сочетающих в своей структуре адамантановый и монотерпеновый фрагменты, а также [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7(8*H*)-оное ядро. Отметим, что в литературе отсутствуют примеры соединений с таким гетероциклическим остовом.



**Схема 61.**

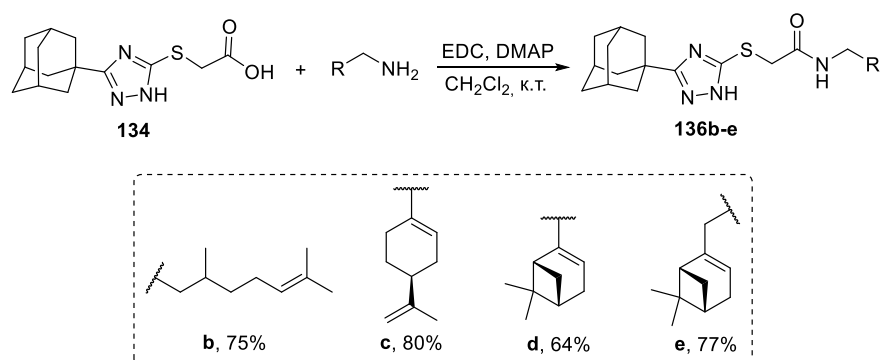
С целью конструирования новых конденсированных гетероциклических систем на основе 1,2,4-триазолин-3-тионового остова, нами была проведена модификация соединения **123** при помощи хлоруксусной кислоты в присутствии гидроксида натрия в этаноле с получением соединения **134** с выходом 92% (схема 62).

Далее нами был проведен подбор условий конденсации карбоновой кислоты **134** с монотерпеновыми аминами на примере соединения **113a**. Было обнаружено, что взаимодействие кислоты **134** и амина **113a** в присутствии ТЗР и пиридина в этилацетате приводит к образованию соединения **135** – продукта внутримолекулярной циклизации исходной кислоты **134**. При проведении данной реакции при 75°C наблюдается заметное потемнение реакционной массы и снижение выхода целевого соединения **136a**, который составил 52%. Использование другого конденсирующего агента, а именно солянокислой соли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) и N,N-диметиламинопиридина (DMAP) в хлористом метиле приводит к увеличению выхода продукта до 70%, при этом реакция протекает при комнатной температуре.



**Схема 62.**

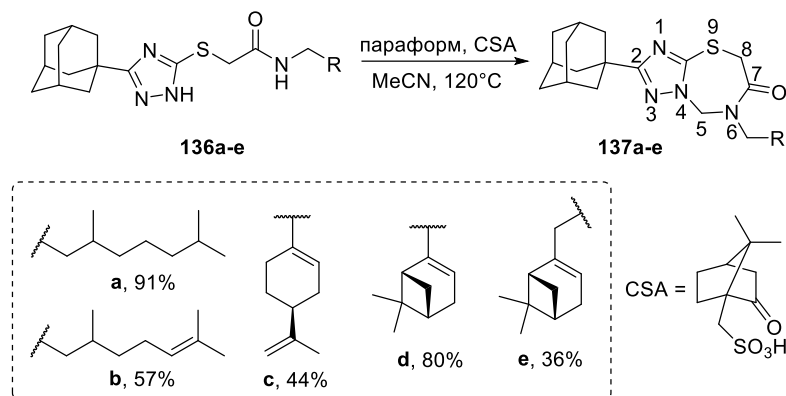
В найденных условиях был получен ряд амидов **136b-e**, содержащих фрагменты монотерпенов различной структурного типа, в том числе ациклического, моноциклического и бициклического строения. Выходы продуктов варьировались в диапазоне 64-80% (схема 63).



**Схема 63.**

Синтезированные амидные производные далее вовлекались в реакцию с параформом в ацетонитриле в присутствии каталитических количеств (+)-

камфосульфоновой кислоты (CSA) при 120°C в условиях микроволнового излучения с получением целевых [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7-онов **137a-e**, имеющих 1-адамантильный фрагмент во 2-ом положении и монотерпеновый остов в 6-ом положении гетероцикла (схема 64).



**Схема 64.**

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре синтезированных соединений регистрируется сигнал в области 5.50-5.61 м.д., соответствующий атомам водорода метиленовой группы N-CH<sub>2</sub>-N, а протоны группы S-CH<sub>2</sub>-C(O) наблюдаются в диапазоне 3.75-3.97 м.д. Атом углерода C-5 1,2,4-триазольного цикла проявляется в  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектре при 170.23-170.54 м.д., карбонильная группа – в области 168.1-168.7 м.д., в то время как пик в диапазоне 147.6-147.8 м.д. относится к атому C-3 группы S-C=N 1,2,4-триазола.

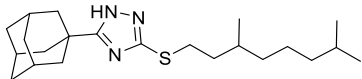
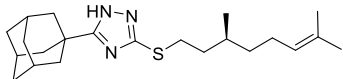
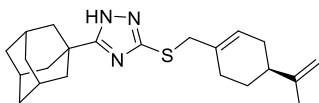
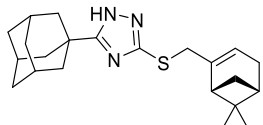
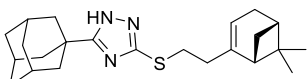
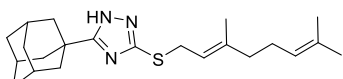
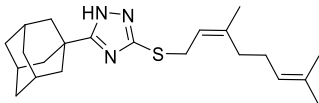
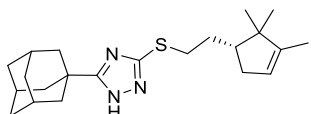
Как можно видеть, выход продукта реакции зависит от строения исходного субстрата. Как правило, наличие двойной связи приводит некоторому падению выходов, что видно на примерах **137b**, **137c** и **137e** (57%, 44% и 36% соответственно). Наблюдаемую тенденцию можно объяснить жесткими условиями проведения реакции, а именно высокой температурой и наличием сильной кислоты в реакционной смеси, что в случае с лабильными олефиновыми производными приводит к протеканию параллельных побочных процессов, приводящих к снижению выходов целевых продуктов.

## 2.6. Изучение ингибирующей активности некоторые синтезированных производных в отношении TDP1<sup>6</sup>

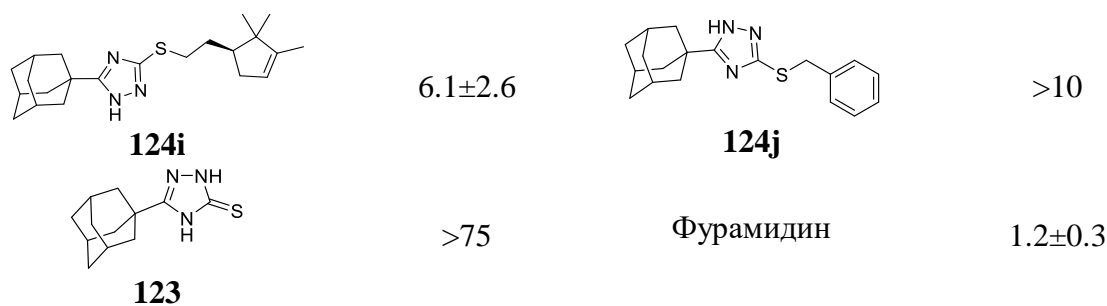
Исследование ингибирующей активности синтезированных соединений было выполнено сотрудниками Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН под руководством д.х.н., акад. РАН, проф. О.И. Лаврик. Определение активности было выполнено с использованием одноцепочечного олигонуклеотида [91], содержащего на 5'-конце флуорофор (FAM) и на 3'-конце гаситель флуоресценции (BHQ1). Активность фермента приводит к расщеплению линкера, связывающего гаситель флуоресценции с олигонуклеотидом, что сопровождается разгоранием флуоресценции. В качестве положительного контроля использовался фурамин, коммерчески доступный ингибитор TDP1 [92].

В таблице 8 представлены значения полуингибирующих концентраций S-замещенных производных 1,2,4-триазола, содержащих адамантановый и монотерпеновый фрагменты.

**Таблица 8.** Значения концентраций полуингибирования для соединений **123** и **124a-j**

Соединение	$IC_{50}$ , мкМ	Соединение	$IC_{50}$ , мкМ
 <b>124a</b>	0.54±0.09	 <b>124b</b>	1.5±0.3
 <b>124c</b>	6.2±2.2	 <b>124d</b>	7.5±1.8
 <b>124e</b>	0.57±0.14	 <b>124f</b>	5.3±1.7
 <b>124g</b>	5.6±0.6	 <b>124h</b>	5.6±1.9

<sup>6</sup> Определение цитотоксичности, ингибирующей активности полученных соединений по отношению к Tdp1 и проведение эксперимента по определению синергетического эффекта с топотеканом было выполнено сотрудниками Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН

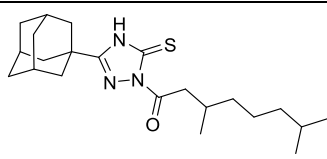
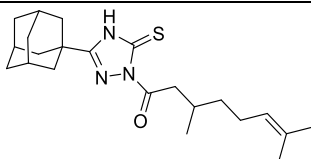
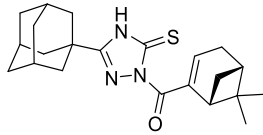
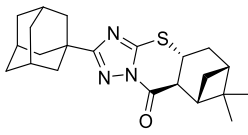
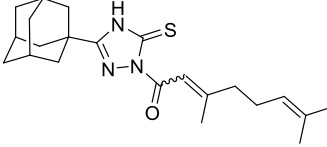
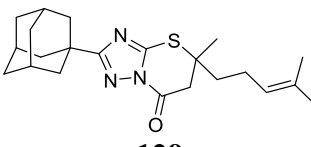


Найдено, что среди тиопроизводных 1,2,4-триазола, соединения **124a** и **124e**, содержащие фрагменты 3,7-диметил октанола и (-)-нопола, соответственно, обладают наибольшей ингибирующей активностью в отношении TDP1. Среди производных адамантана, содержащих ациклические остатки монотерпеноидов, важную роль играет наличие или отсутствие двойной связи в нем. Так, при сравнении активности соединений в ряду ациклических монотерпеновых производных **124a-124b-124f-124g** наблюдается закономерность, заключающаяся в снижении активности при увеличении количества двойных связей в монотерпеновом фрагменте, при этом активности наиболее (**124a**) и наименее (**124g**) активных соединений отличаются практически на порядок.

Концентрацию полумаксимального ингибирования, сходную с соединениями **124f** и **124g**, показали производные, содержащие (+)- и (-)-камфоленовые заместители (IC<sub>50</sub> 5.5 и 6.1 мкМ для соединений **124h** и **124i** соответственно). Стоит отметить, что значения полумаксимальной ингибирующей концентрации как ранее синтезированного соединения **124j**, содержащего бензильный заместитель, так и исходного 1,2,4-триазолин-3-тиона **123** превышают 10 мкМ, что говорит о важности монотерпенового фрагмента с точки зрения подавления ферментативной активности TDP1.

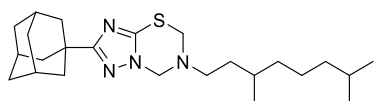
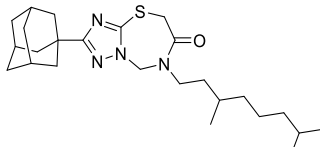
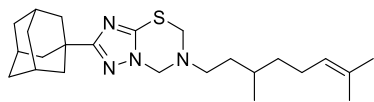
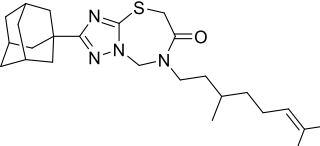
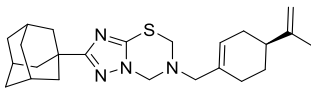
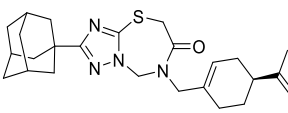
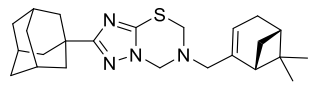
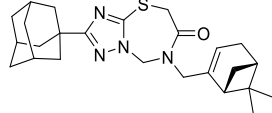
При сравнении полученных данных с результатами скрининга N-ацильных производных 1,2,4-триазола, представленных в таблице 9, можно сделать вывод о меньшей активности N-замещенных 1,2,4-триазола по сравнению с S-алкилированными соединениями. Так, соединение **126a**, содержащее фрагмент 3,7-диметил октановой кислоты, проявляет ингибирующую активность со значением IC<sub>50</sub> 3.0 мкМ, в то время соединение **124a** с 3,7-диметил октильным заместителем в 3-ем положении 1,2,4-триазольного цикла является одним из самых активных ингибиторов, действующих в субмикромольном диапазоне концентраций. Стоит отметить, что внутримолекулярное присоединение по Михаэлю оказывает благоприятный эффект на способность ингибировать TDP1, что видно на примере пар соединений **126c-127a** и **126d-129**.

**Таблица 9.** Значения полуингибирующих концентраций соединений **126a-d**, **127a** и **129**

Соединение	$IC_{50}$ , мкМ	Соединение	$IC_{50}$ , мкМ
 <b>126a</b>	3.0±0.4	 <b>126b</b>	2.4±1.0
 <b>126c</b>	≥100	 <b>127a</b>	47.1±0.1
 <b>126d</b>	21±1	 <b>129</b>	11.4±0.1

Данные по значениям полуингибирующих концентраций аннелированных 1,2,4-триазолов, а именно [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов **130** и [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7-онов **137**, содержащих адамантановый и монотерпеновый фрагменты, представлены в таблице 10.

**Таблица 10.** Значения полуингибирующих концентраций для соединений **121a-d** и **128a-d**

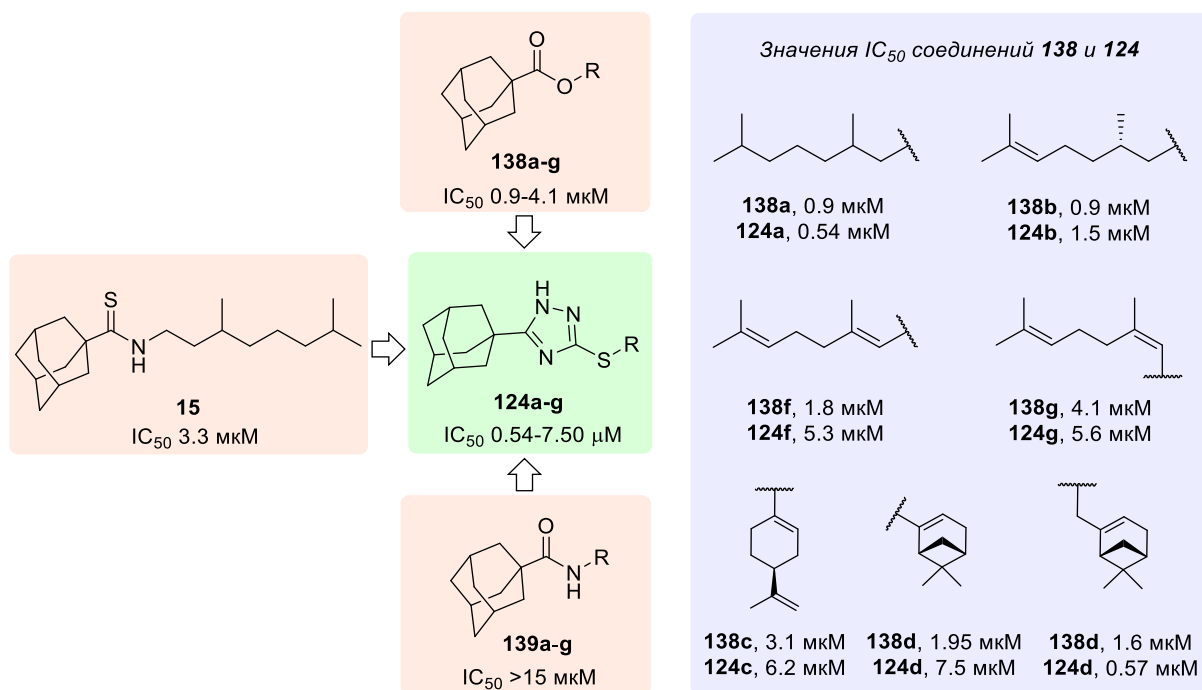
Соединение	$IC_{50}$ , мкМ	Соединение	$IC_{50}$ , мкМ
 <b>130a</b>	55.0±14.0	 <b>137a</b>	16.7±4.3
 <b>130b</b>	42.7±5.7	 <b>137b</b>	21.5±4.0
 <b>130c</b>	77.3±6.2	 <b>137c</b>	23.3±5.2
 <b>130d</b>	62.3±12.7	 <b>137d</b>	23.3±5.7

Полученные соединения проявляют слабые ингибирующие свойства в отношении TDP1. Так, значения полуингибирующих концентраций производных **130**, содержащих [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазинный остов, варьируются в диапазоне 42.7-77.3 мкМ, что является наибольшим значением среди всех протестированных соединений. При этом дополнительное расширение цикла приводит к некоторому усилению активности, что видно на примере [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7-онов **137**, которые подавляют активность фермента на 50% в диапазоне 16.7-23.3 мкМ, что в среднем в 2-3 раза ниже значений IC<sub>50</sub>, полученных для [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазинных **130**. Наиболее эффективным ингибитором в данной линейке соединений является [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7-он **137a**, содержащий в 6-ом положении гетероцикла 3,7-диметилоктильный заместитель.

Сравнение полученных данных с результатами скрининга ранее синтезированных в нашей лаборатории сложных эфиров **138a-g**, содержащих 1-адамантильный фрагмент и монотерпеновый заместитель, показывает, что значения полуингибирующих концентраций соединений **138a-g** и 1,2,4-триазолов **124a-g** находятся в сравнимых диапазонах, при этом в обоих случаях наиболее выраженными ингибирующими свойствами обладают соединения **138a** и **124a**, имеющие в своем составе 3,7-диметилоктильный фрагмент (IC<sub>50</sub> 0.9 и 0.54 мкМ, соответственно) [13, 85]. Однако стоит отметить, что несомненное преимущество 1,2,4-триазоло-3-тиольного фрагмента по сравнению со сложноэфирной группой заключается в его более высокой стабильности в физиологических средах, в частности, в плазме крови человека [93], что является важным свойством соединений, которые планируются к применению в качестве потенциальных лекарственных препаратов.

Соединения, содержащие амидную функцию, не проявляют заметной ингибирующей активности в отношении TDP1 вне зависимости от структуры монотерпенового фрагмента. Замена на 1,2,4-триазольный остов амидной функциональной группы приводит к появлению активности у соединений, содержащих 1-адамантильный остов и монотерпеновый заместитель, как показано на рис. 17. С другой стороны, при сравнении активностей тиамида **15**, полученного путем биоизостерной модификации из соответствующего амидного производного под действием реагента Лавессона, и аналогичного S-алкилированного 1,2,4-триазола **124a**, содержащего 3,7-диметилоктильный фрагмент, можно сделать вывод о шестикратном увеличении активности с 3.3 мкМ (тиоамид **15**) до 0.54 мкМ (соединение **124a**). Полученные наблюдения говорят о перспективности такого подхода при создании ингибиторов TDP1

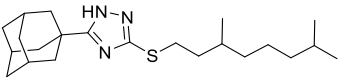
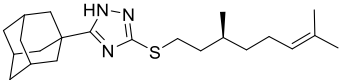
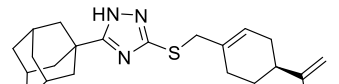
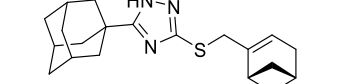
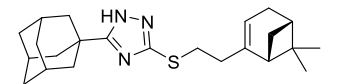
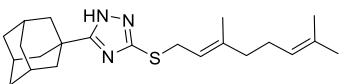
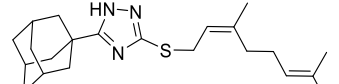
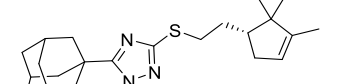
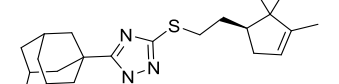
на основе соединений, имеющих в своем составе адамантановый и монотерпеновый фрагменты.



**Рисунок 17.**

Также было проведено исследование цитотоксичности некоторых синтезированных производных на культуре клеток линии HeLa (карцинома шейки матки), которое было выполнено с помощью EZ4U-теста. Данный метод оценки клеточной пролиферации и цитотоксичности основан на способности живых клеток восстанавливать бесцветные или слабо окрашенные соли тетразолия в интенсивно окрашенные производные формазана. Процесс восстановления требует участия митохондрий, которые инактивируются в течение нескольких минут после гибели клеток, что позволяет дискриминировать живые и мертвые клетки. Полученные данные продемонстрированы в таблице 11.

Таблица 11. Значения  $CC_{50}$  для соединений **124a-i**

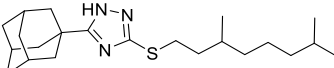
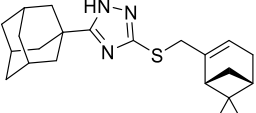
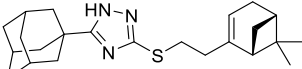
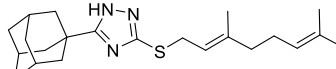
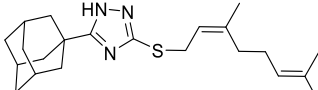
Соединение	$CC_{50}$ , мкМ HeLa	Соединение	$CC_{50}$ , мкМ HeLa
 <b>124a</b>	85±23	 <b>124b</b>	>100
 <b>124c</b>	24 ±16	 <b>124d</b>	15±2
 <b>124e</b>	74±17	 <b>124f</b>	64±6
 <b>124g</b>	31±11	 <b>124h</b>	54±7
 <b>124i</b>	53±8		

В соответствии с представленными в таблице результатами, токсичность 1,2,4-триазолов, замещенных по атому серы, зависит от структуры монотерпенового фрагмента и варьируется в широком диапазоне. Так, наиболее токсичными соединениями оказались производные (-)-миртенола (**124d**,  $CC_{50}$  15 мкМ), (-)-периллового спирта (**124c**,  $CC_{50}$  24 мкМ) и нерола (**124g**, 31 мкМ). Увеличение боковой цепи фрагмента  $\alpha$ -пинена на  $CH_2$ -группу приводит к практически пятикратному увеличению 50%-ной цитотоксической концентрации, что наблюдается на примере производного (-)-нопола **124e**. К умеренно-токсичным соединениям можно отнести камфоленовые производные **124h-i** и соединение **124f**, имеющее в своем составе фрагмент гераниола, в то время как соединения **124a** и **124b** обладают наиболее высокими значениями половинных цитотоксических концентраций, а значит, наиболее безопасны с точки зрения цитотоксичности среди данного набора соединений.

Поскольку ингибиторы TDP1 предполагается применять в качестве адьювантной терапии в комбинации с цитостатическими агентами, направленными на ингибирование фермента TOP1, была изучена способность полученных соединений усиливать цитотоксический эффект топотекана по отношению к раковой линии клеток HeLa. Влияние комбинации синтезированных веществ с топотеканом на выживаемость клеток

было исследовано с помощью широко используемого МТТ-теста, основанного на способности бесцветной соли тетразолия (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид, МТТ) восстанавливаться до окрашенного формазана в присутствии митохондриальных NAD(P)H-зависимых оксидоредуктаз живых клеток. Результаты проведенного эксперимента представлены в таблице 12.

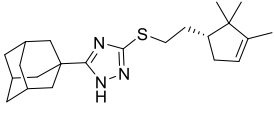
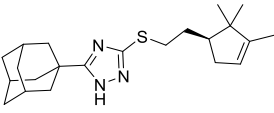
**Таблица 12.** Влияние соединений **124a**, **124d**, **124e**, **124f** и **124g** на цитотоксический эффект топотекана по отношению к линии клеток HeLa

Соединение	HeLa— CC <sub>50</sub> , мкМ	Соединение	HeLa—CC <sub>50</sub> , мкМ
<b>Топотекан</b>	6.0		
	4.5		2.8
<b>124a</b>		<b>124d</b>	
	2.6		1.9
<b>124e</b>		<b>124f</b>	
	5.4		
<b>124g</b>			

Было показано, что комбинация топотекана с нетоксичной концентрацией синтезированных производных (5 мкМ) приводит к снижению выживаемости линии клеток HeLa по сравнению с контролем, при этом наиболее эффективным сенсibilизатором оказалось соединение **124f**, имеющее в своем составе фрагмент гераниола, в то время как его диастереомер – производное нерола, имеющее Z-конфигурацию двойной связи, практически не оказывает синергетического эффекта, несмотря на близкие значения полуингибирующих концентраций.

Исследование синергетического эффекта синтезированных камфоленовых производных с использованием топотекана показало, что все соединения проявили желаемый эффект, при этом самым эффективным сенсibilизатором было тиопроизводное 1,2,4-триазола **124h**, содержащее (+)-камфоленовый остаток, увеличивающий цитотоксический потенциал топотекана в 4 раза (таблица 13).

**Таблица 13.** Влияние соединений **124h** и **124i** на цитотоксический эффект топотекана по отношению к линии клеток HeLa и HEK293A

Соединение	HeLa— $CC_{50}$ , мкМ	HEK293A— $CC_{50}$ , нМ
<b>Топотекан</b>	4.0±1.3	66±28
 <b>124h</b>	0.97±0.23	240±60
 <b>124i</b>	1.2±0.4	63±23

Также было изучено влияние комбинации топотекана с полученными адамантановыми производными, содержащими камфолоновые заместители, на здоровой линии клеток HEK293A (*Human Embryonic Kidney 293*, клеточная линия, полученная из эмбриональных почек человека). Обнаружено, что совместное применение адамантан-монотерпеновых конъюгатов с топотеканом на данную клеточную линию не приводит к увеличению токсичности последнего. Более того, соединение **124h** существенно увеличивает полумаксимальную цитотоксическую концентрацию топотекана, тем самым снижая его токсическое воздействие на здоровые клетки, причем этот эффект сильно зависит абсолютной конфигурации монотерпенового фрагмента [86].

В целом можно заключить, что прямая зависимость между ингибирующей активностью соединения и способностью усиливать действие топотекана отсутствует для данного типа соединений. По-видимому, существуют другие внутриклеточные мишени и механизмы воздействия на цитотоксический эффект топотекана при совместном применении с полученными адамантан-монотерпеновыми конъюгатами, помимо прямого подавления активности TDP1. Одной из таких мишеней может быть поли(АДФ-рибоза)-полимераза 1 (PARP1), поскольку известно, что поли(ADP-рибозил)ирование TDP1 с помощью PARP1 играет важную роль в репарации повреждений, связанных с образованием комплекса ДНК-TOP1 [94].

В качестве другой возможной мишени можно назвать ферменты семейства BET (bromodomain and extra-terminal domain proteins), которые распознают ацетилированные остатки лизина, в частности на N-концах гистонов, и таким образом, участвуют в регуляции транскрипции [95]. Так, было показано, что комбинация ингибитора BET с

камптотецином увеличивает цитотоксичность последнего по отношению к клеткам колоректального рака и приводит к остановке клеточного деления на стадии subG1 и усилению клеточного апоптоза [96].

Также нельзя исключать и ингибирование белков-транспортёров, отвечающих за выведение лекарственных средств из клетки. Известно, что основными транспортёрами топотекана и других камптотецинов являются белки семейства ABC (ATP-binding cassette): гликопротеин P (ABCB1) и BCR-белок (breast cancer resistance protein, ABCG2) [97]. Данные белки, среди прочего, ответственны за множественную лекарственную устойчивость некоторых видов рака, в том числе и резистентность к препаратам, главный механизм действия которых основан на ингибировании TOP1 [98]. При этом комбинация ингибитора белков-транспортёров с химиотерапевтическим агентом может повысить эффективность действия такого лекарственного средства. Так, в работе [99] показано, что одновременное применение топотекана с ингибитором BCR-белка приводит к восстановлению чувствительности лекарственно-устойчивой формы рака яичников *in vitro* и *in vivo* без признаков вторичного токсического воздействия.

Другим возможным объяснением отсутствия прямой зависимости между исследованием ингибирующей активности на чистом ферменте TDP1 и экспериментами на клеточных культурах является биотрансформация тестируемых соединений под действием клеточных ферментов в последнем случае, что отражается на полученных данных.

## 2.7. Синтез потенциальных нейропротекторных агентов

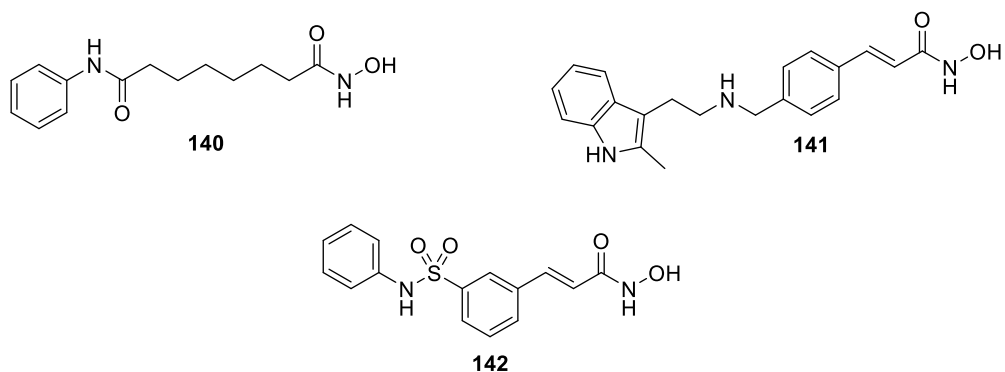
В настоящее время от нейродегенеративных заболеваний страдают около миллиарда человек, а число пациентов с болезнью Альцгеймера и близкими формами деменции оценивается в 55 млн. человек, при этом каждый год регистрируется приблизительно 10 млн. новых случаев заболевания [100]. Существующие на сегодняшний день подходы и методы лечения не могут предотвратить или остановить прогрессирование нейродегенеративных заболеваний.

В связи с этим, одной из первостепенных задач как современной медицинской химии и фармакологии, так и системы здравоохранения в целом, является создание оригинальных лекарственных препаратов для лечения социально-значимых возраст-зависимых заболеваний, в частности нейродегенеративных расстройств.

При нейродегенеративных заболеваниях прогрессирование патологии начинается за много лет до появления первых детектируемых симптомов. Изменения в окислительно-восстановительном балансе клетки, в частности, гиперактивация процесса перекисного окисления липидов мембран, нарушение работы эндогенных антиоксидантных механизмов, дисфункция митохондрий (подавление активности комплексов дыхательной цепи) и увеличение пула агрегированных белков с неправильной третичной структурой, главным образом  $\beta$ -амилоида, являются основными факторами развития болезни Альцгеймера [101–103].

В последнее время помимо основных признаков патогенеза данного нейрозаболевания всё большее внимание уделяют механизмам эпигенетической регуляции [104]. Эпигенетические изменения обратимы, не затрагивают первичную структуру ДНК и могут успешно поддаваться фармакологической коррекции. Одним из ключевых процессов, играющих решающую роль в изменении структуры хроматина и, как следствие, регулирующих экспрессию генов, выживание клеток и их дифференцировку является деацетилирование белков гистонов, которые совместно с ДНК формируют генетический аппарат клетки [105]. Данный процесс регулируется активностью ферментов гистоновых деацетилаз (HDACs), aberrantная активность и сверхэкспрессия которых наблюдается при нейродегенеративных состояниях. Так, у пациентов с болезнью Альцгеймера выявляется чрезмерная экспрессия фермента HDAC6, что сопровождается аккумуляцией  $\beta$ -амилоида, дегенерацией холинэргических нейронов, и как следствие, тяжёлыми когнитивными расстройствами [106]. HDACs считаются весьма перспективными мишенями фармакологической коррекции при лечении нейродегенеративных заболеваний, в том числе и за счёт того, что такие эпигенетические

модификации являются потенциально обратимыми [107]. Стоит отметить, что на сегодняшний день гистоновые деацетилазы являются основной мишенью некоторых цитостатических агентов. Так, в настоящее время известно некоторое количество ингибиторов гистоновых деацетилаз, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для применения в медицинской практике для борьбы с различными видами рака. Так, вориносат **140**, панобиносат **141** и белиносат **142**, структуры которых изображены на рис. 18, используются для терапии кожной и периферической Т-клеточной лимфомы и множественной миеломы.



**Рисунок 18.**

На рисунке 19 представлена классическая фармакофорная модель, зарекомендовавшая себя в качестве общепризнанного подхода к созданию ингибиторов гистоновых деацетилаз, которая включает три структурных блока: цинк-связывающую функциональную группу (ZBG), способную хелатировать ион металла в активном сайте фермента; Сар-группу, которая взаимодействует с остатками аминокислот на границе активного сайта и блокирует его; и линкер, который служит связующим звеном между Сар-группой и цинк-связывающим фрагментом молекулы и занимает внутреннюю полость каталитического домена.



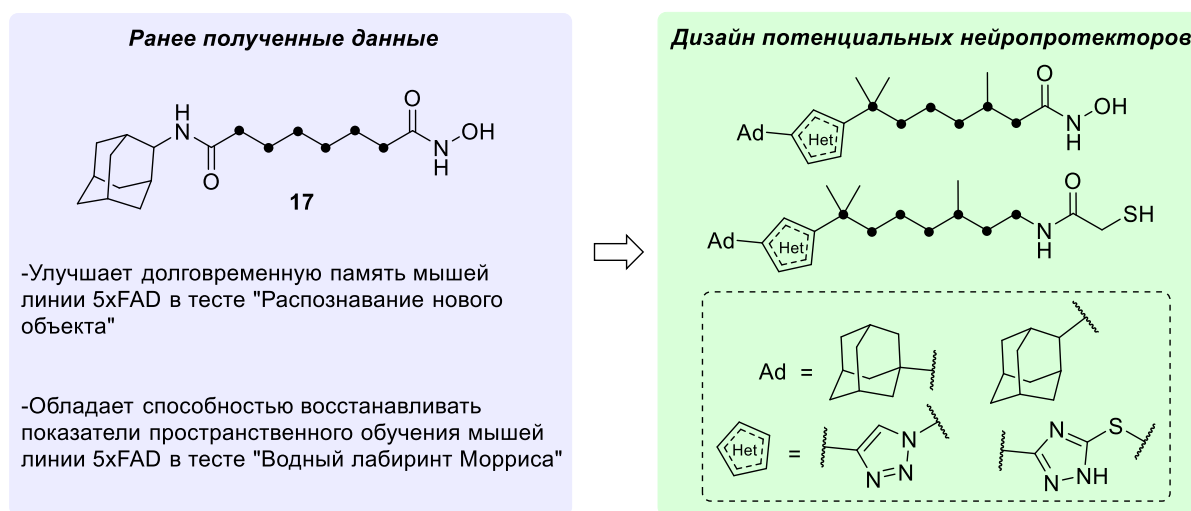
**Рисунок 19.**

В качестве цинк-связывающих групп могут выступать гидроксамовые кислоты, меркаптоацетамиды, бензамиды, N-алкилгидразиды и некоторые другие фрагменты [108], причем от структуры хелатирующего фрагмента во многом зависит характер связывания с ферментом и селективность по отношению к конкретным изоформам [109]. Также, для эффективного ингибирования фермента цинк-связывающий фрагмент и Сар-группа

должны быть связаны линкером определенной длины, позволяющим входить в канал активного центра.

Таким образом, ввиду того, что на сегодняшний день не существует низкомолекулярных лекарственных препаратов, которые могли бы остановить прогрессирование болезни Альцгеймера, создание новых соединений, обладающих мультитаргетным действием на молекулярные мишени, участвующие в патогенезе заболевания, является крайне актуальной задачей современной медицинской химии.

Ранее, нами, совместно с коллегами из ИФАВ ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН, было обнаружено, что гидроксамовая кислота **17** проявляет ингибирующие свойства в отношении гистоновой деацетилазы в субмикромольном диапазоне концентраций (рис. 20). Более того, было найдено, что в тесте «Распознавание нового объекта» данное соединение улучшает долговременную эпизодическую память мышей линии 5xFAD, моделирующих болезнь Альцгеймера, а также обладает способностью восстанавливать показатели пространственного обучения и долговременной памяти мышей в тесте «Водный лабиринт Морриса» [14].

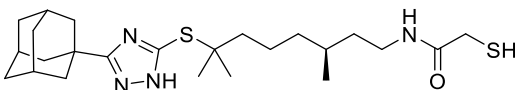
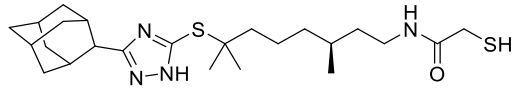
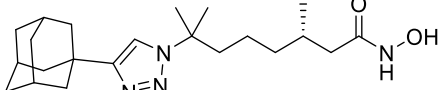
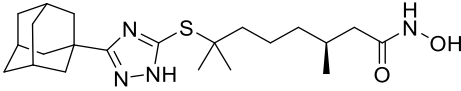


**Рисунок 20.**

В данной работе мы решили синтезировать аналоги соединения **17** – потенциальные ингибиторы гистоновых деацетилаз, содержащие адамантановый остов в качестве Сар-группы и гидроксаматную/меркаптоацетамидную группу в качестве цинк-связывающего фрагмента на разных концах ациклического монотерпенового линкерного фрагмента, дизайн которых изображен на рисунке 20. Наличие адамантанового заместителя позволит повысить проницаемость соединений через гематоэнцефалический барьер, что является критически важным свойством потенциальных нейропротекторных агентов. В то же время, предлагаемый нами линкер укладывается в принятые ограничения

по размеру, но отличается по структуре от всех применяемых типов линкеров, что может оказать значительное влияние на селективность и эффективность ингибирования. Предварительные расчетные данные молекулярного моделирования некоторых запланированных к синтезу соединений<sup>7</sup>, представленные в таблице 14, демонстрируют более высокое сродство целевых производных к активному сайту HDAC6 по сравнению с трихостатином (препарат сравнения), что подтверждает перспективность такого подхода (молекулярный докинг был осуществлен в пакете программного обеспечения Schrodinger Suite по протоколу Induced Fit Docking, оценка энергий связывания проведена методом MM-GBSA [110]).

**Таблица 14.** Значения энергий связывания (полученных методом MM-GBSA) соединений с активным сайтом HDAC6.

<i>Структура</i>	<i>Энергия связывания (метод MM-GBSA), ккал/моль</i>
	-77.83
	-73.11
	-69.65
	-68.65
<b>Трихостатин</b>	-64.49

## 2.8. Синтез 1- и 2-адамантилсодержащих структурных блоков

Для получения потенциальных ингибиторов гистоновых деацетилаз, содержащих адамантильный фрагмент в качестве Сар-группы, нами было проведено восстановление хлорангидрида 1-адамantanкарбоновой кислоты при помощи бис-(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия (Red-Al) в толуоле при 100°C с получением

<sup>7</sup> Докинг запланированных к синтезу соединений в активный сайт фермента HDAC6 был проведен м.н.с. ЛФАВ НИОХ СО РАН Цыпышевым Д. О.

соответствующего спирта **143**, выход которого составил 98% (схема 65). Окисление соединения **143** до альдегида **144** было осуществлено под действием хлорхроматата пиридиния в дихлорметане при комнатной температуре) (который был введен в дальнейшие превращения без выделения) [111]. Альдегид **144** далее вовлекали в реакцию с четырехбромистым углеродом и трифенилфосфином с получением дибромпроизводного **145**, которое далее обрабатывали *n*-бутиллитием в сухом ТГФ при 0°C, что привело к образованию терминального алкина **146** (реакция Кори-Фукса) [112]. Серьезным недостатком этого метода получения ацетиленов является применение 2 мольных эквивалентов четырехбромистого углерода и 4 мольных эквивалентов трифенилфосфина, что негативно сказывается на масштабируемости процесса и затрудняет выделение целевого продукта реакции.

Более удобным способом синтеза алкинов из карбонильных соединений является их взаимодействие с диметил-1-диазо-2-оксопропилфосфонатом (реагент Охиры-Бестмана, Ohira-Bestmann reagent) в присутствии основания, известное в литературе как реакция Сейферта-Гилберта (англ. Seyferth–Gilbert homologation). Так, добавление реагента Охиры-Бестмана к суспензии, содержащей альдегид и карбонат калия в метаноле, приводит к образованию целевого продукта **146**, выход которого составил 65% на две стадии.

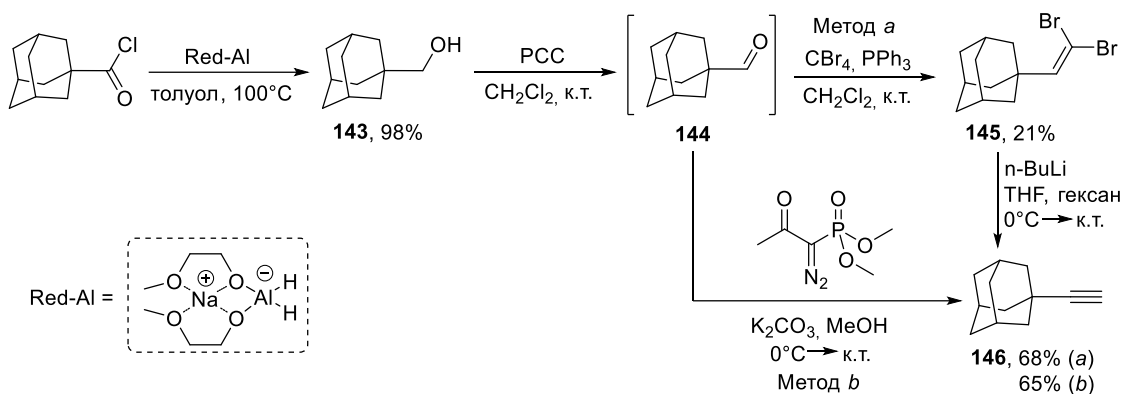


Схема 65.

Механизм реакции Сейферта-Гилберта продемонстрирован на схеме 66. На первой стадии происходит нуклеофильная атака метилат-аниона по карбонильной группе фосфоната **147** с последующим отщеплением метилацетата и образованием карбаниона диметил(дiazометил)фосфоната, который в свою очередь атакует карбонильный фрагмент альдегида с образованием алкоксида **148**, внутримолекулярная циклизация которого дает соответствующий оксафосфетан **149**. Дальнейшая фрагментация интермедиата **150** сопровождается выделением диметилфосфата и неустойчивого диазоалкена **151**, который

распадается с выделением молекулы азота и образованием соответствующего винилиденового карбена **152**, перегруппировка которого и приводит к образованию алкина [113].

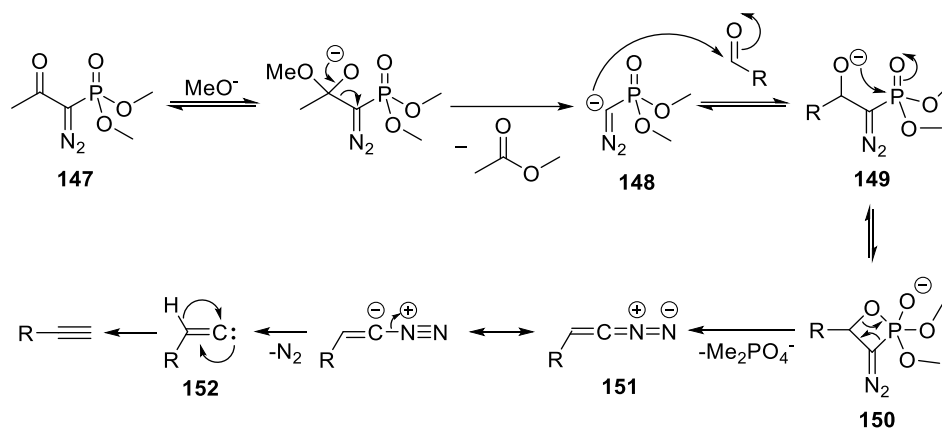


Схема 66.

С целью получения 2-адамантилзамещенного ацетилена коммерчески доступный адамантан-2-он был трансформирован в соответствующий оксиран по реакции Кори-Чайковского с использованием иодида триметилсульфоксония в изопропиловом спирте в присутствии основания при кипячении (схема 67). Данную стадию проводили по методике, представленной в работе [114], согласно которой выход продукта **153a** равен 85%. Для этого, смесь, содержащую адамантан-2-он, иодид триметилсульфоксония и гидроксид натрия с мольным соотношением 1:1.6:3.8, соответственно, кипятили в изопропиловом спирте с обратным холодильником один час. По данным газовой хроматографии (ГХ), за это время конверсия адамантан-2-она составила 80%. Дальнейшее кипячение реакционной массы не приводило к увеличению конверсии, вследствие чего была предпринята попытка замены гидроксида натрия на калиевую щелочь с сохранением мольных соотношений реагентов. В этих условиях полная конверсия наблюдается уже через 30 минут после начала реакции, однако, наряду с целевым продуктом **153a**, в смеси также присутствовал оксетан **153b**, содержание которого по данным ПМР составило около 10 мол.%. При уменьшении количества гидроксида калия до 1.9 эквивалентов наблюдается селективное протекание реакции, при этом полная конверсия адамантан-2-она достигается через один час после начала реакции [115]. Выход продукта **153a** составил 96%.

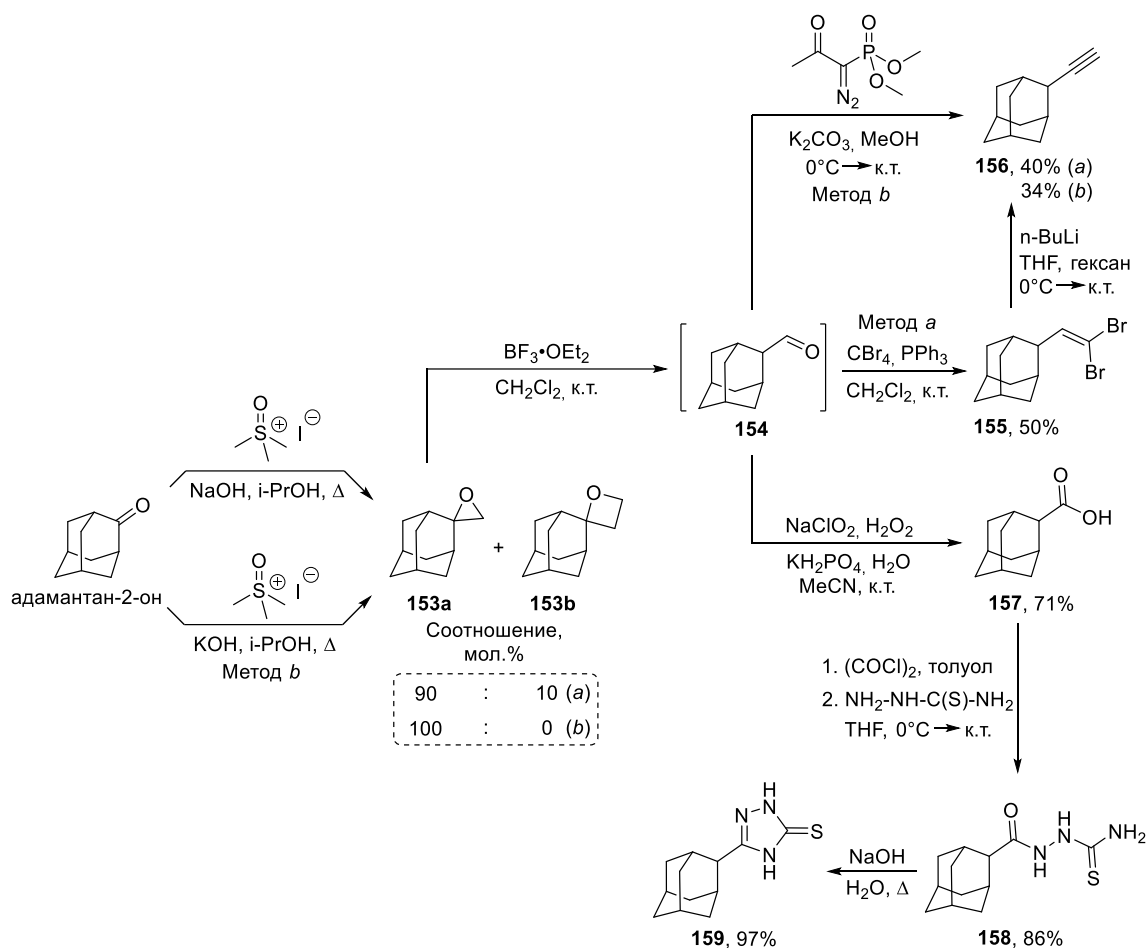


Схема 67.

Строение оксетана **153b** подтверждено с помощью анализа реакционной смеси методами ЯМР <sup>1</sup>H и масс-спектрометрии. Так, в спектре <sup>1</sup>H ЯМР наблюдались два триплета с хим. сдвигами 4.41 м.д. и 2.34 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия, равными 7.8 Гц, что согласуется с данными литературы [116]. В то же время, в масс-спектре соединения присутствуют пик молекулярного иона с наибольшей интенсивностью [M]<sup>+</sup> (178), соответствующий предполагаемой структуре.

Эпоксид **153a** далее раскрывали под действием эфира трехфтористого бора до альдегида **154** путем медленного прибавления раствора эпоксиды в дихлорметане к раствору эфира трехфтористого бора в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Полученное соединение аналогичным образом подвергали воздействию смеси трифенилфосфина и четырехбромистого углерода с образованием соединения **155**. Необходимо отметить, что отгонке растворителя из раствора с дибромпроизводным **155**, выделенного флэш-хроматографией (элюент – гексан), происходит быстрое потемнение массы, в связи с чем дегалогенирование под действием *n*-бутиллития проводили в среде ТГФ-гексан. Выход целевого ацетилена **156**

составил 40%. При синтезе алкина **156** по реакции Сейферта-Гилберта с использованием реагента Охиры-Бестмана выход продукта составил 34% на две стадии.

Структура синтезированного терминального ацетилена **156** подтверждена методом ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. В спектре ПМР алкиновый протон регистрируется в виде дублета с константой 2.4 Гц в сильнополюсной области в районе 2.1 м.д. Общая интегральная интенсивность сигналов всех протонов соответствует числу атомов водорода в структуре. С другой стороны, атомы углерода тройной связи наблюдаются с хим. сдвигами 88.4 м.д. и 69.4 м.д. в  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектре. По данным масс-спектрометрии высокого разрешения, масса молекулярного иона равна молекулярной массе предложенной структуры **156**.

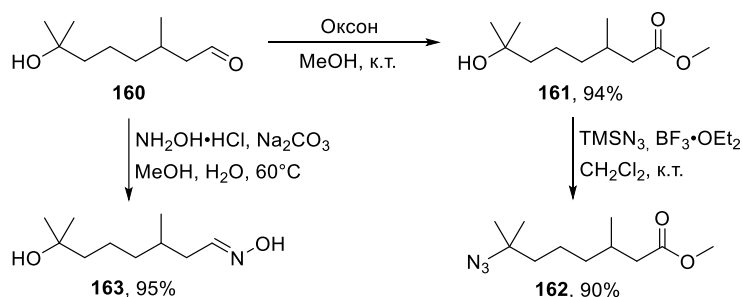
При окислении альдегида **154** хлоритом натрия с добавлением  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$  в среде ацетонитрил/вода (реакция Пинника) образуется карбоновая кислота **157**, выделенная с выходом 71%. Активация карбоксильной группы тионилхлоридом и последующее добавление промежуточно образующегося хлорангидрида к суспензии тиосемикарбазида в ТГФ приводит к соединению **158**. Получение 1,2,4-триазаолин-3-тиона **159**, содержащего в 5-ом положении 2-адамантильный заместитель, проводили при кипячении производного **158** в водно-щелочной среде с выходом 97%.

Спектральные характеристики соединения **159** сходны с 1,2,4-триазаолин-3-тионом **114**. В спектре ПМР протоны NH-групп проявляются в виде широких синглетов в районе 12.97-13.24 м.д. Атомы углерода C-3 1,2,4-триазаольного кольца в  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектре регистрируются при 165.7 м.д., что указывает на тионную таутомерную форму соединения **159**.

## 2.9. Построение линкерной части на основе монотерпенового фрагмента

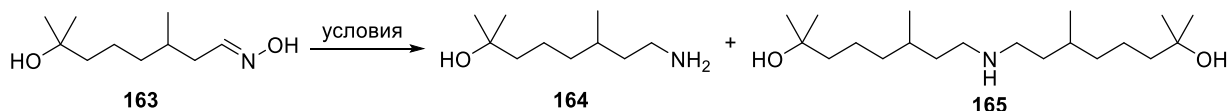
В качестве стартовой молекулы для построения линкерного фрагмента нами был выбран коммерчески доступный 7-гидроксицитронеллаль **160**, имеющий две функциональные группы, поддающиеся ортогональной модификации и разнесенные в пространстве углеводородным остовом. Данный альдегид был окислен до соответствующего сложного эфира **161** при помощи оксона (тройной соли состава  $\text{KHSO}_5 \cdot 0.5\text{KHSO}_4 \cdot 0.5\text{K}_2\text{SO}_4$ ) в метаноле при комнатной температуре с выходом 94% (схема 68). Замещение гидроксильной группы на азидную функцию проводили при помощи триметилсилилазида и эфирата трехфтористого бора в дихлорметане при комнатной температуре с получением соединения **162**, выход которого составил 90%. С другой стороны, реакция альдегида **160** с гидрохлоридом гидроксилamina в присутствии

карбоната натрия в среде метанол/вода при нагревании до 60°C дает альдоксим **163** в виде смеси *E,Z*-диастереомеров с выходом 90%.



**Схема 68.**

Также нами были подобраны оптимальные условия получения соединения **164** исходя из альдоксима **163** при помощи различных восстановительных систем (схема 69). Реакция восстановления соединения **163** комплексом Red-Al в толуоле при 100°C приводит к амину **164** с выходом 52% (таблица 15). Каталитическое гидрирование под давлением (10 атм.) на скелетном никеле в метаноле при комнатной температуре дает смесь продуктов – целевого амина **164** и вторичного амина **165** в соотношении 1.44:1. Проведение реакции восстановления в присутствии аммиака приводит к подавлению процесса образования побочного продукта **165**, при этом выход первичного амина достигает 90%.



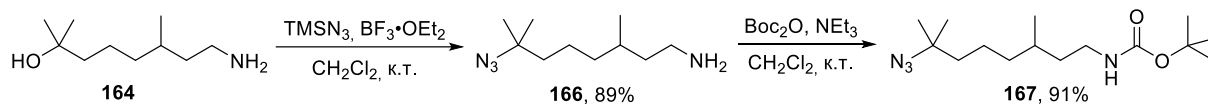
**Схема 69.**

**Таблица 15.** Подбор условий восстановления альдоксима **163**

Условия	Мольное соотношение <b>164:165</b> (по <sup>1</sup> H ЯМР)	Выход продукта <b>164</b>
Red-Al, толуол, 100°C	100:0	52%
H <sub>2</sub> (10 атм.), Ni <sub>ск.</sub> , MeOH, к.т.	59:41	43%
H <sub>2</sub> (20 атм.), NH <sub>3</sub> , Ni <sub>ск.</sub> , MeOH, к.т.	100:0	92%

Для получения азида **166** аминспирт **164** обрабатывали триметилсилилазидом и эфираом трехфтористого бора (схема 70), при этом последний добавляется с двукратным избытком по сравнению с количеством, используемым для синтеза соединения **162**, что

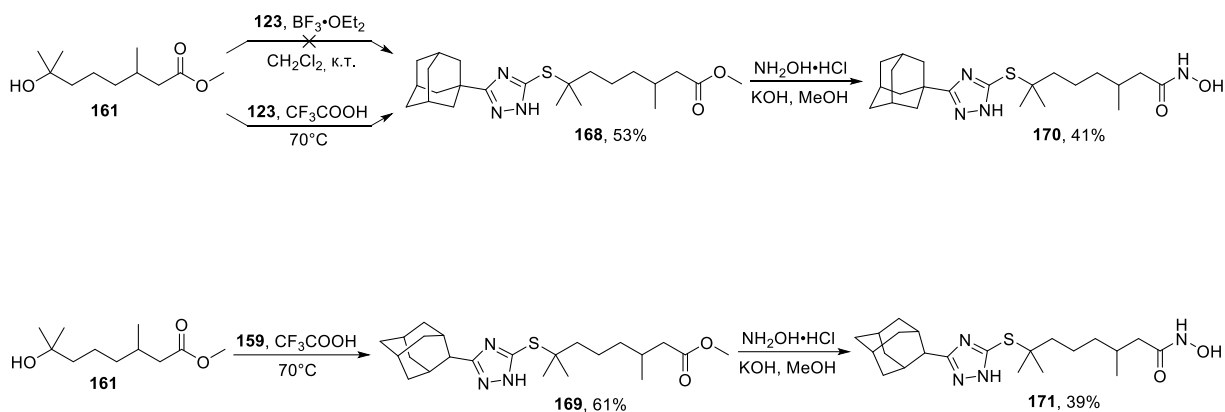
связано с наличием свободной аминогруппы в исходной молекуле. На последней стадии азидоамин **166** вовлекали во взаимодействие с ди-*трет*-бутилдикарбонатом ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) в дихлорметане с добавлением триэтиламина, что сопровождалось выделением *Бос*-замещенного продукта **167**, выход которого составил 91%.



**Схема 70.**

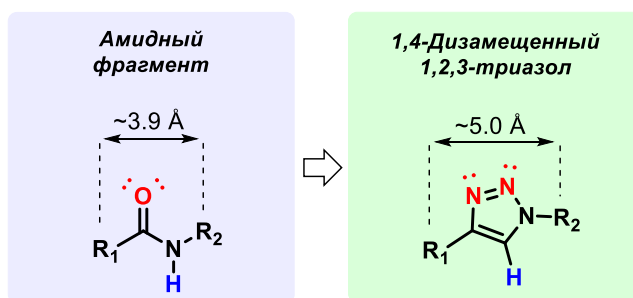
### 2.10. Синтез целевых гидроксамовых кислот, содержащих адамантовый и монотерпеновый фрагменты

Наличие гидроксильной группы при четвертичном атоме углерода в 7-ом положении ациклического монотерпенового остова позволяет использовать реакции мономолекулярного нуклеофильного замещения при взаимодействии с неосновными нуклеофилами в присутствии различных кислот. Нами была проведена предварительная серия экспериментов по поиску условий взаимодействия 1,2,4-триазолин-3-тиона **123** с сложным эфиром гидроксикислоты **161** (схема 71). Использование такой кислоты Льюиса, как эфират трехфтористого бора, в дихлорметане при комнатной температуре приводит лишь к дегидратации исходного третичного спирта с образованием смеси неопредельных сложных эфиров (контроль с использованием свидетеля при помощи ГХ), при этом исходный 1,2,4-триазолин-3-тион **123** не претерпевает каких-либо изменений. При проведении реакции в среде трифторуксусной кислоты при 70°C наблюдается образование целевого *S*-алкилированного производного **168**, выход которого после выделения методом колоночной хроматографии составил 53%. Найденные условия были применены для синтеза изомерного 2-адамантилзамещенного производного **169** при использовании соединения **159** в качестве стартового субстрата, выход которого составил 61%. Последующая обработка полученных сложных эфиров **168** и **169** раствором гидроксиламина в метаноле приводит к образованию соединений **170** и **171** с выходами 41% и 39%.



**Схема 71.**

Соединения, имеющие в своем составе 1,2,3-триазольное ядро, проявляют широкий спектр фармакологической активности, в том числе антиоксидантный, цитостатический, противовоспалительный эффекты [117]. Некоторые 1,2,3-триазольные производные проявляют ингибирующую активность в отношении холинэстераз [117], которые являются перспективной мишенью для терапии болезни Альцгеймера. Более того, физические и структурные параметры 1,2,3-триазолов, такие как полярность, жесткость и наличие доноров и акцепторов водородных связей позволяют им имитировать свойства вторичных амидов и выступать в качестве их биоизостерных аналогов в дизайне потенциальных лекарственных препаратов [118] (рис. 21). Такие замены могут привести к повышению метаболической стабильности и образованию новых нековалентных взаимодействий ( $\pi$ -стэкинг) с мишенью за счет ароматической природы 1,2,3-триазольного цикла [119].



**Рисунок 21.**

На сегодняшний день, магистральный способ создания 1,4-дизамещенных производных 1,2,3-триазола заключается во взаимодействии терминальных ацетиленов с азидами в присутствии каталитического количества меди (I) (медь-катализируемая реакция азид-алкинового циклоприсоединения, CuAAC) [120]. Данный подход обладает рядом преимуществ, таких как простота проведения реакции, доступность исходных реагентов и региоспецифичность протекания процесса.

Нами была исследована возможность синтеза 1,2,3-триазолов, содержащих адамантический фрагмент в 4-ом положении и монотерпеновый остов в 1-ом положении гетероцикла. Так, медь-катализируемая реакция азид-алкинового циклоприсоединения между соединением **162** и ацетиленом **146** в присутствии пентагидрата сульфата меди (II) и аскорбата натрия в смеси растворителей *трет*-бутанол/вода при 80°C приводит к образованию 1,2,3-триазола **172** (схема 72). В аналогичных условиях, по реакции терминального алкина **156** с азидом **162** был получен 1,2,3-триазол **173**, содержащий 2-адамантический заместитель в 4-ом положении гетероцикла. Модификацию полученных сложных эфиров **172-173** проводили обработкой щелочным раствором гидроксилamina в метаноле, при этом образуются соответствующие гидроксамовые кислоты **174-175** с выходом 42-51%.

1,4-Дизамещение 1,2,3-триазольного кольца было доказано при помощи двумерной ЯМР-спектроскопии на примере соединения **173**. Так, в спектре NOESY данного сложного эфира наблюдается корреляция между атомами водорода *гем*-диметильной группы и ароматическим протоном 1,2,3-триазольного цикла, что невозможно в случае образования 1,5-дизамещенного производного.

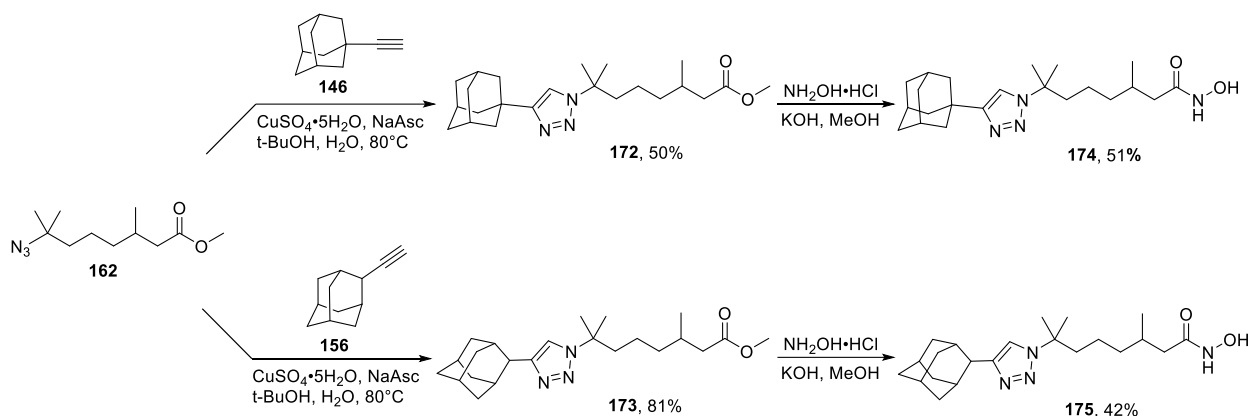
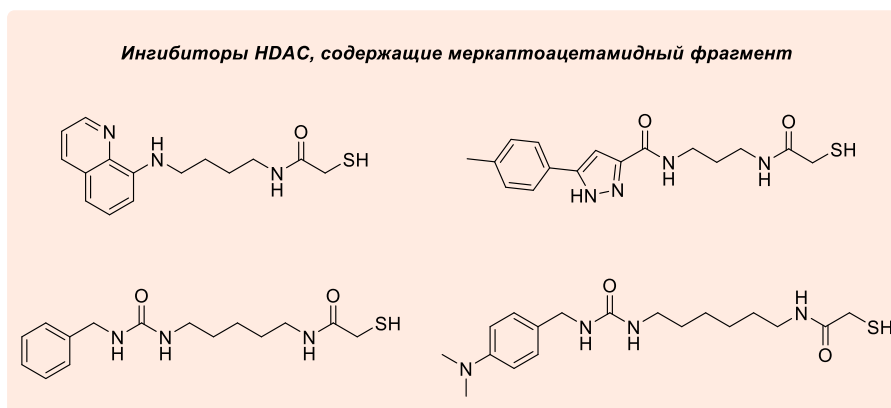


Схема 72.

## 2.11. Получение потенциальных нейропротекторных агентов с меркаптоацетамидным фрагментом в качестве цинк-связывающей группы

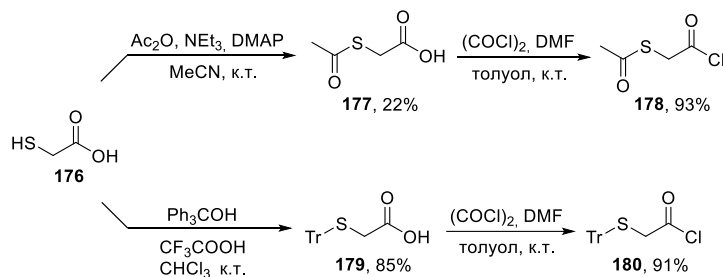
Несмотря на доминирующую роль гидроксамовых кислот в дизайне потенциальных ингибиторов гистоновых деацетилаз, в последнее время ведется поиск нейропротекторных агентов на основе альтернативных цинк-связывающих фрагментов, обладающих улучшенным профилем безопасности и высокой селективностью в отношении определенных изоформ гистоновых деацетилаз.

Одним из таких групп, способных хелатировать ион цинка в активном сайте фермента, является меркаптоацетамидный фрагмент. Ингибиторы, содержащие данную группу, не только демонстрируют высокую ингибирующую активность в наномолярном диапазоне полуингибирующих концентраций, но и обладают высокой селективностью в отношении HDAC6, что говорит о перспективности такого подхода с точки зрения поиска новых нейропротекторных агентов (рис. 22) [121].



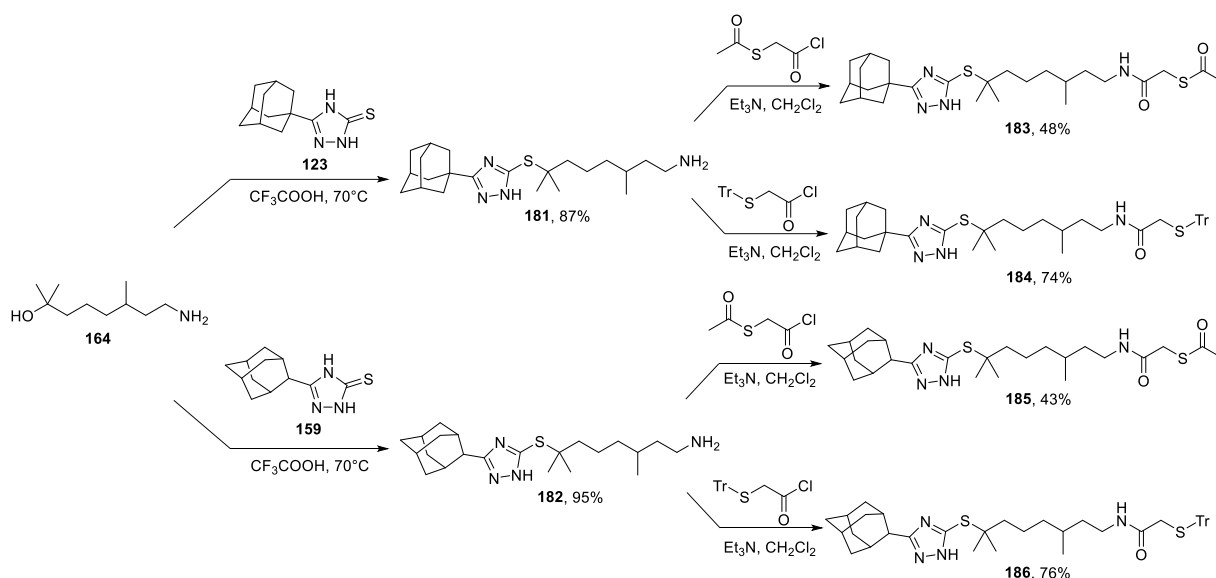
**Рисунок 22.**

С целью синтеза потенциальных ингибиторов гистоновых деацетилаз, имеющих в качестве Сap-группы меркаптоацетамидный фрагмент, нами были выбраны два варианта защитных групп на тиолы, которые удаляются в разных условиях. Первоначально, тиогликолевую кислоту **176** вводили в реакцию с уксусным ангидридом в присутствии триэтиламина и N,N-диметиламинопиридина (DMAP) в ацетонитриле с получением S-ацетилпроизводного **177** (схема 73). Хлорангидрид **178** получали обработкой соединения **177** оксалилхлоридом в безводном толуоле с добавлением каталитических количеств ДМФА. Альтернативной защитной группой на тиолы является тритильная защита, постановка которой при помощи трифенилкарбинола в присутствии трифторуксусной кислоты в хлороформе привела к образованию соединения **179**, обработка которой оксалилхлоридом сопровождалась выделением соответствующего хлорангидрида **180**.



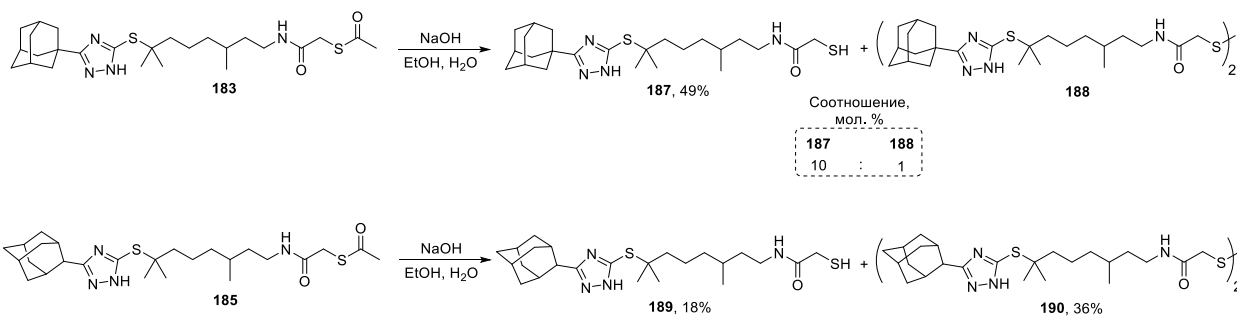
**Схема 73.**

Для получения соединений, содержащих на концевом фрагменте монотерпеноида первичную аминогруппу, ранее полученный аминспирт **164** вводили в реакцию с 1- и 2-адамантилзамещенными 1,2,4-триазолин-3-тионами **123** и **159** в среде трифторуксусной кислоты при 70°C (схема 74). Обработка реакционной смеси раствором гидроксида натрия и экстракция диэтиловым эфиром сопровождается выделением целевых первичных аминов **181** и **182** с выходами 87% и 95% соответственно. Полученные производные далее превращали в соответствующие S-защищенные меркаптоацетамиды **183-186** посредством реакции ацилирования при помощи хлорангидридов производных тиогликолевой кислоты в присутствии триэтиламина в хлористом метиле.



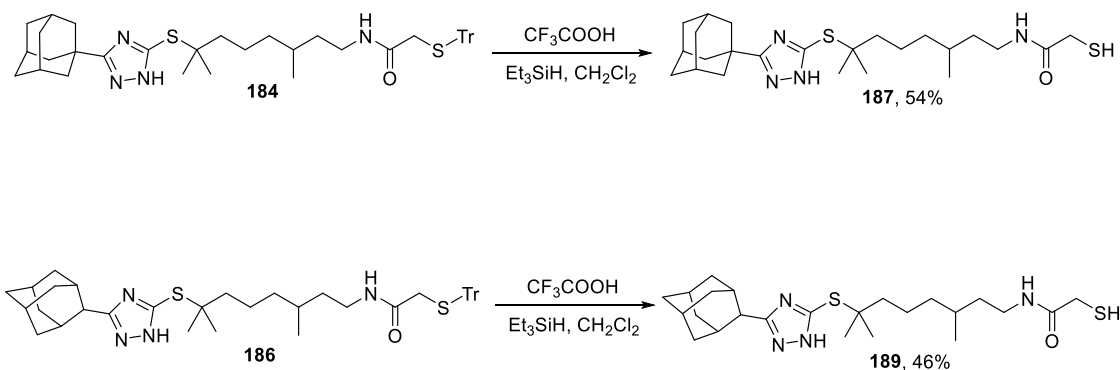
**Схема 74.**

Удаление ацетильной защитной группы в соединении **183** под действием гидроксида натрия в смеси EtOH-H<sub>2</sub>O (схема 75) приводит к образованию как целевого меркаптоацетамида **187**, так и продукта его димеризации – дисульфида **188**, причем, по данным <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии, соотношение тиола **187** к дисульфиду **188** составляет ~10:1. Preparative yield of the target product **187** was 49%. Analogous situation is observed and in the case of compound **185**, however, the yield of 2-adamantyl-substituted thioglycyl amide **189** was only 18%, while the yield of the corresponding disulfide **190** was 36%. The obtained compounds were isolated in individual form with the help of column chromatography on silica gel.



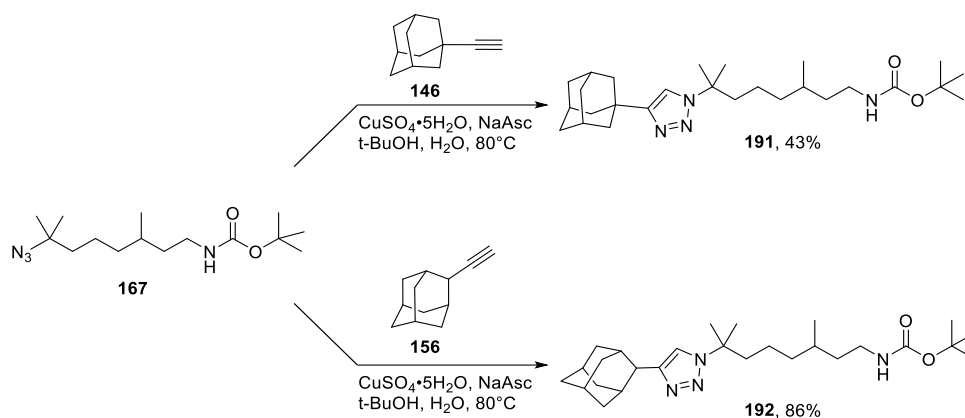
### Схема 75.

Тритильная защитная группа была удалена под действием трифторуксусной кислоты и триэтилсилана в хлористом метиле при комнатной температуре с получением соединений **187** и **189** (схема 76). Выход 1-адамантилзамещенного продукта оказался сравним со значением, полученным в результате удаления ацетильной защитной группы, в то время как выход 2-адамантильного производного при использовании данного метода удалось повысить до 46%.



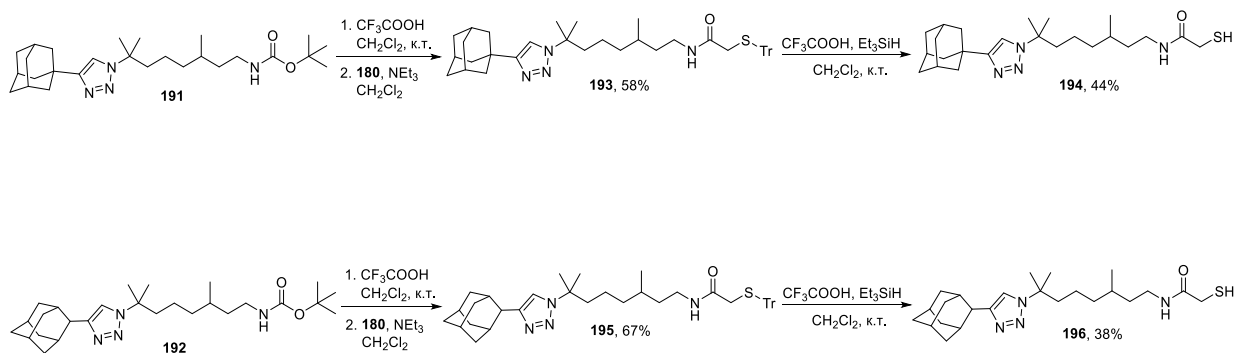
### Схема 76.

С целью получения меркаптоацетамидов, имеющих в своем составе 1,2,3-триазольный фрагмент, посредством медь-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения соответствующих алкинов **146** и **156** с N-Вос-защищенным азидом **167** в условиях нагревания были получены соединения **191** и **192** (схема 77). Выходы продуктов составили 43% и 86% соответственно. По-видимому, значительные препятствия в случае взаимодействия 1-адамантилацетилена **146** с азидом **167** негативно отражаются на выходе соответствующего 1,2,3-триазола.



**Схема 77.**

Далее нами были проведены предварительные эксперименты по удалению Вос-защитной группы. При добавлении 3 эквивалентов трифторуксусной кислоты к раствору N-Вос-защищенному 1,2,3-триазолу **191** в дихлорметане удаления *трет*-бутилкарбонильной группы не происходит. Увеличение количества трифторуксусной кислоты до 50 эквивалентов и последующая обработка раствором гидроксида натрия приводит к образованию соответствующего амина в виде свободного основания. Полученное соединение далее вводили в реакцию с хлорангидридом **180** в присутствии триэтиламина, что дало соединение **193** с выходом 58% (схема 78). Выбор защитной группы обусловлен более высокими выходами сходных соединений в предыдущих экспериментах. Удаление тритильной защиты проводили при помощи трифторуксусной кислоты и триэтилсилана, что сопровождалось образованием целевого соединения **194**, выход которого составил 44%. Аналогичная последовательность превращений 2-адамантилзамещенного 1,2,3-триазола позволила провести синтез Tr-защищенного меркаптоацетамида **195** с выходом 67%, обработка которого смесью трифторуксусной кислоты и триэтилсилана в хлороформе дает целевой меркаптоацетамид **196**.



**Схема 78.**

## 2.12. Исследование нейропротекторных свойств некоторых полученных соединений<sup>8</sup>

Поскольку целью работы является поиск потенциальных средств коррекции нейродегенеративных заболеваний, необходимой частью изучения биологической активности синтезированных производных является определение их влияния на выживаемость клеточных культур. В таблице 16 представлены результаты исследования цитотоксического действия синтезированных соединений в отношении широкой панели клеток опухолевого (аденокарциномы легкого A549, тератокарциномы яичника человека PA-1, карциномы шейки матки HeLa и нейробластомы IMR-32) и нормального происхождения (куриные фибробласты DF1). Было обнаружено, что большинство веществ не обладает выраженным токсическим действием в отношении панели клеточных линий – значения полумаксимальной цитотоксической концентрации протестированных соединений не превышают 50 мкМ. Гидроксамовые кислоты **170** и **171** проявляют более высокий цитотоксический потенциал среди исследованных соединений на клеточной линии PA-1, значения  $CC_{50}$  которых равно 68 и 71 мкМ соответственно.

**Таблица 16.** Значения  $CC_{50}$  для соединений **170**, **171**, **183**, **185**, **187** и **189**

Соединение	$CC_{50}$ , мкМ				
	A549	PA-1	HeLa	IMR-32	DF1
<b>170</b>	>100	68.2±3.9	>100	>100	>100
<b>171</b>	>100	70.8±4.1	>100	>100	>100
<b>183</b>	>100	>100	>100	>100	>100
<b>185</b>	>100	>100	>100	>100	>100
<b>187</b>	>100	>100	>100	>100	>100
<b>189</b>	>100	>100	>100	>100	>100

<sup>8</sup> Биологические эксперименты по оценке цитотоксичности полученных соединений, ингибирующей активности в отношении сумаолирования HDAC1, а также их влияние на процесс ПОЛ и агрегации  $\beta$ -амилоида проводились сотрудниками Лаборатории биохимии патологических процессов ИФАВ ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН под руководством к.х.н. Негановой М.Е.

Известно, что при болезни Альцгеймера наблюдается абберантная активность и гиперэкспрессия гистоновых деацетилаз, что сопровождается нарушениями регуляции транскрипции и коррелирует с накоплением  $\beta$ -амилоида, гиперфосфорилированием тау-белка и дегенерацией нейронов, в связи с чем способность модулировать активность гистоновых деацетилаз является одним из критериев, определяющим перспективность соединений в качестве терапевтических агентов.

Одним из процессов, влияющих на активность и стабильность гистоновых деацетилаз, является их сумоилирование (SUMOylation) – посттрансляционная модификация, в основе которой лежит ковалентное присоединение к белковым субстратам небольшого белка SUMO (Small Ubiquitin-like MOdifier) по остаткам аминокислоты лизина. Блокирование процесса сумоилирования гистоновых деацетилаз приводит к снижению активности данных ферментов и уменьшению деацетилирования гистонов [122].

Мы решили изучить влияние некоторых синтезированных соединений на процесс сумоилирования гистоновых деацетилаз с целью оценки опосредованного действия на активность данных ферментов. Было обнаружено, что среди протестированных производных, наиболее выраженной активностью обладают гидроксамовые кислоты **170** и **171**, значения полуингибирующих концентраций которых составили 34.89 и 32.00 мкМ, что сравнимо с положительным контролем трихостатином (таблица 17).

**Таблица 17.** Данные по ингибированию сумоилирования HDAC1 для соединений **170**, **171**, **183**, **185**, **187** и **189**

<i>Вещество</i>	<i>IC<sub>50</sub>, мкМ</i>
<b>170</b>	34.89±2.45
<b>171</b>	32.00±1.98
<b>183</b>	61.54±2.39
<b>185</b>	58.96±3.01
<b>187</b>	46.52±2.73
<b>189</b>	47.62±1.40
<b>Трихостатин</b>	31.99±4.03

Основной мишенью свободных радикалов, гиперпродукция которых наблюдается при болезни Альцгеймера, являются липиды клеточных мембран и мембран органелл (перекисное окисление липидов, ПОЛ). В связи с этим важным свойством для потенциальных нейропротекторов является способность проявлять антиоксидантный потенциал и, тем самым, приводить к нейтрализации активных форм кислорода. Это может быть связано с их ингибирующим действием в отношении процесса ПОЛ.

Влияние синтезированных соединений на перекисное окисление липидов гомогената мозга крысы оценивали с помощью модифицированного ТБК-теста [123], основанного на регистрации окрашенного триметинового комплекса, состоящего из одной молекулы малонового диальдегида (конечного продукта ПОЛ, являющегося биомаркером окислительного стресса) и двух молекул тиобарбитуровой кислоты (ТБК).

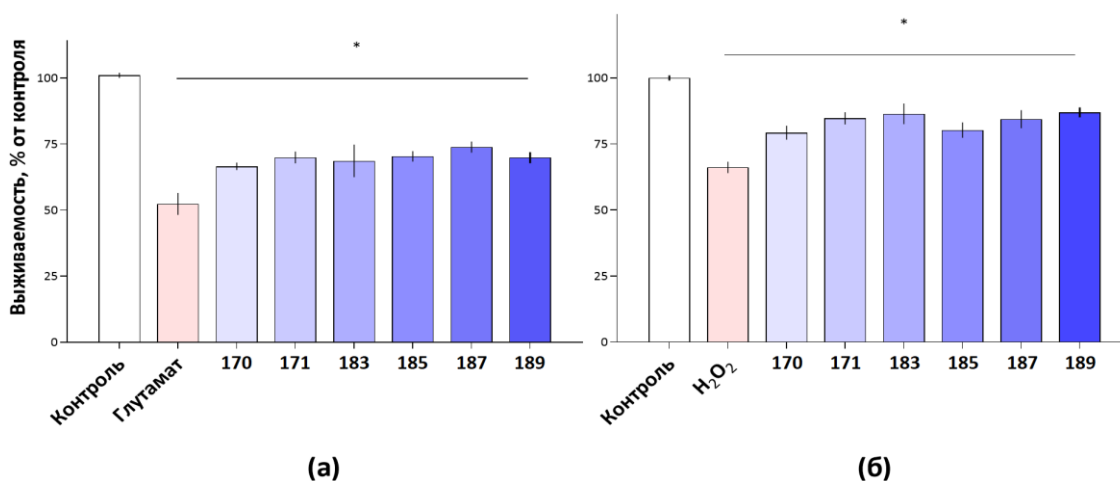
При исследовании способности потенциальных нейропротекторных агентов ингибировать процесс перекисного окисления липидов, было обнаружено, что все тестируемые вещества в концентрации 100 мкМ обладают умеренной антиоксидантной способностью как на липосомальной модели, так и в гомогенате крыс. Так, в обеих использованных моделях снижение уровня малонового диальдегида происходило в диапазоне 20-35% (таблица 18), при этом наиболее эффективное ингибирование ПОЛ наблюдается в случае соединений **185** с меркаптоацетильным фрагментом (липосомальная модель) и **187**, которое содержит меркаптоацетамидный остов (гомогенат мозга крыс).

**Таблица 18.** Исследование влияния соединений **170**, **171**, **183**, **185**, **187** и **189** на ПОЛ

<i>Вещество</i>	<i>Ингибирование ПОЛ (липосомальная модель), %</i>	<i>Ингибирование ПОЛ (гомогенат мозга крыс), %</i>
<b>170</b>	22.09±0.85	25.97±1.18
<b>171</b>	20.11±1.32	27.20±1.00
<b>183</b>	23.43±1.39	33.11±0.09
<b>185</b>	24.80±1.77	28.95±1.51
<b>187</b>	21.10±1.19	34.64±1.42
<b>189</b>	19.54±0.42	30.21±0.69

Анализ данных цитопротекторной активности соединений **170**, **171**, **183**, **185**, **187** и **189** на культуре клеток нейробластомы IMR-32 при моделировании глутамат- (рис. 23, *а*) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированной (рис. 23, *б*) нейротоксичности показал, что протестированные

соединения обладают способностью проявлять цитопротекторные эффекты, что выразалось в увеличении выживаемости клеток в обеих моделях (данные на рисунке 23 показаны в виде среднего значения  $\pm$  SD. \*  $p \leq 0,05$  при сравнении с глутаматом и  $H_2O_2$ , соответственно). Поскольку эти модели нейротоксичности напрямую или опосредованно воспроизводят патологические каскады, связанные с окислительным стрессом, вероятно, наличие цитопротекторных свойств может быть связано с выявленными антиоксидантными свойствами исследуемых веществ.

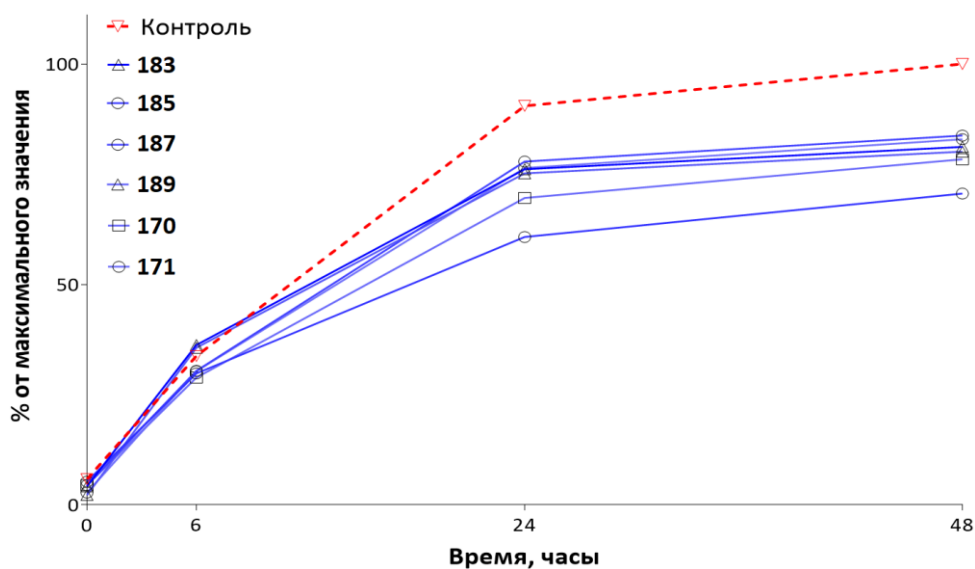


**Рисунок 23.**

Ряд нейродегенеративных заболеваний, различных по своей клинической картине, имеет сходный молекулярный механизм патогенеза, в основе которого лежит патологическая агрегация белков, приводящая к развитию протеинопатии [124, 125]. Нервные ткани пациентов с болезнью Альцгеймера содержат белковые агрегаты –  $\beta$ -амилоидные бляшки, образованные  $\beta$ -амилоидным пептидом, состоящим из 42 аминокислотных остатков ( $A\beta_{1-42}$ ). В связи с этим способность препятствовать процессу агрегации  $A\beta_{1-42}$  перспективным свойством потенциальных нейропротекторных агентов.

Влияние некоторых соединений на агрегацию патологических форм  $\beta$ -амилоидного пептида анализировали в течение 72 часовой инкубации при  $37^\circ C$  на фрагментах  $A\beta_{1-42}$ . В качестве индикатора продолжающегося процесса фибриллизации использовали флуорофор Тиофлавин Т (10 мкМ) [126], взаимодействие которого с белками в состоянии амилоидных фибрилл приводит к усилению сигнала флуоресценции [127]. На рисунке 24 приведены кинетические кривые образования токсичных форм олигомеров под действием соединений, продемонстрировавших способность подавлять агрегацию патологического  $\beta$ -амилоидного пептида 1-42 (данные представлены в виде % агрегации  $\beta$ -амилоида относительно максимального значения флуоресценции Тиофлавина Т). Все исследуемые вещества обладали умеренной ингибирующей активностью, что выразалось в снижении

флуоресценции тиофлавина Т в пробах, содержащих 100 мкМ исследуемых соединений. Так, процент активности соединений варьировался от 18.2% до 29.4%. Таким образом, полученные результаты выявили способность некоторых полученных производных замедлять агрегацию мономеров патологической формы  $\beta$ -амилоидного пептида 1-42 в токсичные конгломераты, при этом наиболее выраженными антиагрегационными свойствами обладало соединение **187**.



**Рисунок 24.**

Таким образом, вышеуказанные данные свидетельствуют о наличии мультитаргетного действия исследованных соединений на различные молекулярные мишени, участвующие в патогенезе болезни Альцгеймера. Этот эффект реализуется за счёт способности препятствовать агрегации патологических форм  $\beta$ -амилоидного пептида и подавлять процессы, связанные с окислительным стрессом. При этом, среди протестированных производных более выраженными свойствами как ингибировать процесс ПОЛ, так и подавлять агрегацию  $\beta$ -амилоида обладает соединение **187**, имеющее в своем составе 1-адамантильный остов и меркаптоацетамидный фрагмент.

## Экспериментальная часть

Спектральные и аналитические исследования проводились в Химическом сервисном центре коллективного пользования НИОХ СО РАН. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  полученных соединений регистрировали на спектрометре AV-400, DRX-500, AV-300, AV-600 в растворе  $\text{CDCl}_3$  или  $\text{DMSO-d}_6$ . В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя. Строение устанавливали на основе анализа спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  с использованием в некоторых случаях двумерных спектров гомоядерной корреляции ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY) с привлечением двумерной гетероядерной корреляционной спектроскопии  $^{13}\text{C}$  -  $^1\text{H}$  на прямых и дальних константах спин-спинового взаимодействия ( $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HSQC,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMBC). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  определяли по спектрам, записанным в режиме J-модуляции (JMOD). Нумерация атомов соединений приведена для отнесения сигналов ЯМР-спектров и не совпадает с номенклатурной.

Трансформации в условиях микроволнового излучения проводили в реакторе Anton Paar Monowave 300. Контроль за протеканием реакций осуществляли методом ТСХ (Merck Silica gel 50 F<sub>254</sub> в двухфазной системе гексан-этилацетат или хлороформ-метанол в различных соотношениях) либо регистрацией хроматограмм на газовом хроматографе Agilent 7820A (пламенно - ионизационный детектор, кварцевая колонка HP-5 (сополимер дифенил-диметоксисилоксан, 5:95) длиной 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм и стационарная фазовая толщина 0.25 мкм, газ-носитель He (скорость 2 мл/мин)) или на газовом хроматографе с масс-детектором Agilent 7890A (кварцевая колонка HP-5 MS и детектор – квадрупольный масс-спектрометр Agilent 5975C, газ-носитель – гелий).

Выделение продуктов реакций проводили методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля (Merck, 60-200 mesh Masherey-Nagel GmbH & Co. KG) или методом препаративной ТСХ (гипсосодержащий Merck Silica gel 60 PF<sub>254</sub>), элюенты – гексан-этилацетат, хлороформ-метанол. Растворители, используемые в работе, перед использованием были очищены по стандартным методикам. Точные значения масс молекулярных ионов определяли методом масс-спектрометрии высокого разрешения с двойной фокусировкой «DFS» (Double Focusing Sector Mass Spectrometer, DFS High Resolution GC/MS) Thermo Scientific в режиме полного сканирования (15-500 m/z, ионизация электронным ударом 70 эВ, прямое введение образца). Величины удельного вращения  $[\alpha]_D$  определяли на спектрометре PolAArg 3005, в качестве растворителя применяли метанол или хлороформ. Температуру плавления определяли на приборе METTLER TOLEDO FP900.

### **Общая методика синтеза монотерпеновых бромпроизводных 111c, 111d и 111f**

К 2.0 ммоль раствора монотерпеноидного спирта в 25 мл сухого Et<sub>2</sub>O, охлажденного до 0°C, прибавляли 0.2 г (0.74 ммоль) бромид фосфора (III). Перемешивали реакционную смесь в течение 4-5 часов. После проведения реакции к реакционной смеси добавили насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и интенсивно встряхивали, при этом наблюдалось выделение газа. Водный слой отделили и экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Объединенный эфирный экстракт промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После осушителя отделили, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Полученные бромпроизводные были использованы в дальнейшей реакции без выделения.

### **Синтез (Z)-1-бром-3,7-диметилукта-2,6-диена 111g**

Получение соединения **111g** осуществляли по методике, представленной в [79]. К 0.2 г (1.3 ммоль) нерола в сухом ТГФ (2 мл) в атмосфере аргона было по каплям добавлено 0.14 г (0.5 ммоль) PBr<sub>3</sub> в виде раствора в безводном ТГФ (1 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 1.5 часа (конверсию отслеживали методом газовой хроматографии). После растворитель отогнали на ротационном испарителе, остаток в колбе растворили в смеси гексан-диэтиловый эфир 1:1 и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После осушителя отделили, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Полученный продукт был использован в дальнейшей реакции без выделения.

### **Общая методика синтеза монотерпеновых бромпроизводных 111a, 111b и 111e**

К раствору, содержащему 0.92 г (3.5 ммоль) трифенилфосфина и 4 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, небольшими количествами добавили 0.63 г (3.5 ммоль) *N*-бромсукцинимид. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 минут, после чего добавили 151 мкл пиридина и 1.8 ммоль соответствующего спирта. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, затем добавили 10 мл гексана и отфильтровали через слой силикагеля, нанесенный на фильтр Шотта (16 пор). Растворители упарили на ротационном испарителе. Полученный продукт был выделен методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан).

### **1-Бром-3,7-диметилуктан 111a**

Бесцветная жидкость, выход 93%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.87 (д, J = 6.4 Hz, 6H), 0.89 (д, J = 7.0 Hz, 3H), 1.11 – 1.14 (м, 3H), 1.22 – 1.31 (м, 3H), 1.47 – 1.52 (м, 1H), 1.60 – 1.65 (м, 2H), 1.86 – 1.92 (м, 1H), 3.34 – 3.41 (м, 2H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [128].

### **8-Бром-2,6-диметилокт-2-ен 111b**

Бесцветная жидкость, выход 85%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 5.04 (т,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.48 – 3.33 (м, 2H), 2.1 – 1.75 (м, 2H), 1.70 – 1.62 (м, 6H), 1.59 (с, 3H), 1.39 – 1.27 (м, 1H), 1.17 (м, 1H), 0.90 (д,  $J = 6.3$  Hz, 3H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [129].

### **(1R)-2-(2-бромэтил)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен 111e**

Бесцветная жидкость, выход 88%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.81 (т, 3H), 1.15 (д,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 1.25 (т, 3H), 1.99 (тд,  $J = 5.6, 1.6$  Hz, 1H), 2.04 – 2.10 (м, 1H), 2.12 – 2.30 (м, 2H), 2.35 (дт,  $J = 8.6, 5.6$  Hz, 1H), 2.46 – 2.54 (м, 2H), 3.26 – 3.41 (м, 2H), 5.27 – 5.34 (м, 1H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [77].

### **Общая методика синтеза монотерпеновых фталимидов 112a-e**

Реакционную смесь, содержащую 10.2 ммоль бромпроизводного и 1.89 г (10.2 ммоль) фталимида калия в 20 мл ДМФА, перемешивали в течение 8 часов. По окончании реакции реакцию массу разбавили водой, продукт экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщенным раствором NaCl, затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушитель отделили, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Продукт был выделен методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100).

### **2-(3,7-Диметилоктил)изоиндолин-1,3-дион 112a**

Бесцветное масло, выход 88%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.81 (д,  $J = 6.5$  Hz, 6H), 0.92 (д,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.06 – 1.15 (м, 3H), 1.16 – 1.21 (м, 1H), 1.23 – 1.33 (м, 2H), 1.39 – 1.52 (м, 3H), 1.62 – 1.70 (м, 1H), 3.60 – 3.70 (м, 2H), 7.65 – 7.68 (м, 2H), 7.78 – 7.80 (м, 2H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [130].

### **2-(3,7-Диметилокт-6-ен-1-ил)изоиндолин-1,3-дион 112b**

Бесцветное масло, выход 92%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.95 (д,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.13 – 1.23 (м, 1H), 1.31 – 1.51 (м, 3H), 1.54 – 1.59 (м, 3H), 1.60 – 1.63 (м, 3H), 1.64 – 1.74 (м, 1H), 1.85 – 2.01 (м, 2H), 3.61 – 3.74 (м, 2H), 5.01 – 5.08 (м, 1H), 7.68 – 7.76 (м, 2H), 7.81 – 7.89 (м, 2H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [131].

### **(S)-2-((4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион 112c**

Бесцветное масло, выход 71%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.38 – 1.53 (м, 1H), 1.68 (с, 3H), 1.74 – 1.82 (м, 1H), 1.84 – 1.97 (м, 2H), 1.98 – 2.17 (м, 5H), 4.16 (с, 2H), 4.62 – 4.71 (м, 2H), 5.55 – 5.66 (м, 1H), 7.67 – 7.74 (м, 2H), 7.79 – 7.87 (м, 2H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [132].

#### **2-(((1R)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион 112d**

Белый порошок, выход 98%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.74 (с, 3H), 1.15 (д,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 1.21 (с, 3H), 2.00 – 2.07 (м, 1H), 2.08 – 2.15 (м, 1H), 2.17 – 2.26 (м, 2H), 2.28 – 2.39 (м, 1H), 4.08 – 4.24 (м, 2H), 5.39 – 5.44 (м, 1H), 7.66 – 7.74 (м, 2H), 7.79 – 7.88 (м, 2H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 168.1, 142.1, 133.8, 132.0, 123.1, 119.7, 43.8, 42.3, 40.6, 38.0, 31.3, 31.0, 26.0, 20.8.  $[\alpha]_D^{24.9} = -28.4$  (с 0.56 в  $\text{CHCl}_3$ ).

#### **2-(2-(((1R)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион 112e**

Бесцветное масло, выход 96%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.80 (с, 3H), 1.08 (д,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 1.26 (с, 3H), 2.01 – 2.07 (м, 1H), 2.10 – 2.20 (м, 3H), 2.20 – 2.32 (м, 1H), 2.31 – 2.41 (м, 2H), 3.59 – 3.80 (м, 2H), 5.26 – 5.36 (м, 1H), 7.69 – 7.75 (м, 2H), 7.82 – 7.90 (м, 2H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [77].

#### **Общая методика синтеза монотерпеновых аминов 113a-e**

Раствор, содержащий 3.6 ммоль соответствующего N-алкилфталимида, 0.8 мл (12.0 ммоль) в 10 мл метанола, кипятили 5 часов, после чего реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Растворитель отогнали на ротационном испарителе, к полученному остатку добавили гексан. Нерастворимую часть отфильтровали, фильтрат промывали последовательно водой и насыщенным раствором NaCl, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Полученный продукт вводили в следующее превращение без выделения.

#### **Синтез 3,7-диметилоктановой кислоты 114**

Смесь, содержащую 1.0 г (6.3 ммоль) 3,7-диметилоктанола, 3.0 г (19.0 ммоль)  $\text{KMnO}_4$ , 1.1 г (3.4 ммоль) тетрабутиламмоний бромид и 10 мл уксусной кислоты в 32 мл дихлорэтана и 25 мл воды, кипятили с обратным холодильником 5 часов, после чего охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь подкислили до pH~1 с помощью концентрированной соляной кислоты, избыток окислителя гасили  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  до полного обесцвечивания реакционной массы. Добавили воду, органический слой отделили, продукт экстрагировали из водной фазы хлористым метиленом. Объединенную

органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушитель отделяли, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Выход продукта составил 85%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.84 (д,  $J = 6.6$ , 6H), 0.94 (д,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.10 – 1.21 (м, 3H), 1.21 – 1.34 (м, 3H), 1.45 – 1.54 (м, 1H), 1.88 – 1.99 (м, 1H), 2.12 (дд,  $J = 15.0$ , 8.3 Hz, 1H), 2.33 (дд,  $J = 14.9$ , 5.9 Hz, 1H), 11.52 (с, 1H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [133].

### **Синтез (-)-перилловой кислоты 115**

Раствор, содержащий 4.1 г (36.4 ммоль) 80%-ного  $\text{NaClO}_2$  в 13 мл воды, медленно добавляли к смеси 1.5 г (10.0 ммоль) (S)-(-)-периллового альдегида, 5.3 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 5.3 мл 2-метил-бутена-2 в 10 мл *трет*-бутанола при перемешивании. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего органический слой отделили, продукт экстрагировали из водной фазы  $\text{Et}_2\text{O}$ . Объединенную органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушитель отделяли, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Продукт был выделен методом перекристаллизации из гексана в виде белого порошка с выходом 0.85 г (51%). Выход продукта составил 51%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.36 – 1.55 (м, 1H), 1.63 – 1.76 (м, 3H), 1.81 – 1.95 (м, 1H), 1.99 – 2.53 (м, 5H), 4.64 – 4.81 (м, 2H), 7.05 – 7.17 (м, 1H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [134]).

### **Синтез (-)-миртеновой кислоты 116**

К смеси, содержащей 7.7 г (51.3 ммоль) (-)-миртеналя, 1.8 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 5 мл 37%  $\text{H}_2\text{O}_2$  в 50 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и 20 мл воды, медленно добавляли раствор 80%-ного  $\text{NaClO}_2$  (8.0 г, 71.1 ммоль) в 70 мл воды при охлаждении. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре, после чего добавили 0.5 г  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Полученную смесь подкисляли 10%-ным водным раствором  $\text{HCl}$  до  $\text{pH} \sim 3$  и несколько раз экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$ . Объединенную органическую фазу промывали последовательно насыщенным раствором бисульфита натрия и водой, а затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушитель отделяли, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Продукт был выделен в виде желтого твердого вещества с выходом 7.95 г (90%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.77 (с, 3H), 1.09 (д,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 1.31 (с, 3H), 2.07 – 2.15 (м, 1H), 2.35 – 2.51 (м, 3H), 2.76 (td,  $J = 5.6$ , 1.6 Hz, 1H), 6.97 (tt,  $J = 3.2$ , 1.5 Hz, 1H), 11.49 (с, 1H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [82].

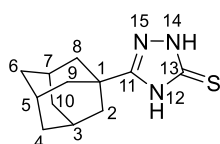
### Синтез гераневой кислоты 117

Раствор, содержащий 3.1 г (27.5 ммоль) 80%-ного  $\text{NaClO}_2$  4.34 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  в 29 мл воды, был добавлен к смеси 0.57 г (3.75 ммоль) цитраля, 8 мл 2-метилбут-2-ена в 24 мл ацетона при перемешивании по каплям в течение 1 часа при комнатной температуре, после чего реакционную смесь перемешивали еще 1 час. По окончании реакции продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали последовательно насыщенным раствором  $\text{NaHSO}_3$  и насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Полученный продукт вовлекали в следующую стадию без выделения.

### Синтез 2-(адамantan-1-карбонил)гидразин-1-карботиоамида 122

К охлажденной до  $0^\circ\text{C}$  суспензии тиосемикарбазида (10.1 г, 110.8 ммоль) в 200 мл ТГФ при перемешивании добавляли раствор хлорангидрида 1-адамantanкарбоновой кислоты (10.0 г, 50.4 ммоль) в 30 мл ТГФ. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем растворитель отогнали на ротационном испарителе. К реакционной смеси добавляли воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, тщательно промыли водой и высушили. Продукт был выделен в виде белого порошка с выходом 12.5 г (98%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.58 – 1.72 (м, 6H), 1.76 – 1.87 (м, 6H), 1.91 – 2.05 (м, 3H), 6.99 (с, 1H), 7.82 (с, 1H), 9.09 (с, 1H), 9.39 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 181.8, 176.3, 39.6, 38.0, 36.1, 27.5.

### Синтез 5-(1-адамантил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона 123



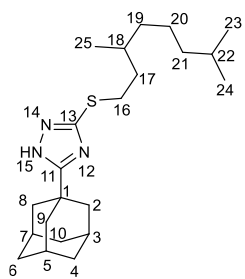
Смесь, содержащую 5.0 г (8.0 ммоль) 2-(адамantan-1-карбонил)гидразин-1-карботиоамида **122** и 1М раствор  $\text{NaOH}$  (25 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали концентрированной соляной кислотой до  $\text{pH} \sim 1$ . Выпавший осадок фильтровали, промывали водой и перекристаллизовывали из  $\text{MeOH}$ . Выход продукта, полученного в виде белого твердого порошка, равен 4.4 г (94%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.60 – 1.76 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.79 – 1.91 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.95 – 2.04 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 13.18 (с, 2H, H-12, H-14). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 166.05 (C-13), 159.17 (C-11), 39.28 (C-2, C-8, C-9), 35.74 (C-4, C-6, C-10), 33.09 (C-1), 27.24 (C-3, C-5, C-7). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [54].

### Общая методика получения производных 1,2,4-триазола 124а-г:

К суспензии соединения **114** (0.25 г, 1.06 ммоль) в 1 мл MeOH добавляли 0.304 мл 3.5М раствора MeONa в MeOH. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего добавляли соответствующее бромпроизводное. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов, затем растворитель отогнали на ротационном испарителе. Продукт экстрагировали Et<sub>2</sub>O; объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Через некоторое время осушитель отделяли, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Целевые соединения выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100).

#### 5-(1-Адамантил)-3-((3,7-диметилноктил)тио)-1H-1,2,4-триазол 124а

Бесцветное масло, выход 84%. Найдено, *m/z*: 375.2705 [M]<sup>+</sup>; Вычислено, *m/z*: 375.2703

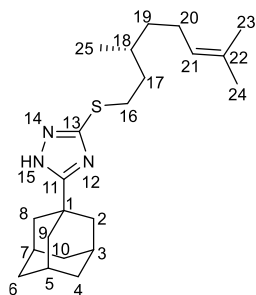


$C_{22}H_{37}N_3^{32}S_1^+$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.82 (д, *J*(23, 22) = *J*(24, 22) = 6.7 Гц, 6H, 3H-23, 3H-24), 0.84 (д, *J*(25, 18) = 6.5 Гц, 3H, H-25), 1.03-1.12 (м, 3H, H-19b, 2H-21), 1.15-1.29 (м, 3H, H-19a, 2H-20), 1.42-1.55 (м, 3H, H-17b, H-18, H-22), 1.62-1.69 (м, 1H, H-17a), 1.70-1.77 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.96 (д, <sup>3</sup>*J* = 3.0 Гц, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.02-2.06 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.02 (ддд, *J*(16b, 16a) =

12.5 Гц, *J*(16b, 17b) = 9.5 Гц, *J*(16b, 17a) = 6.3 Гц, 1H, H-16b), 3.10 (ддд, *J*(16a, 16b) = 12.5 Гц, *J*(16a, 17a) = 9.8 Гц, *J*(16a, 17b) = 5.4 Гц, 1H, H-16a). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 34.12 (с, C-1), 40.68 (т, C-2, C-8, C-9), 27.91 (д, C-3, C-5, C-7), 36.25 (C-4, C-6, C-10), 166.49 (C-11), 159.05 (C-13), 30.24 (C-16), 36.58 (C-17), 32.10 (C-18) 36.76 (C-19), 24.49 (C-20), 39.08 (C-21), 27.81 (C-22), 22.45, 22.55 (C-23, C-24), 19.17 (C-25).

#### 5-(1-Адамантил)-3-(((S)-3,7-диметилнокт-6-ен-1-ил)тио)-1H-1,2,4-триазол 124б

Бесцветное масло, выход 93%. Найдено, *m/z*: 373.2542 [M]<sup>+</sup>; Вычислено, *m/z*: 373.2546



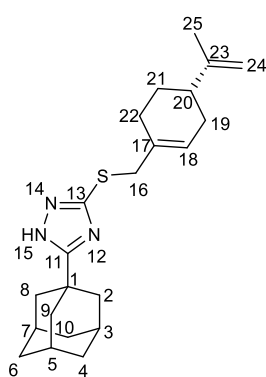
$C_{22}H_{35}N_3^{32}S_1^+$ . [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24.5</sup> = +7 (с 0.48 в MeOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.84 (д, *J*(25, 18) = 6.5 Гц, 3H, H-25), 1.07-1.14 (м, 1H, H-19b), 1.25-1.32 (м, 1H, H-19a), 1.42-1.55 (м, 2H, H-17b, H-18), 1.54 (ш.с, 3H, H-24), 1.62 (м, 3H, H-23), 1.61-1.68 (м, 1H, H-17a), 1.68-1.75 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.84-1.98 (м, 2H, H-20), 1.94 (д, <sup>3</sup>*J* = 3.0 Гц, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.00-2.04 (м, 3H, H-3,

H-5, H-7), 3.01 (ддд, *J*(16b, 16a) = 12.4 Гц, *J*(16b, 17) = 9.4 Гц, *J*(16b, 17a) = 6.2 Гц, 1H, H-16b), 3.08 (1H, ддд, *J*(16a, 16b) = 12.4 Гц, *J*(16a, 17a) = 9.8 Гц, *J*(16a, 17b) = 5.4 Гц, H-16a), 5.03 (т.м, *J*(21, 20) = 7.1 Гц, 1H, H-21). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 34.11 (с, C-1),

40.65 (C-2, C-8, C-9), 27.90 (C-3, C-5, C-7), 36.22 (C-4, C-6, C-10), 166.45 (C-11), 158.99 (C-13), 30.15 (C-16), 36.47 (C-17), 31.73 (C-18), 36.54 (C-19), 25.23 (C-20), 124.47 (C-21), 131.02 (C-22), 25.52 (C-23), 17.47 (C-24), 19.02 (C-25).

**5-(1-Адамантил)-3-((((S)-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)тио)-1H-1,2,4-триазол 124c**

Бесцветное масло, выход 61%. Найдено,  $m/z$ : 369.2235  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 369.2233

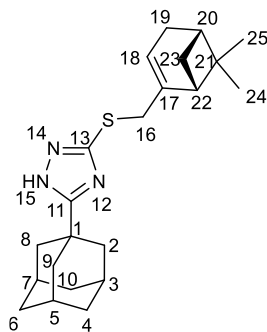


$C_{22}H_{31}N_3^{32}S_1^+$ .  $[\alpha]_D^{24} = -43$  (с 0.24 в MeOH). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.38-1.47 (м, 1H, H-21b), 1.68 (ш.с, 3H, H-25), 1.71-1.81 (м, 7H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, H-21a), 1.82-1.90 (м, 1H, H-19b), 1.99 (д,  $^3J = 3.0$  Гц, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.01-2.10 (м, 5H, H-3, H-5, H-7, H-19a, H-20), 2.13-2.18 (м, 2H, H-22), 3.65 (ш.д,  $J(16b, 16a) = 12.9$  Гц, 1H, H-16b), 3.69 (ш.д,  $J(16a, 16b) = 12.9$  Гц, 1H, H-16a), 4.64 (м, 1H, H-24b), 4.67 (м, 1H, H-24a), 5.61-5.65 (м, 1H, H-18). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 34.18 (C-1),

40.77 (C-2, C-8, C-9), 27.94 (C-3, C-5, C-7), 36.28 (C-4, C-6, C-10), 166.96 (C-11), 158.19 (C-13), 39.90 (C-16), 133.01 (C-17), 125.29 (C-18), 30.63 (C-19), 40.56 (C-20), 27.38, 27.43 (C-21, C-22), 149.50 (C-23), 108.56 (C-24), 20.64 (C-25).

**5-(1-Адамантил)-3-((((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)тио)-1H-1,2,4-триазол 124d**

Белый порошок, т. пл. 121.1-121.5°C, выход 92%. Найдено,  $m/z$ : 369.2233  $[M]^+$ ; Вычислено,

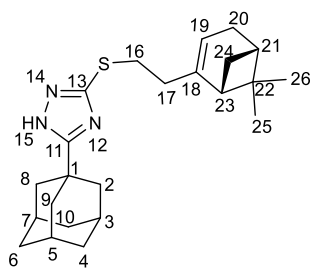


$m/z$ : 369.2234  $C_{22}H_{31}N_3^{32}S_1^+$ .  $[\alpha]_D^{24.5} = -14$  (с 0.53 в MeOH). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.72 (с, 3H, H-25), 1.07 (д,  $J(23b, 23a) = 8.7$  Гц, 1H, H-23b), 1.23 (с, 3H, H-24), 1.70-1.78 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.97 (д,  $^3J = 3.0$  Гц, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.00-2.09 (м, 4H, H-3, H-5, H-7, H-20), 2.14 (д.м,  $J(19b, 19a) = 17.8$  Гц, 1H, H-19b), 2.17-2.23 (м, 2H, H-19a, H-22), 2.34 (1H, ддд,  $J(23a, 23b) = 8.7$  Гц,  $J(23a, 20) = J(23a, 22) = 5.6$  Гц, H-23a), 3.66-3.72 (м, 2H, H-

16), 5.45-5.48 (м, 1H, H-18). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 34.17 (C-1), 40.73 (C-2, C-8, C-9), 21.93 (C-3, C-5, C-7), 36.29 (C-4, C-6, C-10), 166.83 (C-11), 158.17 (C-13), 38.88 (C-16), 142.70 (C-17), 121.11 (C-18), 31.20 (C-19), 40.31 (C-20), 37.97 (C-21), 44.97 (C-22), 31.56 (C-23), 25.96 (C-24), 20.95 (C-25).

**5-(1-Адамантил)-3-(((2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)тио)-1H-1,2,4-триазол 124e**

Бесцветное масло, выход 88%. Найдено,  $m/z$ : 383.2388  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 383.2390

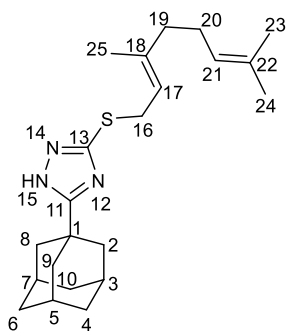


$C_{23}H_{33}N_3^{32}S_1^+$ .  $[\alpha]_D^{24.5} = -21$  (с 0.51 в MeOH). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.78 (с, 3H, H-26), 1.10 (д,  $J(24b, 24a) = 8.6$  Гц, 1H, H-24b), 1.22 (с, 3H, H-25), 1.69-1.76 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.95 (д,  $^3J = 3.0$  Гц, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.99-2.05 (м, 5H, H-3, H-5, H-7, H-21, H-23), 2.14 (д.м,  $J(20b, 20a) = 17.6$  Гц, 1H, H-20b), 2.20 (д.м,  $J(20a, 20b) = 17.6$  Гц, 1H, H-20a), 2.25-

2.32 (м, 3H, 2H-17, H-24a), 3.02-3.11 (м, 2H, H-16), 5.19-5.22 (м, 1H, H-19). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 34.12 (C-1), 40.67 (C-2, C-8, C-9), 27.90 (C-3, C-5, C-7), 36.24 (C-4, C-6, C-10), 166.45 (C-11), 159.01 (C-13), 30.25 (C-16), 36.89 (C-17), 146.03 (C-18), 117.65 (C-19), 31.11 (C-20), 40.58 (C-21), 37.83 (C-22), 45.39 (C-23), 31.47 (C-24), 26.12 (C-25), 21.03 (C-26).

### 5-(1-Адамантил)-3-(((E)-3,7-диметиллокта-2,6-диен-1-ил)тио)-1H-1,2,4-триазол 124f

Белый порошок, т. пл. 106.6-109.8°C, выход 64%. Найдено,  $m/z$ : 371.2389  $[M]^+$ ; Вычислено,

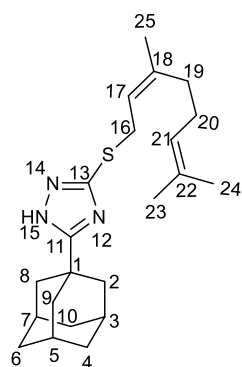


$m/z$ : 371.2390  $C_{22}H_{33}N_3^{32}S_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.56 (ш.с, 3H, H-24), 1.62 (м, 3H, H-25), 1.64 (м, 3H, H-23), 1.71-1.79 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.93-2.05 (м, 4H, 2H-19, 2H-20), 1.99 (д,  $^3J=3.0$  Гц, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.04-2.08 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.72 (д,  $J(16, 17)=7.8$  Гц, 2H, H-16), 5.02 (т.м,  $J(20, 21)=6.9$  Гц, 1H, H-21), 5.33 (т.м,  $J(17, 16)=7.8$  Гц, 1H, H-17).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 34.18 (C-1), 40.78 (C-2, C-8, C-9), 27.95 (C-3, C-5, C-7), 36.30 (C-4, C-6, C-10), 167.05 (C-11), 158.32 (C-13), 30.69 (C-16), 118.91 (C-17), 140.41 (C-18), 39.43 (C-19), 26.27 (C-20), 123.74 (C-21), 131.64 (C-22), 25.55 (C-23), 17.59 (C-24), 15.98 (C-25).

### 5-(1-Адамантил)-3-(((Z)-3,7-диметиллокта-2,6-диен-1-ил)тио)-1H-1,2,4-триазол 124g

Белый порошок, т. пл. 110.9-113.5°C, выход 48%. Найдено,  $m/z$ : 371.2393  $[M]^+$ ; Вычислено,

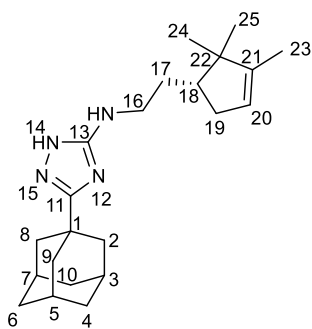


$m/z$ : 371.2390  $C_{22}H_{33}N_3^{32}S_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.56 (м, 3H, H-24), 1.64 (ш.с, 3H, H-23), 1.67 (м, 3H, H-25), 1.70-1.77 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.96 (д,  $^3J = 3.0$  Гц, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.98-2.06 (м, 7H, H-3, H-5, H-7, 2H-19, 2H-20), 3.70 (д.м,  $J(16, 17) = 8.0$  Гц, 2H, H-16), 5.06 (т.м,  $J(21, 20) = 6.7$  Гц, 1H, H-21), 5.32 (т.м,  $J(17, 16) = 8.0$  Гц, 1H, H-17). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 34.14 (C-1), 40.71 (C-2, C-8, C-9), 27.93 (C-3, C-5, C-7), 36.26 (C-4, C-6, C-10), 166.70 (C-11), 158.63 (C-13), 30.40 (C-

16), 119.60 (C-17), 140.32 (C-18), 31.71 (C-19), 26.48 (C-20), 123.72 (C-21), 131.79 (C-22), 25.53 (C-23), 17.54 (C-24), 23.27 (C-25).

### 3-(1-Адамантил)-5-((2-((R)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)этил)тио)-1H-1,2,4-триазол 124h

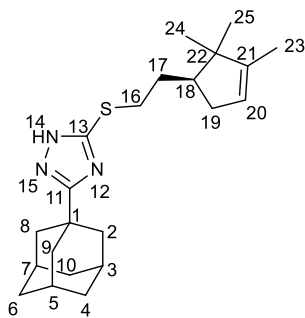
Белый порошок, т. пл. 113.5°C, выход 96%. Найдено,  $m/z$ : 371.2389 [M]<sup>+</sup>; Вычислено,  $m/z$ :



371.2390 C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub><sup>32</sup>S<sub>1</sub><sup>+</sup>.  $[\alpha]_D^{25} = +15$  (с 0.43 в MeOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.72 (с, 3H, H-24), 0.93 (с, 3H, H-25), 1.55-1.58 (м, 3H, H-23), 1.59-1.67 (м, 1H, H-17b), 1.70-1.78 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.78-1.88 (м, 3H, H-17a, H-18, H-19b), 1.98 (д, <sup>3</sup>J = 2.9 Гц, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.03-2.08 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.25-2.34 (м, 1H, H-19a), 3.01 (ддд, J = 12.6, 9.8, 6.4 Гц, 1H, H-16b), 3.16 (ддд, J = 12.6, 10.0, 4.9 Гц, 1H,

H-16a), 5.17-5.20 (м, 1H, H-20). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 34.15 (C-1), 40.73 (C-2, C-8, C-9), 27.93 (C-3, C-5, C-7), 36.27 (C-4, C-6, C-10), 166.58 (C-11), 159.17 (C-13), 31.66 (C-16), 30.26 (C-17), 49.50 (C-18), 35.10 (C-19), 121.34 (C-20), 148.43 (C-21), 46.79 (C-22), 12.45 (C-23), 19.62 (C-24), 25.62 (C-25).

### 3-(1-Адамантил)-5-((2-((S)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)этил)тио)-1H-1,2,4-триазол 124i



Белый порошок, т. пл. 111.8-112.4°C, выход 82%. Спектральные характеристики соединения **124i** аналогичны **124h**.  $[\alpha]_D^{25} = -17$  (с 0.42 в MeOH).

### Общая методика получения соединений 126a-b, 127a, 128a-b и 129

Смесь, содержащую 0.96 ммоль карбоновой кислоты, 0.25 г (1.1 ммоль) 5-(1-адамантил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона **123**, 1.16 мл ТЗР (50%-ный раствор в EtOAc, 1.9 ммоль), 264 мкл пиридина и 528 мкл EtOAc перемешивали при 75°C в течение 20 часов. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры, добавили насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> при перемешивании до прекращения выделения углекислого газа, продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным раствором

хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушитель отделяли, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Продукты были выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100).

**1-(3-(1-Адамантил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3,7-диметилоктан-1-он 126a**

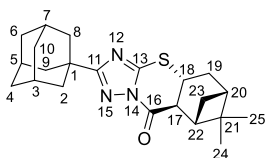
Бесцветное масло, выход 60%. Найдено, *m/z*: 389.2502 [M]<sup>+</sup>; Вычислено, *m/z*: 389.2495 C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>1</sub>N<sub>3</sub><sup>32</sup>S<sub>1</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.84 (д, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.99 (д, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.09 – 1.19 (м, 2H), 1.19 – 1.42 (м, 4H), 1.42 – 1.59 (м, 1H), 1.67 – 1.82 (м, 6H), 1.91 – 2.02 (м, 6H), 2.03 – 2.21 (м, 4H), 2.77 (дд, *J* = 16.5, 7.9 Hz, 1H), 3.03 (дд, *J* = 16.4, 5.6 Hz, 1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 171.12, 168.46, 158.56, 43.46, 40.55, 40.14, 39.19, 37.21, 36.31, 29.75, 28.16, 27.85, 24.95, 22.90, 22.80, 20.07.

**1-(3-(1-Адамантил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3,7-диметилокт-6-ен-1-он 126b**

Бесцветное масло, выход 51%. Найдено, *m/z*: 386.2257 [M-1]<sup>+</sup>; Вычислено, *m/z*: 386.2261 C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>1</sub>N<sub>3</sub><sup>32</sup>S<sub>1</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 1.00 (д, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.28 (дтд, *J* = 14.0, 8.4, 6.5 Hz, 1H), 1.44 (ddt, *J* = 12.9, 8.9, 6.3 Hz, 1H), 1.57 – 1.59 (м, 3H), 1.63 – 1.68 (м, 3H), 1.71 – 1.82 (м, 6H), 1.91 – 2.05 (м, 8H), 2.05 – 2.20 (м, 4H), 2.80 (дд, *J* = 16.6, 8.0 Hz, 1H), 3.04 (дд, *J* = 16.6, 5.5 Hz, 1H), 5.04 – 5.11 (м, 1H), 12.01 (с, 1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 170.66, 168.14, 158.24, 131.45, 124.08, 43.02, 39.74, 36.64, 35.94, 33.81, 29.01, 27.48, 25.59, 25.30, 19.56, 17.57.

**(4a*R*,6*R*,8*S*,8a*S*)-2-(1-Адамантил)-7,7-диметил-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-9*H*-6,8-метанобензо[*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-9-он 127a**

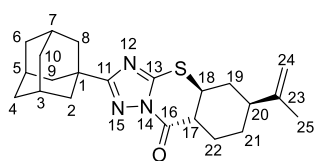
Бесцветное масло, выход 51%. Найдено, *m/z*: 383.2023 [M]<sup>+</sup>; Вычислено, *m/z*: 383.2026



C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>1</sub>N<sub>3</sub><sup>32</sup>S<sub>1</sub><sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>25.0</sup> = +76.8 (с 0.44 в CDCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.94 (с, 3H, H-24), 1.33 (с, 3H, H-25), 1.57 (д, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-23a), 1.68 – 1.78 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.97 – 2.01 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.03 (м, 4H, H3, H5, H-7, H-19endo), 2.06 – 2.12 (м, 1H, H-20), 2.24 (ддд, *J* = 13.7, 8.7, 5.3 Hz, 1H, H-19exo), 2.32 (дт, *J* = 11.4, 5.7 Hz, 1H, H-23b), 2.73 (т, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-22), 3.27 (д, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-17), 4.00 (ддд, *J* = 12.0, 10.3, 8.6 Hz, 1H, H-18). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 173.09 (C-11), 166.30 (C-16), 156.41 (C-13), 48.73 (C-17), 40.40 (C-2, C-8, C-9), 40.30 (C-21), 39.61 (C-22), 36.36 (C-4, C-6, C-10), 36.00 (C-18), 34.88 (C-1), 27.91 (C-3, C-5, C-7), 27.43 (C-19), 25.79 (C-25), 23.08 (C-23), 20.16 (C-24).

**(4a*S*,6*S*,8a*R*)-2-(1-Адамантил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-4a,5,6,7,8a-гексагидро-9*H*-бензо[*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-9-он 128a**

Бесцветное масло, выход 32%. Найдено,  $m/z$ : 383.2028  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 383.2026

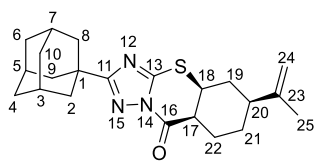


$C_{22}H_{29}O_1N_3^{32}S_1^+$ .  $[\alpha]_D^{24.5} = -45.5$  (с 1.12 в  $CDCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$

(400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.28 – 1.43 (м, 1H, H-21b), 1.45 – 1.56 (м, 1H, H-22b), 1.56 – 1.65 (м, 1H, H-19b), 1.67 – 1.78 (м, 9H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, 3H-25), 1.96 – 2.01 (м, 7H, 2H-2, 2H-8, 2H-9, H-21a), 2.01 – 2.07 (м, 4H, H-3, H-5, H-7, H-20), 2.13 (дтд,  $J = 12.6, 3.6, 2.1$  Hz, 1H, H-19a), 2.57 – 2.80 (м, 2H, H-17, H-22a), 3.57 (td,  $J = 12.2, 3.8$  Hz, 1H, H-18), 4.68 – 4.80 (м, 2H, 2H-24). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 173.36 (C-11), 165.09 (C-16), 155.35 (C-13), 147.20 (C-23), 109.96 (C-24), 47.56 (C-17), 43.66 (C-20), 43.14 (C-18), 40.34 (C-2, C-8, C-9), 36.36 (C-4, C-6, C-10), 36.14 (C-19), 34.87 (C-1), 29.74 (C-21), 27.90 (H-3, H-5, H-7), 26.28 (C-22), 20.65 (C-25).

**(4a*S*,6*S*,8a*S*)-2-(1-Адамантил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-4a,5,6,7,8a-гексагидро-9*H*-бензо[*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-9-он 128b**

Белый порошок, т. пл. 198.5-199.5°C, выход 25%. 198.5-199.5 Найдено,  $m/z$ : 383.2025  $[M]^+$ ;



Вычислено,  $m/z$ : 383.2026  $C_{22}H_{29}O_1N_3^{32}S_1^+$ .  $[\alpha]_D^{24.5} = -86.8$  (с 0.94 в

$CDCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.28 – 1.42 (м, 1H, H-21a), 1.53 – 1.62 (м, 1H, H-19a), 1.63 (с, 3H, H-25), 1.64 – 1.79 (м, 8H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, H-21b, H-22b), 1.99 – 2.02 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.02 – 2.05 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.05 – 2.16 (м, 2H, H-19b, H-20), 2.73 – 2.85 (м, 1H, H-22a), 3.28 – 3.33 (м, 1H, H-17), 3.40 – 3.51 (м, 1H, H-18), 4.57 – 4.71 (м, 2H, 2H-24). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 173.69 (C-11), 164.42 (C-16), 155.03 (C-13), 147.33 (C-23), 109.81 (C-24), 45.50 (C-20), 44.32 (C-17), 42.29 (C-18), 40.29 (C-2, C-8, C-9), 36.70 (C-19), 36.36 (C-4, C-6, C-10), 34.89 (C-1), 27.90 (C-3, C-5, C-7), 26.83 (C-22), 26.19 (C-21), 20.69 (C-25).

**2-(1-Адамантил)-5-метил-5-(4-метилпент-3-ен-1-ил)-5,6-дигидро-7*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-он 129**

Бесцветное масло, выход 75%. Найдено,  $m/z$ : 385.2179  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 385.2182

$C_{22}H_{31}O_1N_3^{32}S_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.52 (с, 3H), 1.55 (с, 3H), 1.64 (с, 3H), 1.71 – 1.75 (м, 7H), 1.75 – 1.82 (м, 1H), 2.01 (д,  $J = 2.9$  Hz, 6H), 2.02 – 2.06 (м, 3H), 2.10 (q,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.03 (д,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.11 (д,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.96 – 5.06

(м, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 173.76, 162.71, 156.03, 133.38, 121.79, 49.48, 47.53, 40.92, 40.32, 36.36, 34.91, 27.90, 26.19, 25.51, 23.08, 17.57.

**Синтез**            **(3-(1-Адамантил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)((1R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метанона 126c**

К раствору (-)-миртеновой кислоты (0.16 г, 0.96 ммоль) в 3 мл безводного толуола добавили 0.124 мл (1.44 ммоль) оксалилхлорида и каплю безводного ДМФА. Полученный раствор перемешивали 3 часа при комнатной температуре, после чего растворитель отогнали под пониженным давлением. Полученную массу добавляли к суспензии, содержащей 0.23 г (0.99 ммоль) 5-(1-адамантил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона **123** и 0.135 мл (0.97 ммоль) триэтиламина в 3 мл хлороформа при охлаждении. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 часов, после чего растворитель отгоняли на ротационном испарителе. К остатку добавляли этилацетат и воду, органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100). Бесцветное масло, выход 67%. Найдено,  $m/z$ : 383.2029  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 383.2026  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_1\text{N}_3^{32}\text{S}_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.77 (с, 3H), 1.11 (д,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 1.31 (с, 3H), 1.69 – 1.83 (м, 6H), 1.99 – 2.10 (м, 9H), 2.16 (д,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 2.39 – 2.60 (м, 3H), 2.78 – 2.87 (м, 1H), 6.95 – 7.03 (м, 1H), 11.42 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 181.28, 167.23, 159.61, 141.26, 136.27, 44.11, 41.56, 40.27, 38.87, 37.34, 36.31, 32.33, 31.95, 28.37, 24.31, 20.87.

**Синтез**            **1-(3-(1-адамантил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3,7-диметилокта-2,6-диен-1-она 126d**

К раствору 0.17 г (1.02 ммоль) (*E,Z*)-гераневой кислоты и 0.098 мл пиридина в 6 мл толуола, охлажденному ледяной баней, добавили раствор оксалилхлорида (0.104 мл, 1.21 ммоль в 1 мл толуола) и каплю ДМФА. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, после чего избыток оксалилхлорида отогнали под пониженным давлением и полученную смесь добавили к раствору сухого ТГФ, содержащему 0.24 г (1.02 ммоль) 5-(1-адамантил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона **123** и 0.082 мл пиридина и охлажденному ледяной баней. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении в течение 6 часов, после чего растворитель отгоняли на ротационном испарителе. К остатку добавляли этилацетат и воду, органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт реакции выделяли методом

колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100).

Бесцветное масло, выход 67%. Найдено,  $m/z$ : 385.2187  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 385.2182  $C_{22}H_{31}O_1N_3^{32}S_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.59 (два синглета, 3H), 1.66 (два синглета, 3H), 1.73 – 1.79 (м, 7H), 2.00 – 2.04 (м, 6H), 2.06 (м, 3H), 2.13 – 2.21 (м, 6H), 4.96 – 5.14 (м, 1H), 5.95 – 6.05 (м, 1H), 11.45 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (151 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (смесь диастереомеров): 184.70, 184.02, 167.01, 166.99, 165.84, 164.53, 161.06, 160.31, 132.71, 132.25, 122.99, 122.38, 122.24, 120.84, 114.57, 40.70, 40.61, 40.27, 40.04, 39.63, 36.15, 35.97, 34.22, 33.63, 27.87, 27.83, 27.65, 25.71, 25.44, 25.41, 20.00, 17.50.

### **Общая методика синтеза соединений 130а-е**

К раствору 0.055 г (0.36 ммоль) монотерпенового амина в 0.5 мл этанола добавили 114 мкл формалина и раствор 5-(1-адамантил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона **123** (0.078 г, 0.33 ммоль) в 1 мл ТГФ. К полученной смеси было добавлено 13.5 мкл уксусной кислоты. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре 12 часов, после чего растворители отгоняли на ротационном испарителе. К остатку добавляли этилацетат и полученный раствор промывали последовательно водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над  $Na_2SO_4$ . Осушитель отделяли, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100).

### **2-(1-Адамантил)-6-(3,7-диметиллоктил)-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3,5]гиадиазин 130а**

Бесцветное масло, выход 87%. Найдено,  $m/z$ : 416.2976  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 416.2968  $C_{24}H_{40}N_4^{32}S_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.80 (д,  $J = 6.7$  Hz, 6H), 0.83 (д,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.02 – 1.11 (м, 3H), 1.12 – 1.25 (м, 3H), 1.26 – 1.36 (м, 1H), 1.38 – 1.58 (м, 3H), 1.68 – 1.73 (м, 6H), 1.92 – 1.97 (м, 6H), 1.97 – 2.04 (м, 3H), 2.66 – 2.83 (м, 2H), 4.60 (с, 2H), 5.00 (д,  $J = 1.9$  Hz, 2H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.84, 146.11, 67.51, 55.07, 48.09, 41.08, 38.97, 36.91, 36.46, 34.39, 34.22, 30.35, 28.11, 27.71, 24.43, 22.50, 22.39, 19.38.

### **2-(1-Адамантил)-6-(3,7-диметиллокт-6-ен-1-ил)-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3,5]гиадиазин 130b**

Бесцветное масло, выход 95%. Найдено,  $m/z$ : 413.2737  $[M-1]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 413.2733  $C_{24}H_{37}N_4^{32}S_1^+$ .  $[\alpha]_D^{24.9} = +4.5$  (с 2.25 в  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J,

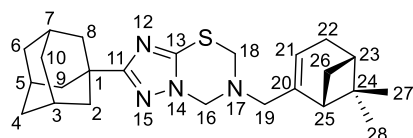
Гц): 0.91 (д,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.14 – 1.25 (м, 1H), 1.29 – 1.44 (м, 2H), 1.47 – 1.56 (м, 1H), 1.60 (с, 3H), 1.69 (с, 3H), 1.74 – 1.82 (м, 6H), 1.90 – 2.00 (м, 2H), 2.00 – 2.03 (м, 6H), 2.04 – 2.11 (м, 4H), 2.71 – 2.92 (м, 2H), 4.67 (с, 2H), 5.02 – 5.12 (м, 3H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 170.01, 146.20, 131.33, 124.37, 67.64, 55.17, 48.20, 41.22, 36.84, 36.59, 34.53, 34.26, 30.08, 28.25, 25.62, 25.27, 19.39, 17.57.

**2-(1-Адамантил)-6-(((S)-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3,5]тиадиазин 130с**

Белый порошок, т. пл. 131.0-131.8°C, выход 94%. Найдено,  $m/z$ : 410.2493  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 410.2499  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4^{32}\text{S}_1^+$ .  $[\alpha]_D^{24.9} = -19.0$  (с 0.57 в  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.46 (дтд,  $J = 12.6, 10.7, 5.8$  Hz, 1H), 1.72 (с, 3H), 1.73 – 1.76 (м, 6H), 1.80 – 1.88 (м, 1H), 1.96 (с, 3H), 1.96 – 2.01 (м, 6H), 2.01 – 2.06 (м, 3H), 2.07 – 2.19 (м, 2H), 3.21 – 3.33 (м, 2H), 4.53 – 4.66 (м, 2H), 4.70 (д,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 5.03 (с, 2H), 5.66 – 5.73 (м, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.95, 149.32, 146.18, 132.19, 127.27, 108.68, 66.95, 57.06, 54.42, 41.18, 40.77, 36.55, 34.48, 30.45, 28.20, 27.33, 26.92, 20.65.

**2-(1-Адамантил)-6-(((1R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3,5]тиадиазин 130d**

Белый порошок, т. пл. 134.2°C, выход 91%. Найдено,  $m/z$ : 409.2426  $[\text{M}-1]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 409.2420  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4^{32}\text{S}_1^+$ .  $[\alpha]_D^{24.9} = +4.5$  (с 0.89 в  $\text{CHCl}_3$ ).



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.81 (с, 3H, 3H-28), 1.11 (д,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H-26a), 1.28 (с, 3H, 3H-27), 1.72 – 1.77 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.97 – 2.01 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.00 – 2.06 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.08 – 2.14 (м, 1H, H-23), 2.17 – 2.33 (м, 3H, 2H-22, H-25), 2.41 (дт,  $J = 8.7, 5.6$  Hz, 1H, H-26b), 3.18 (д,  $J = 13.2, 1.7$  Hz, 1H, H-19a), 3.34 (д,  $J = 13.2$ , 1H, H-19b), 4.58 (д,  $J = 12.1$  Hz, 1H, H-18a), 4.62 (д,  $J = 12.1$  Hz, 1H, H-18b), 4.99 (д,  $J = 13.0$  Hz, 1H, H-16a), 5.06 (д,  $J = 13.0$  Hz, 1H, H-16b), 5.47 – 5.54 (м, 1H, H-21). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.91 (C-11), 146.12 (C-13), 142.95 (C-20), 122.83 (C-21), 67.07 (C-16), 56.22 (C-19), 54.79 (C-18), 44.00 (C-25), 41.17 (C-2, C-8, C-9), 40.53 (C-23), 37.92 (C-24), 36.54 (C-4, C-6, C-10), 34.46 (C-1), 31.60 (C-26), 31.19 (C-22), 28.19 (C-3, C-5, C-7), 25.96 (C-27), 20.97 (C-28).

**2-(1-Адамантил)-6-(2-(((1R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3,5]тиадиазин 130е**

Бесцветное масло, выход 62%. Найдено,  $m/z$ : 424.2653  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 424.2655  $C_{25}H_{36}N_4^{32}S_1^+.[\alpha]_D^{25.0} = -13.3$  (с 0.77 в  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.79 (с, 3H), 1.10 (д,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 1.24 (с, 3H), 1.69 – 1.79 (м, 6H), 1.91 – 1.96 (м, 1H), 1.96 – 2.01 (м, 6H), 2.01 – 2.10 (м, 4H), 2.10 – 2.28 (м, 4H), 2.34 (дт,  $J = 8.5, 5.6$  Hz, 1H), 2.77 – 2.84 (м, 2H), 4.63 (с, 2H), 5.03 (с, 2H), 5.22 – 5.27 (м, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.73, 146.00, 144.55, 117.93, 67.28, 54.85, 47.94, 45.15, 40.93, 39.97, 36.31, 35.86, 34.46, 31.30, 30.90, 27.97, 27.43, 25.90, 20.79.

### **Синтез 2-((3-(1-адамантил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)уксусной кислоты 134**

К суспензии, содержащей 5-(1-адамантил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион **123** (0.2 г, 0.85 ммоль) в 3 мл этанола, было добавлено 0.085 г (2.13 ммоль) NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре до полного растворения исходного соединения, после чего добавили 0.081 г (0.86 ммоль) хлоруксусной кислоты. Полученную смесь перемешивали 12 часов при комнатной температуре, затем растворитель отогнали на ротационном испарителе. К остатку добавили концентрированную соляную кислоту, выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и высушили.

Белый порошок, т. пл. 220.2-221.7°C, выход 92%. Найдено,  $m/z$ : 293.1193  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 293.1186  $C_{14}H_{19}O_2N_3^{32}S_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.66 – 1.80 (м, 6H), 1.91 (м, 6H), 1.97 – 2.05 (м, 3H), 3.91 (с, 2H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (75 МГц,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.71, 164.32, 154.96, 39.96, 35.75, 33.80, 33.79, 27.36.

### **Общая методика синтеза соединений 136а-е**

К раствору, содержащему 0.1 г (0.34 ммоль) 2-((3-(1-адамантил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)уксусной кислоты **134**, 0.34 ммоль монотерпенового амина и 0.054 г (0.44 ммоль) *N,N*-диметиламинопиридина в 1 мл хлористого метилена, добавили 0.085 г (0.44 ммоль) EDC. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре ночь, после чего добавляли 1 мл 10%-ного водного раствора лимонной кислоты и интенсивно встряхивали несколько раз. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$  и  $NaCl$ , сушили над  $Na_2SO_4$ . Осушитель отделяли, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100).

### **2-((3-(1-Адамантил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-N-(3,7-диметиллоктил)ацетамид 136а**

Бесцветное масло, выход 70%. Найдено,  $m/z$ : 432.2917  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 432.2919  $C_{24}H_{40}O_1N_4^{32}S_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.79 (м, 9H), 0.97 – 1.10 (м, 3H), 1.10 – 1.30 (м, 4H), 1.31 – 1.38 (м, 1H), 1.39 – 1.54 (м, 2H), 1.65 – 1.80 (м, 6H), 1.96 – 2.01 (м, 6H), 2.01 – 2.07 (м, 3H), 3.13 – 3.34 (м, 2H), 3.65 (с, 2H), 7.97 (т,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 13.10 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.76, 166.51, 157.45, 40.79, 39.02, 37.99, 36.93, 36.23, 36.16, 35.30, 34.12, 30.45, 27.81, 27.71, 24.38, 22.48, 22.39, 19.22.

**2-((3-(1-Адамантил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-N-(3,7-диметилокт-6-ен-1-ил)ацетамид 136b**

Белый порошок, т. пл. 108.3-110.2°C, выход 75%. Найдено,  $m/z$ : 430.2755  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 430.2761  $C_{24}H_{38}O_1N_4^{32}S_1^+$ .  $[\alpha]_D^{25} = +0.9$  (с 0.66 в  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.81 (д,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.03 – 1.13 (м, 1H), 1.19 – 1.31 (м, 2H), 1.34 – 1.43 (м, 1H), 1.43 – 1.50 (м, 1H), 1.52 (с, 3H), 1.61 (с, 3H), 1.67 – 1.79 (м, 6H), 1.79 – 1.94 (м, 2H), 1.95 – 2.01 (м, 6H), 2.01 – 2.07 (м, 3H), 3.13 – 3.31 (м, 2H), 3.65 (с, 2H), 4.99 (ddt,  $J = 7.1, 5.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.94 (т,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 12.97 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.67, 166.51, 157.34, 131.08, 124.33, 40.79, 37.93, 36.74, 36.17, 35.32, 34.14, 30.10, 27.83, 25.48, 25.14, 19.12, 17.43.

**2-((3-(1-Адамантил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-N-(((S)-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)ацетамид 136c**

Белый порошок, т. пл. 147.2-149.3°C, выход 80%. Найдено,  $m/z$ : 426.2444  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 426.2448  $C_{24}H_{34}O_1N_4^{32}S_1^+$ .  $[\alpha]_D^{24.9} = -27.6$  (с 0.61 в  $CDCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.29 – 1.41 (м, 1H), 1.66 (с, 3H), 1.69 – 1.80 (м, 8H), 1.80 – 1.87 (м, 1H), 1.88 – 1.94 (м, 2H), 1.95 – 1.99 (м, 6H), 1.99 – 2.03 (м, 1H), 2.03 – 2.08 (м, 3H), 3.71 (с, 2H), 3.73 – 3.77 (м, 2H), 4.60 – 4.70 (м, 2H), 5.45 – 5.51 (м, 1H), 7.92 (с, 1H), 12.66 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.67, 166.58, 157.76, 149.48, 133.69, 122.64, 108.55, 45.28, 40.83, 40.78, 36.19, 35.18, 34.16, 30.36, 27.86, 27.28, 26.70, 20.58.

**2-((3-(1-Адамантил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-N-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)ацетамид 136d**

Бесцветное масло, выход 64%. Найдено,  $m/z$ : 426.2451  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 426.2448  $C_{24}H_{34}O_1N_4^{32}S_1^+$ .  $[\alpha]_D^{24.0} = -14.9$  (с 1.46 в  $CDCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.71 (с, 3H), 1.02 (д,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 1.18 (с, 3H), 1.69 – 1.81 (м, 6H), 1.93 – 2.03 (м, 8H), 2.04 – 2.09 (м, 3H), 2.09 – 2.22 (м, 2H), 2.27 (дт,  $J = 8.6, 5.6$  Hz, 1H), 3.65 – 3.85 (м, 4H), 5.23 – 5.30 (м, 1H), 7.86 (т,  $J = 6.0$  Hz, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.:

169.37, 166.30, 157.53, 143.99, 117.71, 43.92, 43.59, 40.55, 40.33, 37.59, 35.97, 34.88, 33.93, 31.01, 30.74, 27.63, 25.71, 20.52.

**2-((3-(1-Адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-*N*-(2-((1*R*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)ацетамид 136е**

Бесцветное масло, выход 77%. Найдено,  $m/z$ : 439.2527  $[M-1]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 439.2526  $C_{25}H_{35}O_1N_4^{32}S_1^+$ .  $[\alpha]_D^{24.0} = -14.3$  (с 0.98 в  $CDCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.72 (с, 3H), 0.99 (д,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 1.18 (с, 3H), 1.69 – 1.80 (м, 6H), 1.91 – 1.95 (м, 1H), 1.97 – 2.00 (м, 6H), 2.02 – 2.17 (м, 8H), 2.26 (дт,  $J = 8.4, 5.6$  Hz, 1H), 3.18 – 3.28 (м, 2H), 3.69 (с, 2H), 5.08 – 5.12 (м, 1H), 7.65 (т,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 12.84 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.19, 166.27, 157.24, 144.42, 118.15, 45.04, 40.56, 40.23, 37.50, 37.35, 35.98, 34.96, 33.93, 31.21, 30.90, 27.63, 25.83, 20.72.

**Общая методика синтеза соединений 137а-е**

Смесь, содержащую 0.18 ммоль соответствующего амида **127а-е**, 0.015 г (0.5 ммоль) параформа и 0.006 г (0.022 ммоль) (+)-камфорсульфоновой кислоты в 1 мл ацетонитрила нагрели до 120°C в условиях микроволнового излучения и выдерживали при данной температуре в течение 10 минут. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100).

**2-(1-Адамантил)-6-(3,7-диметилоктил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7(8*H*)-он 137а**

Белый порошок, т. пл. 76.6°C, выход 91%. Найдено,  $m/z$ : 444.2916  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 444.2917  $C_{25}H_{40}O_1N_4^{32}S_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.75 – 0.85 (м, 9H), 0.92 – 1.31 (м, 8H), 1.37 – 1.54 (м, 2H), 1.64 – 1.77 (м, 6H), 1.88 – 1.95 (м, 6H), 1.97 – 2.05 (м, 3H), 3.46 – 3.60 (м, 2H), 3.88 (с, 2H), 5.55 (с, 2H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 170.54, 168.12, 147.76, 61.57, 46.09, 41.03, 38.97, 36.91, 36.43, 34.95, 34.45, 30.87, 30.12, 28.08, 27.69, 24.30, 22.49, 22.41, 19.14.

**2-(1-Адамантил)-6-(3,7-диметилотг-6-ен-1-ил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7(8*H*)-он 137б**

Бесцветное масло, выход 57%. Найдено,  $m/z$ : 442.2768  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 442.2761  $C_{25}H_{38}O_1N_4^{32}S_1^+$ .  $[\alpha]_D^{24.0} = +4.7$  (с 0.76 в  $CDCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.83 (д,  $J = 5.7$  Hz, 3H), 1.01 – 1.13 (м, 1H), 1.16 – 1.32 (м, 4H), 1.40 – 1.51 (м, 1H), 1.54 (с, 3H), 1.63 (с, 3H), 1.67 – 1.77 (м, 6H), 1.78 – 1.89 (м, 1H), 1.89 – 1.95 (м, 6H), 1.97 – 2.07 (м, 3H), 3.46 – 3.65 (м, 2H), 3.83 – 3.96 (м, 2H), 5.00 (т,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.56 (д,  $J = 2.5$

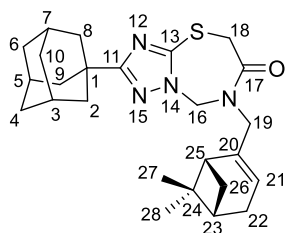
Hz, 2H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 170.58, 168.15, 147.78, 131.22, 124.27, 61.59, 46.05, 41.01, 36.73, 36.43, 34.90, 34.46, 30.89, 29.74, 28.09, 25.57, 25.13, 19.10, 17.52.

**2-(1-Адамантил)-6-(((S)-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3,5]гиадиазепин-7(8H)-он 137c**

Белый порошок, т. пл. 179.7-180.8°C, выход 44%. Найдено,  $m/z$ : 438.2446  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 438.2448  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_1\text{N}_4^{32}\text{S}_1^+$ .  $[\alpha]_D^{24.0} = -23.8$  (с 0.88 в  $\text{CDCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.14 – 1.26 (м, 1H), 1.65 – 1.69 (м, 1H), 1.71 (с, 3H), 1.72 – 1.77 (м, 6H), 1.77 – 1.83 (м, 2H), 1.91 – 2.00 (м, 8H), 2.01 – 2.08 (м, 3H), 2.15 (дт,  $J = 17.1$ , 4.7 Hz, 1H), 3.88 – 4.04 (м, 3H), 4.16 (д,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.65 – 4.75 (м, 2H), 5.51 – 5.63 (м, 2H), 5.68 – 5.74 (м, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 170.03, 168.41, 148.89, 147.34, 131.66, 126.78, 108.46, 59.87, 52.52, 40.80, 40.25, 36.20, 34.21, 30.60, 30.23, 27.84, 26.73, 25.92, 20.52.

**2-(1-Адамантил)-6-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3,5]гиадиазепин-7(8H)-он 137d**

Белый порошок, т. пл. >300°C, выход 80%. Найдено,  $m/z$ : 438.2444  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ :



438.2448  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_1\text{N}_4^{32}\text{S}_1^+$ .  $[\alpha]_D^{24.0} = +4.2$  (с 0.91 в  $\text{CDCl}_3$ ). Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.73 (с, 3H, H-28), 0.76 (д,  $J = 8.8$  Hz, 1H, H-26), 1.18 (с, 3H, H-27), 1.67 – 1.74 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.86 – 1.92 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.92 – 1.96 (м, 1H, H-25), 1.97 – 2.02 (м, 4H, H-3, H-5, H-7, H-23), 2.11 – 2.28 (м, 3H, H-26, 2H-22), 3.75 (д,  $J = 14.6$  Hz, 2H, H-19, H-18), 4.00 (д,  $J = 14.3$  Hz, 1H, H-18), 4.24 (д,  $J = 14.7$ , 1H, H-19), 5.44 (д,  $J = 15.7$  Hz, 1H, H-16), 5.46 (с, 1H, H-21), 5.56 (д,  $J = 15.5$  Hz, 1H, H-16). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 170.23 (C-11), 168.70 (C-17), 147.63 (C-13), 142.34 (C-20), 122.37 (C-21), 60.43 (C-16), 51.64 (C-19), 43.14 (C-25), 41.00 (C-2, C-8, C-9), 40.25 (C-23), 37.93 (C-24), 36.44 (C-4, C-6, C-10), 34.42 (C-1), 31.16 (C-22), 30.87 (C-26), 30.80 (C-18), 28.08 (C-3, C-5, C-7), 25.86 (C-27), 20.74 (C-28).

**2-(1-Адамантил)-6-(2-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3,5]гиадиазепин-7(8H)-он 137e**

Белый порошок, т. пл. 191.6°C, выход 36%. Найдено,  $m/z$ : 452.2604  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 452.2600  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_1\text{N}_4^{32}\text{S}_1^+$ .  $[\alpha]_D^{25} = +3.6$  (с 0.50 в  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.74 (с, 3H), 1.05 (д,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 1.22 (с, 3H), 1.68 – 1.76 (м, 6H), 1.90 – 1.96 (м, 7H), 1.98 – 2.10 (м, 6H), 2.10 – 2.20 (м, 2H), 2.31 (дт,  $J = 8.7$ , 5.6 Hz, 1H), 3.40 (ддд,  $J = 13.6$ , 8.5, 4.9 Hz, 1H), 3.68 – 3.76 (м, 1H), 3.77 (д,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 3.97 (д,  $J = 14.4$  Hz,

1H), 4.94 – 4.99 (м, 1H), 5.50 (д,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 5.61 (д,  $J = 15.6$  Hz, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 170.49, 168.02, 147.90, 143.76, 118.86, 61.49, 45.86, 45.02, 41.02, 40.35, 37.82, 36.45, 35.03, 34.47, 31.50, 31.12, 30.84, 28.10, 26.07, 20.92.

#### **Синтез (1-адамантил)метанола 143**

К раствору хлорангирида 1-адамantanкарбоновой кислоты (1.0 г, 5.0 ммоль) в 6 мл безводного толуола добавили 3.3 мл реагента Red-Al (60%-ный раствор в толуоле, 10.1 ммоль). Реакционную смесь нагрели до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали при данной температуре в течение 24 часов. После этого реакционную смесь охладили до комнатной температуры и аккуратно добавили воду, выпавший осадок отделили, продукт экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$ . Органическую фазу промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Выход продукта составил 98%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.46 – 1.53 (м, 6H), 1.60 – 1.76 (м, 6H), 1.93 – 2.01 (м, 3H), 3.18 (д,  $J = 4.9$  Hz, 2H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [135].

#### **Синтез адамантан-1-карбальдегида 144**

Смесь, содержащую 0.85 г (5.1 ммоль) (1-адамантил)метанола и 1.66 г (7.7 ммоль) хлорхромата пиридиния в 20 мл хлористого метилена, перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную массу пропустили через слой силикагеля (элюент – хлористый метилен). Полученную массу вводили в следующее превращение без дополнительной очистки.

#### **Синтез 1-(2,2-дибромвинил)адамантиана 145**

К раствору  $\text{CBr}_4$  (9.72 г, 29.3 ммоль) в 33 мл хлористого метилена, охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ , был добавлен  $\text{PPh}_3$  (15.34 г, 58.6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут, после чего добавили 2.4 г (14.6 ммоль) 1-адамantanкарбальдегида в 10 мл хлористого метилена. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 30 минут, затем разбавили петролейным эфиром и перемешивали еще 30 минут. Выпавший осадок отделили, растворитель отогнали на ротационном испарителе и к остатку добавили  $\text{Et}_2\text{O}$ . Нерастворимую массу отфильтровали и растворитель отогнали на ротационном испарителе. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – *n*-гексан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.65 – 1.69 (м, 6H), 1.87 – 1.90 (м, 6H), 1.93 – 1.99 (м, 3H), 6.36 (с, 1H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [136].

#### **Синтез 1-этиниладамантана 146**

#### Метод *a*

К раствору 1-(2,2-дибромвинил)адамантана (0.45 г, 1.41 ммоль) в 5 мл безводного ТГФ, охлажденного до 0°C, добавили раствор *n*-BuLi (1.42 мл, 2.5 М раствор в гексане). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре, после чего к полученному раствору добавили воду. Продукт экстрагировали Et<sub>2</sub>O, объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – *n*-гексан).

#### Метод *b*

К охлажденной ледяной баней суспензии, содержащей 0.076 г (0.46 ммоль) 1-адамантанкарбальдегида, 0.22 г (1.59 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 2.5 мл метанола, добавили 0.24 г реагента Охиры-Бестмана (диметил-1-диазо-2-оксопропилфосфонат, 1.25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 часов, после чего разбавили водой; продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – *n*-гексан). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 1.62 – 1.75 (м, 6H), 1.83 – 1.90 (м, 6H), 1.91 – 2.00 (м, 3H), 2.08 (с, 1H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [137].

#### Синтез 2-адамантанспирооксирана 153

В круглодонную колбу поместили адамантан-2-он, (5.0 г, 33.3 ммоль) триметилсульфоний иодид, (12.0 г, 54.5 ммоль) гидроксид калия, (3.5 г, 62.5 ммоль) и изопропиловый спирт (25 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником 1 час при перемешивании. Далее добавили 75 мл воды, при этом выпал белый осадок. Продукт экстрагировали гексаном (3x20 мл). Объединенный органический слой промыли насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушитель отделили, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Продукт выделили в виде белого порошка с выходом 5.4 г (98%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 1.39 (с, 1H), 1.70–1.82 (м, 4H), 1.88–1.92 (м, 2H), 2.01–2.04 (д, 1H), 2.63 (с, 1H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [138].

#### Синтез 2-адамантанкарбальдегида 154

К раствору эфирата трехфтористого бора (0.5 мл, 0.4 ммоль) в безводном хлористом метиле (10 мл), охлажденному до 0°C, медленно добавляли раствор 2-

адамтанспирооксирана (2.0 г, 12.2 ммоль) в хлористом метиле (20 мл) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали при данной температуре в течение 5 минут, после чего добавили воду, органическую фазу отделили, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Остаток вводили в следующую стадию без дополнительной очистки.

### Синтез 2-этиниладамантана 156

#### Метод *a*

К раствору  $\text{CBr}_4$  (9.72 г, 29.3 ммоль) в 33 мл хлористого метилена, охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ , был добавлен  $\text{PPh}_3$  (15.34 г, 58.6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут, после чего добавили 2.4 г (14.6 ммоль) 2-адамтанкарбальдегида в 10 мл хлористого метилена. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 30 минут, затем разбавили петролейным эфиром и перемешивали еще 30 минут. Выпавший осадок отделили, растворитель отогнали на ротационном испарителе и к остатку добавили  $\text{Et}_2\text{O}$ . Нерастворимую массу отфильтровали и растворитель отогнали на ротационном испарителе. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – *n*-гексан) и быстро вводили в следующую стадию.

К раствору 2-(2,2-дибромвинил)адамтана (0.45 г, 1.41 ммоль) в 5 мл безводного ТГФ, охлажденного до  $0^\circ\text{C}$ , добавили раствор *n*-BuLi (1.42 мл, 2.5 М раствор в гексане). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре, после чего к полученному раствору добавили воду. Продукт экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$ , объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушитель отделяли, продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – *n*-гексан).

#### Метод *b*

К охлажденной ледяной баней суспензии, содержащей 0.076 г (0.46 ммоль) 2-адамтанкарбальдегида, 0.22 г (1.59 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 2.5 мл метанола, добавили 0.24 г реагента Охиры-Бестмана (диметил-1-диазо-2-оксопропилфосфонат, 1.25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 часов, после чего разбавили водой; продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – *n*-гексан).

Бесцветная жидкость, выход 34%. Найдено,  $m/z$ : 160.1246  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 160.1247  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.57 (д,  $J = 12.9$  Hz, 2H), 1.66 –

1.69 (м, 1H), 1.69 – 1.73 (м, 3H), 1.78 – 1.85 (м, 4H), 1.94 (с, 2H), 2.13 (д,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.17 (д,  $J = 13.0$ , 2H), 2.71 (д,  $J = 3.4$  Hz, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 88.38, 69.39, 37.34, 37.30, 37.18, 32.48, 32.26, 27.40, 27.10.

### **Синтез 2-адамantanкарбоновой кислоты 157**

К смеси, содержащей 2-адамantanкарбальдегид,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.5 г, 3.6 ммоль),  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1.4 мл),  $\text{MeCN}$  (60 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (12 мл), по каплям добавляли водный раствор 80%-ного  $\text{NaClO}_2$  (1.9 г, 16.8 ммоль в 18 мл воды). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, после чего добавили  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2.2 г, 13.9 ммоль). Органическую фазу отделили, продукт экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенную органическую фазу промыли насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия. Сушитель отделили, растворитель отогнали. Получившийся остаток растворили в 30 мл диэтилового эфира, раствор промывали 30 мл 10 % гидроксида калия. Водную часть промыли еще 10 мл эфира. Затем к водной фазе добавили концентрированную соляную кислоту до слабокислой реакции среды. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт выделяли в виде белого порошка с выходом 1.7 г (70%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.62–1.66 (м, 2H), 1.74–1.78 (м, 4H), 1.86–1.94 (м, 6H), 2.34 (с, 2H), 2.66 (с, 1H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [139].

### **Синтез 2-(адамantan-2-карбонил)гидразин-1-карботиоамида 158**

К раствору кислоты (1.0 г, 5.5 ммоль) в 10 мл безводного толуола добавили 0.73 мл (8.5 ммоль) оксалилхлорида. Раствор перемешивали 12 часов при комнатной температуре, после чего растворитель отогнали под пониженным давлением. Полученный продукт вовлекали в следующую стадию без выделения.

К суспензии тиосемикарбазида (1.1 г, 12.1 ммоль) в 20 мл ТГФ при перемешивании добавляли раствор хлорангидрида 2-адамantanкарбоновой кислоты (1.1 г, 5.5 ммоль) в 3 мл ТГФ. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем растворитель отогнали на ротационном испарителе. К реакционной смеси добавляли воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, тщательно промыли водой и высушили.

Белый порошок, т. пл. 223.1–223.2°C, выход 86%. Найдено,  $m/z$ : 253.1240  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 253.1243  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_1\text{N}_3^{32}\text{S}_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.49 (д,  $J = 12.3$  Hz, 2H), 1.62 – 1.90 (м, 8H), 1.99 (д,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 2.17 (с, 2H), 2.57

(с, 1H), 7.09 – 7.38 (м, 1H), 7.78 (с, 1H), 9.08 (с, 1H), 9.52 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 181.94, 173.35, 47.12, 37.94, 37.05, 32.65, 28.98, 27.08, 26.82.

### **Синтез 5-(2-адамантил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона 159**

Смесь, содержащую 0.2 г (0.8 ммоль) 2-(адамantan-2-карбонил)гидразин-1-карботиоамида и 0.04 г (1. ммоль) NaOH в 10 мл воды, кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и нейтрализовали при помощи концентрированной соляной кислоты до кислой реакции среды. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и высушили.

Белый порошок, т. пл. 269.6-271.8°C, выход 97%. Найдено,  $m/z$ : 235.1135  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 235.1138  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3^{32}\text{S}_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.54 (д,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 1.67 – 1.73 (м, 2H), 1.74 – 1.94 (м, 8H), 2.27 (с, 2H), 2.92 (с, 1H), 12.97 (с, 1H), 13.24 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 165.74, 154.50, 41.02, 37.38, 36.93, 31.87, 29.09, 26.90, 26.75.

### **Синтез метил-7-гидрокси-3,7-диметилоктаноата 161**

Смесь, содержащую 10.6 г (61.53 ммоль) 7-гидроксицитронеллаля и 19.0 г (61.82 ммоль) оксона в 90 мл метанола, перемешивали при комнатной температуре 3 дня. Затем растворитель отогнали на ротационном испарителе, к остатку добавили воду. Продукт экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$ , объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт был выделен в виде бесцветной жидкости с выходом 11.7 г (94%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.91 (д,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.18 (с, 6H), 1.23 – 1.47 (м, 6H), 1.88 – 2.01 (м, 1H), 2.09 (дд,  $J = 14.7, 8.0$  Hz, 1H), 2.28 (дд,  $J = 14.7, 6.1$  Hz, 1H), 3.63 (с, 3H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [140].

### **Синтез метил-7-азидо-3,7-диметилоктаноата 162**

К раствору 6.06 г (29.96 ммоль) метил-7-гидрокси-3,7-диметилоктаноата и 5.88 мл (44.71 ммоль) триметилсилилазида в 100 мл безводного хлористого метилена добавили 4.8 мл (38.89 ммоль) эфирата трехфтористого бора. Полученную смесь перемешивали под аргоном при комнатной температуре в течение 7 дней, после чего добавили воду. Органический слой отделили и промыли последовательно насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и NaCl, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушитель отделяли, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Продукт был выделен в виде желтоватой жидкости с выходом 6.1 г (89%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.91 (д,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.10 – 1.20 (м, 1H), 1.22 (с, 6H), 1.24 – 1.40 (м, 3H), 1.43 (ддд,  $J = 10.3, 6.8, 4.8$  Hz, 2H), 1.86 – 1.99

(м, 1H), 2.10 (дд,  $J = 14.8, 8.0$  Hz, 1H), 2.27 (дд,  $J = 14.8, 6.2$  Hz, 1H), 3.64 (с, 3H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [141].

### **Синтез оксима 7-гидрокси-3,7-диметилоктанала 163**

Смесь, содержащую 5.66 г (32.90 ммоль) 7-гидроксицитронеллала, 3.25 г (46.76 ммоль)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  и 4.2 г (39.62 ммоль)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в 30 мл воды и 19 мл этанола, перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, продукт экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$ , объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушитель отделяли, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Продукт был выделен в виде бесцветного масла с выходом 5.57 г (90%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц) (смесь *E* и *Z*-диастереомеров): 0.93 (д,  $J = 6.5$  Hz, 6H), 1.19 (с, 12H), 1.25 – 1.38 (м, 6H), 1.39 – 1.47 (м, 5H), 1.62 – 1.75 (м, 2H), 1.98 – 2.07 (м, 1H), 2.13 – 2.27 (м, 2H), 2.35 (дт,  $J = 15.7, 5.7$  Hz, 1H), 6.71 (т,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.39 (т,  $J = 6.5$  Hz, 1H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [142].

### **Синтез 8-амино-2,6-диметилоктан-2-ола 164**

Смесь, содержащую 10.0 г (53.5 ммоль) оксима 7-гидрокси-3,7-диметилоктанала, ~1.0 г скелетного никеля в 150 мл метанола, выдерживали в автоклаве объемом 500 мл в присутствии аммиака (10.9 г) и водорода (20 атмосфер) при перемешивании в течение 24 часов. Затем катализатор отделяли и полученный фильтрат пропускали через слой силикагеля, растворитель отгоняли на ротационном испарителе.

Бесцветная жидкость, выход 90%. Найдено,  $m/z$ : 174.1854  $[\text{M}+1]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 174.1852  $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_1\text{N}_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.83 (д,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.01 – 1.13 (м, 1H), 1.15 (с, 6H), 1.18 – 1.51 (м, 8H), 1.57 (ш.с, 3H), 2.55 – 2.75 (м, 2H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 70.42, 43.79, 40.66, 39.60, 37.20, 30.08, 28.92, 28.81, 21.29, 19.24.

### **Синтез 7-азидо-3,7-диметилоктан-1-амина 166**

Раствор, содержащий 2.0 г (11.54 ммоль) 8-амино-2,6-диметилоктан-2-ола, 2.28 мл (17.34 ммоль) триметилсилилазида и 3.7 мл (29.98 ммоль) эфирата трехфтористого бора в 70 мл безводного хлористого метилена перемешивали под аргоном при комнатной температуре в течение 7 дней, после чего добавили воду. Органический слой отделили и промыли последовательно насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушитель отделяли, растворитель отогнали на ротационном испарителе.

Бесцветная жидкость, выход 89%. Найдено,  $m/z$ : 199.1915  $[M+1]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 199.1917  $C_{10}H_{23}N_4^+$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.87 (д,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.06 – 1.14 (м, 1H), 1.21 (с, 6H), 1.23 – 1.33 (м, 2H), 1.33 – 1.44 (м, 4H), 1.44 – 1.52 (м, 1H), 1.52 – 1.61 (м, 1H), 2.70 – 2.88 (м, 2H), 4.67 (с, 2H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 61.49, 41.44, 38.93, 37.85, 36.89, 30.40, 25.86, 25.81, 21.42, 19.14.

#### **Синтез *трет*-бутил-(7-азидо-3,7-диметилоктил)карбамата 167**

К раствору 7-азидо-3,7-диметилоктан-1-амина (0.1 г, 0.5 ммоль) в 1 мл хлористого метилена добавили 0.12 г (0.55 ммоль) ди-*трет*-бутилдикарбоната и 140 мкл триэтиламина. Раствор перемешивали при комнатной температуре 12 часов, после чего продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100).

Бесцветное масло, выход 91%. Найдено,  $m/z$ : 225.1712  $[M-73 (Me_3CO^-)]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 225.1710  $C_{11}H_{21}O_1N_4^+$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.86 (д,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.05 – 1.15 (м, 1H), 1.21 (с, 6H), 1.23 – 1.38 (м, 4H), 1.38 – 1.49 (м, 13H), 2.98 – 3.21 (м, 2H), 4.46 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 155.79, 78.87, 61.52, 41.44, 38.47, 36.92, 36.89, 30.23, 28.26, 25.87, 25.82, 21.41, 19.22.

#### **Общая методика синтеза метил-7-((5-(1-Адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-3,7-диметилоктаноата 168 и метил-7-((5-(2-Адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-3,7-диметилоктаноата 169**

Реакционную смесь, содержащую 0.224 г (0.95 ммоль) 5-(1-адамантил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона **123** (или 5-(2-адамантил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона **159** в случае получения соединения **169**), 0.125 г (0.62 ммоль) метил-7-гидрокси-3,7-диметилоктаноата **161** в 1.25 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при 70°C в течение 24 часов, после чего раствор разбавили водой и добавили при перемешивании насыщенный раствор  $NaHCO_3$  до исчезновения образования пузырьков. Продукт экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным раствором  $NaCl$  и сушили над  $Na_2SO_4$ . Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100).

#### **Метил-7-((5-(1-Адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-3,7-диметилоктаноат 168**

Белый порошок, выход 53%. Найдено,  $m/z$ : 419.2610  $[M]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 419.2606  $C_{23}H_{37}N_3O_2^{32}S_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.89 (д,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.08 – 1.19 (м, 1H), 1.20 – 1.28 (м, 1H), 1.30 (с, 6H), 1.35 – 1.58 (м, 4H), 1.68 – 1.78 (м, 6H), 1.87 – 1.97 (м, 1H), 1.98 – 2.02 (м, 6H), 2.02 – 2.05 (м, 3H), 2.09 (дд,  $J = 14.7, 8.1$  Hz, 1H),

2.28 (дд,  $J = 14.6, 6.1$  Hz, 1H), 3.63 (с, 3H), 11.85 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 173.86, 167.74, 154.46, 51.31, 51.23, 42.63, 41.41, 40.77, 36.71, 36.31, 34.18, 30.04, 28.95, 28.88, 27.96, 21.88, 19.67.

**Метил-7-((5-(2-Адамантил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-3,7-диметилоктаноат 169**

Белый порошок, выход 61%. Найдено,  $m/z$ : 419.2603  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 419.2606  $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2^{32}\text{S}_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.88 (д,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.06 – 1.18 (м, 1H), 1.18 – 1.28 (м, 1H), 1.31 (с, 6H), 1.36 – 1.50 (м, 2H), 1.50 – 1.62 (м, 4H), 1.70 – 1.74 (м, 2H), 1.75 – 1.80 (м, 1H), 1.82 – 1.96 (м, 9H), 2.08 (дд,  $J = 14.6, 8.1$  Hz, 1H), 2.28 (дд,  $J = 14.7, 6.0$  Hz, 1H), 2.40 – 2.46 (м, 2H), 3.13 (с, 1H), 3.62 (с, 3H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 173.84, 162.87, 154.59, 51.30, 51.18, 42.83, 42.60, 41.41, 38.07, 37.43, 36.72, 32.44, 30.46, 30.05, 28.97, 28.88, 27.45, 27.38, 21.92, 19.62.

**Общая методика получения 7-((5-(1-Адамантил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-N-гидрокси-3,7-диметилоктанамид 170 и 7-((5-(2-Адамантил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-N-гидрокси-3,7-диметилоктанамид 171**

КОН (0.6 г, 10.9 ммоль) добавляли к охлажденной суспензии  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (0.5 г, 7.3 ммоль) в 3 мл  $\text{MeOH}$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и образовавшийся осадок фильтровали. Фильтрат добавляли к раствору сложного эфира (0.3 ммоль) в 1 мл  $\text{MeOH}$ , охлажденному ледяной баней. Смесь перемешивали в течение 3 часов и растворитель отгоняли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и образовавшийся раствор нейтрализовали водной  $\text{HCl}$  до pH 5-6. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента хлороформ-метанол (100:0→0:100).

**7-((5-(1-Адамантил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-N-гидрокси-3,7-диметилоктанамид 170**

Белый порошок, т. пл.  $163.2^\circ\text{C}$ , выход 41%. Найдено,  $m/z$ : 420.2552  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 420.2554  $\text{C}_{36}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_4^{32}\text{S}_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.82 (д,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.13 – 1.27 (м, 2H), 1.30 (с, 6H), 1.34 – 1.60 (м, 4H), 1.65 – 1.87 (м, 8H), 1.88 – 1.97 (м, 7H), 1.97 – 2.06 (м, 3H), 8.68 (с, 1H), 10.33 (с, 1H), 13.68 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 165.83, 167.71, 153.13, 51.17, 42.42, 41.82, 40.22, 36.71, 36.11, 34.23, 30.83, 28.91, 28.34, 27.33, 20.76, 19.34.

**7-((5-(2-Адамантил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-N-гидрокси-3,7-диметилоктанамид 171**

Белый порошок, выход 39%. Найдено,  $m/z$ : 420.2559 [M]<sup>+</sup>; Вычислено,  $m/z$ : 420.2554 C<sub>36</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub><sup>32</sup>S<sub>1</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.81 (д, J = 6.2 Hz, 3H), 0.97 – 1.11 (м, 1H), 1.13 – 1.25 (м, 1H), 1.29 (с, 6H), 1.33 – 1.59 (м, 6H), 1.66 – 1.96 (м, 13H), 2.31 – 2.41 (м, 2H), 3.05 (с, 1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 165.34, 161.87, 153.41, 51.46, 42.83, 42.25, 41.78, 38.26, 37.54, 36.34, 32.59, 30.11, 30.00, 29.16, 28.43, 27.31, 25.67, 21.31, 19.81.

**Общая методика синтеза метил-7-(4-(1-адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметил октаноата 172 и метил-7-(4-(2-адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметил октаноата 173**

К раствору, содержащему 0.1 г (0.63 ммоль) 1-этиниладамантана **146** (или 2-этиниладамантан **156** в случае получения **173**), 0.17 г (0.75 ммоль) метил-7-азидо-3,7-диметил октаноата в 2 мл *трет*-бутанола и 1 мл воды, добавили 0.031 г (0.12 ммоль) CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O и 0.062 г (0.31 ммоль) аскорбата натрия. Реакционную смесь перемешивали под аргоном при 80°C в течение 8-10 часов, после чего разбавляли водой и продукт экстрагировали EtOAc. объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушитель отделяли, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100).

**Метил-7-(4-(1-адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметил октаноат 172**

Бесцветное масло, выход 50%. Найдено,  $m/z$ : 387.2881 [M]<sup>+</sup>; Вычислено,  $m/z$ : 387.2880 C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.83 (д, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 – 1.16 (м, 3H), 1.16 – 1.28 (м, 1H), 1.60 (с, 6H), 1.73 – 1.78 (м, 6H), 1.81 – 1.91 (м, 3H), 1.94 – 1.97 (м, 6H), 2.01 – 2.09 (м, 4H), 2.20 (дд, J = 14.8, 6.1 Hz, 1H), 3.63 (с, 3H), 7.20 (с, 1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 173.42, 157.01, 115.48, 61.11, 51.23, 42.73, 42.44, 41.34, 36.60, 36.29, 35.92, 30.55, 29.83, 28.35, 27.63, 20.94, 19.41.

**Метил-7-(4-(2-адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметил октаноат 173**

Бесцветное масло, выход 81%. Найдено,  $m/z$ : 387.2879 [M]<sup>+</sup>; Вычислено,  $m/z$ : 387.2880 C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.76 (д, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 – 1.10 (м, 3H), 1.11 – 1.23 (м, 1H), 1.47 – 1.54 (м, 2H), 1.57 (с, 6H), 1.66 – 1.74 (м, 3H), 1.74 – 1.83 (м, 4H), 1.84 – 1.91 (м, 6H), 1.98 (дд, J = 14.9, 8.0 Hz, 1H), 2.13 (дд, J = 14.8, 6.1 Hz, 1H), 2.26 – 2.31 (м, 2H), 3.06 (с, 1H), 3.56 (с, 3H), 7.26 (с, 1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 173.24, 150.43, 117.71, 61.01, 51.09, 42.72, 41.78, 41.19, 38.30, 37.69, 36.16, 32.01, 31.02, 29.75, 27.64, 27.60, 27.56, 27.52, 20.83, 19.24.

**Общая методика получения 7-(4-(1-Адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-гидрокси-3,7-диметилоктанамид 174 и 7-(4-(2-Адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-гидрокси-3,7-диметилоктанамид 175**

КОН (0.6 г, 10.9 ммоль) добавляли к охлажденной суспензии NH<sub>2</sub>ОН·НСl (0.5 г, 7.3 ммоль) в 3 мл MeOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и образовавшийся осадок фильтровали. Фильтрат добавляли к раствору сложного эфира (0.3 ммоль) в 1 мл MeOH, охлажденному ледяной баней. Смесь перемешивали в течение 3 часов и растворитель отгоняли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и образовавшийся раствор нейтрализовали водной HCl до pH 5-6. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента хлороформ-метанол (100:0→0:100).

**7-(4-(1-Адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-гидрокси-3,7-диметилоктанамид 174**

Белый порошок, т. пл. 134.8-135.2°C, выход 51%. Найдено, *m/z*: 388.2837 [M]<sup>+</sup>; Вычислено, *m/z*: 388.2833 C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.72 (д, J = 6.2 Hz, 3H), 0.85 – 1.08 (м, 3H), 1.09 – 1.20 (м, 0H), 1.56 (с, 6H), 1.63 – 1.70 (м, 1H), 1.70 – 1.75 (м, 6H), 1.75 – 1.86 (м, 4H), 1.86 – 1.89 (м, 6H), 1.98 – 2.04 (м, 4H), 7.85 (с, 1H), 8.67 (с, 1H), 10.31 (с, 1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 167.41, 157.10, 114.32, 51.19, 42.25, 42.44, 41.34, 36.33, 36.31, 34.62, 30.31, 29.19, 28.82, 27.28, 20.65, 19.00.

**7-(4-(2-Адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-гидрокси-3,7-диметилоктанамид 175**

Белый порошок, т. пл. 168.6-169.8°C, выход 42%. Найдено, *m/z*: 388.2835 [M]<sup>+</sup>; Вычислено, *m/z*: 388.2833 C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.90 (д, J = 6.9 Hz, 3H), 1.11 – 1.21 (м, 1H), 1.22 – 1.27 (м, 1H), 1.33 (с, 6H), 1.38 – 1.51 (м, 2H), 1.54 – 1.66 (м, 4H), 1.71 – 1.75 (м, 2H), 1.77 – 1.80 (м, 1H), 1.88 – 1.98 (м, 11H), 2.44 – 2.48 (м, 2H), 3.25 (с, 1H), 7.93 (с, 1H), 8.81 (с, 1H), 10.28 (с, 1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 166.24, 150.43, 117.71, 51.11, 42.43, 41.53, 41.48, 38.38, 37.41, 36.13, 32.98, 31.67, 29.49, 27.23, 26.25, 26.13, 25.13, 21.37, 19.10.

**Синтез 2-(ацетилтио)уксусной кислоты 177**

К раствору, содержащему 2.0 мл (28.7 ммоль) кислоты, 8.0 мл (57.5 ммоль) триэтиламина и 0.01 г DMAP в 20 мл CH<sub>3</sub>CN, охлажденному до 0°C, добавили порциями 3.0 мл (31.8 ммоль) уксусного ангидрида. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем к раствору добавили 2 мл воды, ацетонитрил

отогнали на ротационном испарителе, к остатку добавили 20 хлористого метилена. Органическую фазу промывали водой и 1М раствором NaOH (10 мл). Водную фазу промывали Et<sub>2</sub>O, после чего подкислили 4М раствором соляной кислоты до pH~1 и экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промыли насыщенным раствором NaCl и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт перегоняли под вакуумом и собирали в виде бесцветной жидкости с выходом 1.6 г (42%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 2.39 (с, 3H), 3.72 (с, 2H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [143].

### **Синтез 2-(тримитио)уксусной кислоты 179**

К смеси 1.34 мл (19.2 ммоль) тиогликолевой кислоты, 5.0 г (19.2 ммоль) трифенилкарбинола в 19 мл CHCl<sub>3</sub> добавили 3.85 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 часов, после чего трифторуксусную кислоту отогнали под пониженным давлением. Продукт выделяли методом перекристаллизации из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:гексан (1:1) в виде белого порошка с выходом 5.3 г (83%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 3.01 (с, 2H), 7.17 – 7.34 (м, 9H), 7.36 – 7.43 (м, 6H). Спектральные данные полученного соединения согласуются с литературными характеристиками [144].

### **Общая методика синтеза хлорангидридов 2-(ацетилтио)уксусной 178 и 2-(тримитио)уксусной кислот 179**

К раствору соответствующей кислоты (0.13 ммоль) в сухом толуоле (1 мл) добавляли оксалилхлорид (18 мкл, 0.21 ммоль) и каплю ДМФА. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 часа, после чего избыток оксалилхлорида отгоняли при пониженном давлении. Полученный хлорангидрид вовлекали в следующую стадию без выделения.

### **Общая методика синтеза 7-((3-(1-адамантил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктан-1-амин 181 и 7-((3-(1-адамантил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктан-1-амин 182**

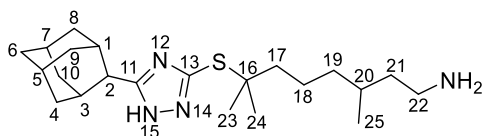
Реакционную смесь, содержащую 0.224 г (0.95 ммоль) 5-(1-адамантил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона **123** (или 5-(2-адамантил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона **159** в случае получения соединения **182**), 0.107 г (0.62 ммоль) 8-амино-2,6-диметилоктан-2-ола **164** в 1.25 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при 70°C в течение 24 часов, после чего реакционную смесь вылили в стакан и разбавили водой. Смесь подщелачивали раствором NaOH до сильнощелочной реакции среды. Продукт экстрагировали Et<sub>2</sub>O,

объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушитель отделяли, растворитель отгоняли на ротационном испарителе.

#### 7-((3-(1-Адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктан-1-амин **181**

Бесцветное масло, выход 87%. Найдено, *m/z*: 390.2814 [M]<sup>+</sup>; Вычислено, *m/z*: 390.2817 C<sub>22</sub>H<sub>38</sub><sup>32</sup>S<sub>1</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.83 (д, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.02 – 1.15 (м, 1H), 1.15 – 1.28 (м, 1H), 1.30 (с, 3H), 1.31 (с, 3H), 1.35 – 1.56 (м, 5H), 1.68 – 1.78 (м, 6H), 1.96 – 2.09 (м, 11H), 2.62 – 2.83 (м, 2H), 5.43 (ш.с, 3H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 167.72, 153.35, 50.93, 42.27, 40.60, 39.45, 39.11, 36.44, 36.06, 33.88, 29.46, 28.97, 28.39, 27.71, 21.35, 19.48.

#### 7-((3-(2-Адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктан-1-амин **182**



Бесцветное масло, выход 95%. Найдено, *m/z*: 390.2813 [M]<sup>+</sup>; Вычислено, *m/z*: 390.2817 C<sub>22</sub>H<sub>38</sub><sup>32</sup>S<sub>1</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.82 (д, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-25), 1.01 – 1.13 (м, 1H, H-19a), 1.13 – 1.29 (м, 2H, H-21, H-19b), 1.31 (с, 3H), 1.32 (с, 3H, H-23, H-24), 1.35 – 1.52 (м, 6H, 2H-17, 2H-18, H-20, H-21), 1.53 – 1.60 (м, 2H, H-4, H-9), 1.68 – 1.81 (м, 3H, H-5, 2H-6), 1.82 – 1.95 (м, 7H, H-4, H-7, 2H-8, H-9, 2H-10), 2.40 – 2.49 (м, 2H, H-1, H-3), 2.59 – 2.83 (м, 2H, H-22), 3.10 (с, 1H, H-2), 5.50 (с, 3H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 163.11 (C-11), 153.70 (C-13), 51.21 (C-16), 43.01 (C-2), 42.53 (C-17), 39.76 (C-21), 39.38 (C-22), 38.12 (C-8, C-10), 37.50 (C-6), 36.73 (C-19), 32.50 (C-4, C-9), 30.50, 30.47 (C-1, C-3), 29.82 (C-20), 29.35, 28.80 (C-23, C-24), 27.50 (C-7), 27.46 (C-5), 21.68 (C-18), 19.81 (C-25).

#### Общая методика синтеза соединений **183-186**

К раствору, содержащему 0.052 г (0.13 ммоль) 7-((3-(1-адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктан-1-амина **181** или 7-((3-(2-адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктан-1-амина **182**, 22 мкл (0.16 ммоль) триэтиламина в 1 мл хлористого метилена, добавили 0.13 ммоль хлорангидрида соответствующей кислоты. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, после чего растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Остаток заливали этилацетатом и водой, органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100).

**(2-((7-((3-(1-Адамантил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктил)амино)-2-оксоэтил)этантоат 183**

Бесцветное масло, выход 48%. Найдено,  $m/z$ : 506.2747 [M]<sup>+</sup>; Вычислено,  $m/z$ : 506.2744 C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub><sup>32</sup>S<sub>2</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.84 (д, J = 6.6 Hz, 3H), 1.06 (с, 1H), 1.15 – 1.30 (м, 3H), 1.32 (с, 6H), 1.35 – 1.56 (м, 5H), 1.69 – 1.78 (м, 6H), 1.97 – 2.03 (м, 6H), 2.03 – 2.07 (м, 3H), 2.37 (с, 3H), 3.16 – 3.30 (м, 2H), 3.52 (с, 2H), 6.41 (д, J = 5.9 Hz, 1H), 12.02 (с, 1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 195.91, 168.02, 167.41, 153.89, 51.05, 42.26, 40.54, 37.59, 36.10, 35.44, 33.92, 32.83, 29.96, 29.68, 28.90, 28.77, 27.75, 21.42, 19.56, 19.53.

**N-(7-((3-(1-Адамантил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктил)-2-(тригилтио)ацетамид 184**

Бесцветное масло, выход 74%. Найдено,  $m/z$ : 463.2564 [M-Tr]<sup>+</sup>; Вычислено,  $m/z$ : 463.2560 C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>O<sub>1</sub>N<sub>4</sub><sup>32</sup>S<sub>2</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.81 (д, J = 6.4 Hz, 3H), 0.98 – 1.21 (м, 4H), 1.32 (с, 6H), 1.36 – 1.54 (м, 5H), 1.70 – 1.78 (м, 6H), 1.97 – 2.02 (м, 6H), 2.02 – 2.08 (м, 3H), 2.90 – 3.03 (м, 2H), 3.13 (с, 2H), 6.06 (т, J = 5.8 Hz, 1H), 7.17 – 7.23 (м, 3H), 7.23 – 7.31 (м, 6H), 7.36 – 7.42 (м, 6H), 12.16 (с, 1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 167.96, 167.50, 153.69, 143.60, 129.06, 127.84, 126.74, 67.53, 50.98, 42.26, 40.56, 37.50, 36.14, 36.04, 35.61, 35.20, 33.91, 29.71, 29.00, 28.78, 27.78, 21.31, 19.70.

**(2-((7-((3-(2-Адамантил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктил)амино)-2-оксоэтил)этантоат 185**

Бесцветное масло, выход 43%. Найдено,  $m/z$ : 506.2745 [M]<sup>+</sup>; Вычислено,  $m/z$ : 506.2744 C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub><sup>32</sup>S<sub>2</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.84 (д, J = 6.6 Hz, 3H), 1.01 – 1.12 (м, 1H), 1.14 – 1.32 (м, 3H), 1.32 – 1.36 (м, 6H), 1.36 – 1.54 (м, 5H), 1.56 – 1.62 (м, 2H), 1.72 – 1.76 (м, 2H), 1.76 – 1.81 (м, 1H), 1.83 – 1.97 (м, 7H), 2.38 (с, 3H), 2.43 – 2.51 (м, 2H), 3.11 (с, 1H), 3.15 – 3.31 (м, 2H), 3.52 (с, 2H), 6.39 (с, 1H).

**N-(7-((3-(2-Адамантил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктил)-2-(тригилтио)ацетамид 186**

Бесцветное масло, выход 76%. Найдено,  $m/z$ : 463.2556 [M-Tr]<sup>+</sup>; Вычислено,  $m/z$ : 463.2560 C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>O<sub>1</sub>N<sub>4</sub><sup>32</sup>S<sub>2</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.81 (д, J = 6.3 Hz, 3H), 0.98 – 1.22 (м, 4H), 1.33 (с, 6H), 1.38 – 1.53 (м, 4H), 1.53 – 1.61 (м, 2H), 1.71 – 1.80 (м, 3H), 1.82 – 1.97 (м, 8H), 2.41 – 2.52 (м, 2H), 2.87 – 3.02 (м, 2H), 3.09 (с, 1H), 3.13 (с, 2H), 6.07 (т, J = 5.7 Hz, 1H), 7.17 – 7.31 (м, 9H), 7.35 – 7.43 (м, 6H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 167.97, 162.61, 153.75, 143.60, 129.06, 127.84, 126.74, 67.51, 50.93, 42.68, 42.36,

37.88, 37.55, 37.29, 36.25, 35.57, 35.31, 32.30, 30.14, 29.86, 28.99, 28.81, 27.28, 27.23, 21.43, 19.53.

**Общая методика синтеза *N*-(7-((3-(1-адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктил)-2-меркаптоацетамида **187** и *N*-(7-((3-(2-адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктил)-2-меркаптоацетамида **189****

К раствору, содержащему 0.105 г (0.15 ммоль) *N*-(7-((3-(1-адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктил)-2-(тримилтио)ацетамида **184** (или *N*-(7-((3-(1-адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктил)-2-(тримилтио)ацетамид **186** в случае синтеза соединения **189**) в 3.7 мл хлористого метилена, охлажденному ледяной баней, добавили триэтилсилан (40.0 мкл, 0.25 ммоль) и трифторуксусную кислоту (371.0 мкл, 4.85 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего летучие компоненты отогнали под пониженным давлением. Остаток растворили в этилацетате, органическую фазу промывали последовательно насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100).

***N*-(7-((3-(1-Адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктил)-2-меркаптоацетаамид **187****

Бесцветное масло, выход 54%. Найдено,  $m/z$ : 464.2632  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 464.2638  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_1\text{N}_4^{32}\text{S}_2^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.87 (д,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.00 – 1.29 (м, 4H), 1.32 (с, 7H), 1.38 – 1.62 (м, 6H), 1.66 – 1.82 (м, 6H), 1.98 – 2.11 (м, 10H), 3.19 – 3.41 (м, 4H), 6.88 (т,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 12.26 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 168.01, 167.44, 153.82, 51.05, 42.26, 40.51, 37.51, 36.13, 35.46, 33.97, 29.91, 29.67, 28.93, 28.79, 27.71, 21.47, 19.55, 19.54.

***N*-(7-((3-(2-Адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-3,7-диметилоктил)-2-меркаптоацетаамид **189****

Бесцветное масло, выход 46%. Найдено,  $m/z$ : 464.2632  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 464.2638  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_1\text{N}_4^{32}\text{S}_2^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.85 (д,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.02 – 1.13 (м, 1H), 1.14 – 1.30 (м, 2H), 1.33 (д,  $J = 1.7$  Hz, 6H), 1.36 – 1.54 (м, 6H), 1.54 – 1.62 (м, 2H), 1.71 – 1.74 (м, 2H), 1.75 – 1.80 (м, 1H), 1.81 – 1.98 (м, 8H), 2.44 – 2.51 (м, 2H), 3.11 (с, 1H), 3.19 – 3.35 (м, 4H), 6.92 (т,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 12.60 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 167.61, 166.49, 153.81, 50.92, 42.64, 42.38, 37.87, 37.56, 37.47, 36.13, 35.57, 35.12, 32.10, 30.27, 29.36, 28.95, 28.86, 27.22, 27.29, 21.47, 19.54.

**Общая методика синтеза *трет*-бутил-(7-(4-(1-адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметилоктил)карбамата 191 и *трет*-бутил-(7-(4-(2-адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметилоктил)карбамата 192**

К раствору, содержащему 0.074 г (0.46 ммоль) 1-этиниладамантана **146** (или 2-этиниладамантан **156** в случае получения **192**), 0.138 г (0.46 ммоль) *трет*-бутил-(7-азидо-3,7-диметилоктил)карбамата **167** в 1.5 мл *трет*-бутанола и 0.75 мл воды, добавили 0.024 г (0.096 ммоль)  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  и 0.047 г (0.23 ммоль) аскорбата натрия. Реакционную смесь перемешивали под аргоном при 80°C в течение 30 часов, после чего разбавляли водой и продукт экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушитель отделяли, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100).

***Трет*-бутил-(7-(4-(1-адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметилоктил)карбамат 191**

Бесцветное масло, выход 43%. Найдено,  $m/z$ : 458.3609  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 458.3615  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{N}_4^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.82 (д,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.02 – 1.16 (м, 3H), 1.17 – 1.32 (м, 2H), 1.37 – 1.43 (м, 2H), 1.45 (с, 9H), 1.61 – 1.67 (м, 6H), 1.77 – 1.82 (м, 6H), 1.83 – 1.91 (м, 2H), 1.98 – 2.02 (м, 6H), 2.03 – 2.13 (м, 3H), 3.00 – 3.23 (м, 2H), 4.51 (с, 1H), 7.29 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 157.03, 155.82, 115.52, 78.85, 61.21, 42.91, 42.51, 38.46, 36.84, 36.65, 36.57, 32.48, 29.98, 28.40, 28.30, 27.68, 27.65, 20.93, 19.17.

***Трет*-бутил-(7-(4-(2-адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметилоктил)карбамат 192**

Бесцветное масло, выход 86%. Найдено,  $m/z$ : 458.3612  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 458.3615  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{N}_4^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.76 (д,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.94 – 1.11 (м, 3H), 1.12 – 1.24 (м, 3H), 1.31 – 1.37 (м, 2H), 1.39 (с, 9H), 1.55 (д,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 1.61 (с, 6H), 1.72 – 1.78 (м, 3H), 1.78 – 1.86 (м, 4H), 1.89 – 1.92 (м, 4H), 2.33 (д,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 2.95 – 3.05 (м, 1H), 3.05 – 3.10 (м, 1H), 3.11 (с, 1H), 4.45 (с, 1H), 7.29 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 155.79, 150.55, 117.83, 78.84, 61.20, 42.99, 41.89, 38.42, 37.80, 36.77, 36.53, 32.14, 31.14, 31.13, 30.01, 28.26, 27.75, 27.72, 27.70, 27.64, 20.89, 19.10.

**Общая методика синтеза соединений *N*-(7-(4-(1-Адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметилоктил)-2-(тримилтио)ацетамида **193** и *N*-(7-(4-(2-адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметилоктил)-2-(тримилтио)ацетамида **195****

К раствору, содержащему 0.115 г (0.25 ммоль) *трет*-бутил-(7-(4-(1-адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметилоктил)карбамата **191** (или *трет*-бутил-(7-(4-(2-адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметилоктил)карбамат **192** в случае синтеза соединения **195**) в 2.0 мл хлористого метилена, добавили 1.0 мл трифторуксусной кислоты. Полученный раствор перемешивали 12 часов при комнатной температуре, после чего летучие компоненты отгоняли под пониженным давлением. Остаток растворяли в диэтиловом эфире, органическую фазу тщательно промывали раствором гидроксида натрия и насыщенным раствором NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняли на ротационном испарителе, остаток растворяли в 2 мл хлористого метилена, к полученному раствору добавляли 80 мкл триэтиламина и 0.78 г (0.22 ммоль) 2-(тримилтио)ацетилхлорида **180**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, после чего растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой и насыщенным раствором NaCl. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюента гексан-этилацетат (100:0→0:100).

***N*-(7-(4-(1-Адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметилоктил)-2-(тримилтио)ацетамид **193****

Желтоватое масло, выход 58%. Найдено, *m/z*: 674.4005 [M]<sup>+</sup>; Вычислено, *m/z*: 674.3999 C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>O<sub>1</sub>N<sub>4</sub><sup>32</sup>S<sub>1</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.73 (д, J = 6.4 Hz, 3H), 0.79 – 0.88 (м, 1H), 0.92 – 1.31 (м, 5H), 1.54 – 1.65 (м, 7H), 1.72 – 1.77 (м, 6H), 1.78 – 1.87 (м, 1H), 1.91 – 1.97 (м, 7H), 1.99 – 2.07 (м, 3H), 2.80 – 2.99 (м, 2H), 3.09 (с, 2H), 5.92 (т, J = 5.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.31 (м, 10H), 7.36 – 7.41 (м, 6H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 167.64, 157.05, 143.90, 129.33, 128.06, 126.96, 115.57, 67.72, 61.20, 42.91, 42.51, 37.68, 36.65, 36.52, 35.97, 35.79, 32.49, 30.13, 29.60, 28.40, 27.72, 20.93, 19.16.

***N*-(7-(4-(2-Адамантил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметилоктил)-2-(тримилтио)ацетамид **195****

Бесцветное масло, выход 67%. Найдено, *m/z*: 674.4013 [M]<sup>+</sup>; Вычислено, *m/z*: 674.3999 C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>O<sub>1</sub>N<sub>4</sub><sup>32</sup>S<sub>1</sub><sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.72 (д, J = 6.4 Hz, 3H), 0.94 – 1.10 (м, 4H), 1.10 – 1.30 (м, 4H), 1.54 (с, 1H), 1.61 (с, 6H), 1.71 – 1.86 (м, 7H), 1.88 – 1.97 (м, 5H), 2.34 (с, 2H), 2.79 – 2.95 (м, 2H), 3.09 (с, 2H), 3.12 (с, 1H), 5.90 (с, 1H), 7.17 –

7.31 (м, 10H), 7.35 – 7.42 (м, 6H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 167.51, 150.46, 143.77, 129.21, 127.94, 126.84, 117.79, 67.58, 61.10, 42.91, 41.81, 38.33, 37.72, 37.56, 36.38, 35.81, 35.66, 32.06, 31.06, 30.06, 27.67, 27.65, 27.60, 20.79, 19.01.

***N*-(7-(4-(5-Адамантил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметилноктил)-2-меркаптоацетамид 194**

Бесцветное масло, выход 42%. Найдено,  $m/z$ : 432.2926  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 432.2923  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_1\text{N}_4^{32}\text{S}_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.88 (д,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.12 – 1.30 (м, 4H), 1.34 (с, 7H), 1.35 – 1.69 (м, 6H), 1.70 – 1.86 (м, 6H), 1.94 – 2.07 (м, 10H), 3.24 – 3.41 (м, 4H), 6.62 (т,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.33 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 168.13, 156.89, 112.31, 60.54, 41.95, 40.29, 38.79, 36.81, 36.69, 36.53, 31.94, 29.91, 28.49, 28.28, 27.15, 26.32, 20.91, 19.13.

***N*-(7-(4-(5-Адамантил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7-диметилноктил)-2-меркаптоацетамид 196**

Бесцветное масло, выход 38%. Найдено,  $m/z$ : 432.2923  $[\text{M}]^+$ ; Вычислено,  $m/z$ : 432.2923  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_1\text{N}_4^{32}\text{S}_1^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.84 (д,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.05 – 1.11 (м, 1H), 1.16 – 1.31 (м, 2H), 1.35 (д,  $J = 1.5$  Hz, 6H), 1.36 – 1.53 (м, 6H), 1.54 – 1.62 (м, 2H), 1.71 – 1.73 (м, 2H), 1.74 – 1.79 (м, 1H), 1.80 – 1.99 (м, 8H), 2.41 – 2.54 (м, 2H), 3.16 (с, 1H), 3.21 – 3.36 (м, 4H), 6.92 (т,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.38 (с, 1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 166.49, 153.82, 115.39, 63.91, 42.92, 41.85, 38.89, 37.38, 36.83, 36.13, 32.69, 31.26, 31.11, 30.74, 28.23, 27.79, 27.63, 27.41, 27.02, 22.18, 19.79.

## Заключение

1. Показана возможность синтеза 1-адамантилсодержащих 3-тиопроизводных 1,2,4-триазолов, *N*-ацилзамещенных 1,2,4-триазолин-3-тионов и 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов, имеющих в своем составе монотерпеновые фрагменты различной структуры. Разработан метод получения новых 5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7(8*H*)-онов с монотерпеновыми заместителями в 6-ом положении.
2. Обнаружено, что взаимодействие 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона с монотерпеновыми  $\alpha,\beta$ -непредельными карбоновыми кислотами в этилацетате при 75°C в присутствии циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты сопровождается протеканием внутримолекулярной реакции *thia*-Михаэля с образованием циклических аддуктов. Показано, что состав реакционной смеси определяется термодинамической стабильностью образующихся продуктов в условиях обратимости протекания реакции.
3. Впервые предложен дизайн и осуществлен синтез потенциальных нейропротекторных агентов, содержащих в качестве линкера монотерпеновый остаток и имеющих адамантилзамещенные триазольные фрагменты, а также гидроксаматную/меркаптоацетамидную цинк-связывающие группы. Найдено, что полученные соединения обладают цитопротекторными свойствами, способностью ингибировать сумоилирование гистоновых деацетилаз и процесс перекисного окисления липидов, а также подавлять агрегацию  $\beta$ -амилоида.
4. Выявлено, что влияние на активность полученных соединений в отношении TDP1 оказывают как гетероциклическое ядро, так и структура монотерпенового фрагмента, причем наиболее активными оказались 1,2,4-триазоло-3-тиольные производные с монотерпеновым ациклическим фрагментом в 3-ем положении. Показано, что комбинация топотекана с 1,2,4-триазолом, содержащим (+)-камфоленовый остаток, снижает полумаксимальную цитотоксическую концентрацию топотекана на клетки HeLa в 4 раза, при этом уменьшая его токсическое воздействие на условно нормальные клетки НЕК293А, что делает его перспективным кандидатом для дальнейших *in vivo* исследований.

## Список литературы

1. Newman, D.J., Cragg, G.M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019 // *J. Nat. Prod.* – 2020. – V. 83. – N. 3. – P. 770–803.
2. Salakhutdinov, N.F., Volcho, K.P., Yarovaya, O.I. Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds // *Pure Appl. Chem.* – 2017. – V. 89. – N. 8. – P. 1105–1117.
3. Wanka, L., Iqbal, K., Schreiner, P.R. The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives // *Chem. Rev.* – 2013. – V. 113. – N. 5. – P. 3516–3604.
4. McFarthing, K., Rafaloff, G., Baptista, M., Mursaleen, L., Fuest, R., Wyse, R.K., Stott, S.R.W. Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2022 Update // *J. Parkinsons Dis.* – 2022. – V. 12. – N. 4. – P. 1073–1082.
5. Küçükgülzel, Ş.G., Çıkla-Süzgün, P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 97. – N. 1. – P. 830–870.
6. Bozorov, K., Zhao, J., Aisa, H.A. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview // *Bioorg. Med. Chem.* – 2019. – V. 27. – N. 16. – P. 3511–3531.
7. Suslov, E. V., Mozhaytsev, E.S., Korchagina, D. V., Bormotov, N.I., Yarovaya, O.I., Volcho, K.P., Serova, O.A., Agafonov, A.P., Maksyutov, R.A., Shishkina, L.N., Salakhutdinov, N.F. New chemical agents based on adamantane–monoterpene conjugates against orthopoxvirus infections // *RSC Med. Chem.* – 2020. – V. 11. – N. 10. – P. 1185–1195.
8. Sacksteder, K.A., Protopopova, M., Barry, C.E., Andries, K., Nacy, C.A. Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action // *Future Microbiol.* – 2012. – V. 7. – N. 7. – P. 823–837.
9. Zakharenko, A.L., Mozhaitsev, E.S., Suslov, E. V., Korchagina, D. V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. Synthesis and Inhibitory Properties of Imines Containing Monoterpenoid and Adamantane Fragments Against DNA Repair Enzyme Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 (TDP1) // *Chem. Nat. Compd.* – 2018. – V. 54. – N. 4. – P. 672–676.
10. Ponomarev, K.Yu., Suslov, E. V., Zakharenko, A.L., Zakharova, O.D., Rogachev, A.D., Korchagina, D. V., Zafar, A., Reynisson, J., Nefedov, A.A., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. Aminoadamantanes containing monoterpene-derived fragments as potent tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 76. – P. 392–399.
11. Kapitsa, I.G., Suslov, E. V., Teplov, G. V., Korchagina, D. V., Komarova, N.I., Volcho, K.P., Voronina, T.A., Shevela, A.I., Salakhutdinov, N.F. Synthesis and anxiolytic activity of 2-

aminoadamantane derivatives containing monoterpene fragments // *Pharm. Chem. J.* – 2012. – V. 46. – N. 5. – P. 263–265.

12. Chepanova, A.A., Mozhaitsev, E.S., Munkuev, A.A., Suslov, E. V., Korchagina, D. V., Zakharova, O.D., Zakharenko, A.L., Patel, J., Ayine-Tora, D.M., Reynisson, J., Leung, I.K.H., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. The Development of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibitors. Combination of Monoterpene and Adamantine Moieties via Amide or Thioamide Bridges // *Appl. Sci.* – 2019. – V. 9. – N. 13. – P. 2767.

13. Mozhaitsev, E.S., Zakharenko, A.L., Suslov, E. V., Korchagina, D. V., Zakharova, O.D., Vasil'eva, I.A., Chepanova, A.A., Black, E., Patel, J., Chand, R., Reynisson, J., Leung, I.K.H., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. Novel Inhibitors of DNA Repair Enzyme TDP1 Combining Monoterpenoid and Adamantane Fragments // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2019. – V. 19. – N. 4. – P. 463–472.

14. Neganova, M., Aleksandrova, Y., Suslov, E., Mozhaitsev, E., Munkuev, A., Tsypyshev, D., Chicheva, M., Rogachev, A., Sukocheva, O., Volcho, K., Klochkov, S. Novel Multitarget Hydroxamic Acids with a Natural Origin CAP Group against Alzheimer's Disease: Synthesis, Docking and Biological Evaluation // *Pharmaceutics.* – 2021. – V. 13. – N. 11. – P. 1893.

15. Rostkowska, H., Lapinski, L., Nowak, M.J. UV-Induced Hydrogen-Atom-Transfer Processes in 3-Thio-1,2,4-triazole Isolated in Ar and H<sub>2</sub> Low-Temperature Matrixes // *J. Phys. Chem. A.* – 2017. – V. 121. – N. 37. – P. 6932–6941.

16. An, S., Meng, S., Xue, J., Wang, H., Zheng, X., Zhao, Y. UV-Vis, Raman spectroscopic and density functional theoretical studies on microsolvation 1, 2, 4-triazole-3-thione clusters // *Spectrochim Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2021. – V. 258. – P. 119762.

17. Jing, B., Du, Y.-C., Zhu, A.-X. 3-Ethyl-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thione // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep.* – 2012. – V. 68. – N. 6. – P. 1802–1802.

18. Koparir, M., Orek, C., Parlak, A.E., Söylemez, A., Koparir, P., Karatepe, M., Dastan, S.D. Synthesis and biological activities of some novel aminomethyl derivatives of 4-substituted-5-(2-thienyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 63. – P. 340–346.

19. Galstyan, A.S., Grigoryan, S. V., Samvelyan, M.A., Frangyan, V.R., Yeganyan, T.H., Ayvazyan, A.G., Ghochikyan, T. V. On Features of Halocyclization of 4-Allyl-5-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-thiones and Synthesis of New Derivatives of 1,2,3-Triazoles // *ChemistrySelect.* – 2022. – V. 7. – N. 19.

20. Othman, R. Ben, Massip, S., Marchivie, M., Jarry, C., Vercouillie, J., Chalon, S., Guillaumet, G., Suzenet, F., Routier, S. Sulfur–Carbon Bond Formation through Ring-Opening of Triazolothiadiazole with Organometallics // *European J. Org. Chem.* – 2014. – V. 2014. – N. 15. – P. 3225–3231.
21. Rode, N.D., Sonawane, A.D., Nawale, L., Khedkar, V.M., Joshi, R.A., Likhite, A.P., Sarkar, D., Joshi, R.R. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 3-aryl-5-(alkyl-thio)-1 H -1,2,4-triazoles derivatives targeting *Mycobacterium tuberculosis* // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2017. – V. 90. – N. 6. – P. 1206–1214.
22. Erkhitueva, E.B., Dogadina, A. V., Khramchikhin, A. V., Ionin, B.I. Regioselectivity of the reaction of 4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives with chloroethynylphosphonates and structure of the products // *Russ. J. Org. Chem.* – 2013. – V. 49. – N. 4. – P. 580–590.
23. Faridoon, Hussein, W.M., Vella, P., Islam, N.U., Ollis, D.L., Schenk, G., McGeary, R.P. 3-Mercapto-1,2,4-triazoles and N-acylated thiosemicarbazides as metallo- $\beta$ -lactamase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. – N. 1. – P. 380–386.
24. Nara, H., Kaieda, A., Sato, K., Naito, T., Mototani, H., Oki, H., Yamamoto, Y., Kuno, H., Santou, T., Kanzaki, N., Terauchi, J., Uchikawa, O., Kori, M. Discovery of novel, highly potent, and selective matrix metalloproteinase (MMP)-13 inhibitors with a 1,2,4-triazol-3-yl moiety as a zinc binding group using a structure-based design approach // *J. Med. Chem.* – 2017. – V. 60. – N. 2. – P. 608–626.
25. Zhou, W., Xu, C., Dong, G., Qiao, H., Yang, J., Liu, H., Ding, L., Sun, K., Zhao, W. Development of phenyltriazole thiol-based derivatives as highly potent inhibitors of DCN1-UBC12 interaction // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 217. – P. 113326.
26. Guda, D.R., Wang, T., Cho, H.M., Lee, M.E. Trimethylsilyl isothiocyanate (TMSNCS): An efficient reagent for the one-pot synthesis of mercapto-1,2,4-triazoles // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – N. 39. – P. 5238–5242.
27. Peng, K., Li, Y., Bai, Y., Jiang, T., Sun, H., Zhu, Q., Xu, Y. Discovery of novel nonpeptide small-molecule NRP1 antagonists: Virtual screening, molecular simulation and structural modification // *Bioorg. Med. Chem.* – 2020. – V. 28. – N. 1.
28. Abdelhafez, O.M., Amin, K.M., Ali, H.I., Abdalla, M.M., Batran, R.Z. Synthesis of new 7-oxycoumarin derivatives as potent and selective monoamine oxidase A inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – N. 23. – P. 10424–10436.

29. Deprez-Poulain, R.F., Charton, J., Leroux, V., Deprez, B.P. Convenient synthesis of 4H-1,2,4-triazole-3-thiols using di-2-pyridylthionocarbonate // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – N. 46. – P. 8157–8162.
30. Legru, A., Verdirosa, F., Vo-Hoang, Y., Tassone, G., Vascon, F., Thomas, C.A., Sannio, F., Corsica, G., Benvenuti, M., Feller, G., Coulon, R., Marcoccia, F., Devente, S.R., Bouajila, E., Piveteau, C., Leroux, F., Deprez-Poulain, R., Deprez, B., Licznar-Fajardo, P., Crowder, M.W., Cendron, L., Pozzi, C., Mangani, S., Docquier, J.-D., Hernandez, J.-F., Gavara, L. Optimization of 1,2,4-Triazole-3-thiones toward Broad-Spectrum Metallo- $\beta$ -lactamase Inhibitors Showing Potent Synergistic Activity on VIM- and NDM-1-Producing Clinical Isolates // *J. Med. Chem.* – 2022. – V. 65. – N. 24. – P. 16392–16419.
31. Gogoi, A., Guin, S., Rajamanickam, S., Rout, S.K., Patel, B.K. Synthesis of 1,2,4-Triazoles via Oxidative Heterocyclization: Selective C-N Bond over C-S Bond Formation // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – N. 18. – P. 9016–9027.
32. Yang, H., Yan, R., Jiang, Y., Yang, Z., Zhang, X., Zhou, M., Wu, X., Zhang, T., Zhang, J. Design, synthesis and biological evaluation of 2-amino-4-(1,2,4-triazol)pyridine derivatives as potent EGFR inhibitors to overcome TKI-resistance // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 187. – P. 111966.
33. Khankischpur, M., Kurz, T. Convenient microwave-assisted synthesis of 5-functionalized 1,2,4-triazolium ylides starting from N',N'-disubstituted carbohydrazonamides // *European J. Org. Chem.* – 2008. – N. 35. – P. 6029–6033.
34. Raghu Prasad, M., Raghuram Rao, A., Shanthan Rao, P., Rajan, K.S., Meena, S., Madhavi, K. Synthesis and adenosine receptor binding studies of some novel triazolothienopyrimidines // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – V. 43. – N. 3. – P. 614–620.
35. Ibrahim, M.K., Taghour, M.S., Metwaly, A.M., Belal, A., Mehany, A.B.M., Elhendawy, M.A., Radwan, M.M., Yassin, A.M., El-Deeb, N.M., Hafez, E.E., ElSohly, M.A., Eissa, I.H. Design, synthesis, molecular modeling and anti-proliferative evaluation of novel quinoxaline derivatives as potential DNA intercalators and topoisomerase II inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 155. – P. 117–134.
36. El-Adl, K., Ibrahim, M.K., Alesawy, M.S.I., Eissa, I.H. [1,2,4]Triazolo[4,3-c]quinazoline and bis([1,2,4]triazolo)[4,3-a:4',3'-c]quinazoline derived DNA intercalators: Design, synthesis, in silico ADMET profile, molecular docking and anti-proliferative evaluation studies // *Bioorg. Med. Chem.* – 2021. – V. 30. – N. August 2020. – P. 115958.

37. Farghaly, A.M., AboulWafa, O.M., Baghdadi, H.H., Abd El Razik, H.A., Sedra, S.M.Y., Shamaa, M.M. New thieno[3,2-d]pyrimidine-based derivatives: Design, synthesis and biological evaluation as antiproliferative agents, EGFR and ARO inhibitors inducing apoptosis in breast cancer cells // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 115. – P. 105208.
38. Zhao, J., Fang, L., Zhang, X., Liang, Y., Gou, S. Synthesis and biological evaluation of new [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine derivatives as potential c-Met inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N. 16. – P. 3483–3493.
39. Mohamed, M.S., Sayed, A.I., Khedr, M.A., Soror, S.H. Design, synthesis, assessment, and molecular docking of novel pyrrolopyrimidine (7-deazapurine) derivatives as non-nucleoside hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N. 9. – P. 2146–2157.
40. El-Metwally, S.A., Khalil, A.K., El-Sayed, W.M. Design, molecular modeling and anticancer evaluation of thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives as inhibitors of topoisomerase II // *Bioorg. Chem.* – 2020. – V. 94. – P. 103492.
41. Prieto, A., Uzel, A., Bouyssi, D., Monteiro, N. Thiocyanation of N,N-Dialkylhydrazonoyl Bromides: An Entry to Sulfur-Containing 1,2,4-Triazole Derivatives // *European J. Org. Chem.* – 2017. – V. 2017. – N. 28. – P. 4201–4204.
42. Wang, X., Wang, R., Zhang, Z.S., Zhang, G.Y., Jin, Z., Shen, R., Du, D., Tang, Y.Z. Semisynthetic pleuromutilin antimicrobials with therapeutic potential against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by targeting 50S ribosomal subunit // *Eur. J. Med. Chem.* – 2022. – V. 237. – P. 114341.
43. Xiao, S., Wang, X., Xu, L., Li, T., Cao, J., Zhao, Y. Novel panaxadiol triazole derivatives induce apoptosis in HepG-2 cells through the mitochondrial pathway // *Bioorg. Chem.* – 2020. – V. 102. – N. July. – P. 104078.
44. Youssef, M.F., Nafie, M.S., Salama, E.E., Boraiei, A.T.A., Gad, E.M. Synthesis of New Bioactive Indolyl-1,2,4-Triazole Hybrids As Dual Inhibitors for EGFR/PARP-1 Targeting Breast and Liver Cancer Cells // *ACS Omega.* – 2022. – V. 7. – N. 49. – P. 45665–45677.
45. Melnikova, I., Roh, J., Kuneš, J., Artamonova, T., Zevatskii, Y., Myznikov, L. Non-catalyzed addition of heterocyclic thiols and 5-substituted-1H-tetrazoles to vinyl ethers // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. – N. 40. – P. 3842–3845.

46. Galstyan, A.S., Ghochikyan, T. V., Frangyan, V.R., Tamazyan, R.A., Ayyazyan, A.G. Synthesis of Novel Derivatives of 1,2,4-Triazoles // *ChemistrySelect*. – 2018. – V. 3. – N. 35. – P. 9981–9985.
47. Cui, J., Jin, J., Chaudhary, A.S., Hsieh, Y.H., Zhang, H., Dai, C., Damera, K., Chen, W., Tai, P.C., Wang, B. Design, Synthesis and Evaluation of Triazole-Pyrimidine Analogues as SecA Inhibitors // *ChemMedChem*. – 2016. – V. 11. – N. 1. – P. 43–56.
48. Starosotnikov, A.M., Bastrakov, M.A., Kachala, V. V., Fedyanin, I. V., Klimova, T.A., Ivanova, V. V., Dalinger, I.L. Simple Synthesis of Fused Thiazolo[4,5-b ]pyridines through Successive  $S_NAr$  Processes // *Synlett*. – 2021. – V. 32. – N. 3. – P. 277–282.
49. Dyusebaeva, M.A., Kalugin, S.N. Thiosemicarbazides of piperidylacetic acid in the synthesis of bisheterocyclic compounds // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2015. – V. 85. – N. 7. – P. 1775–1778.
50. Sadek, M.M.E., El-Dayem, N.S.A., Hassan, S.Y., Mostafa, M.A., Yacout, G.A. Antioxidant and antitumor activities of new synthesized aromatic c-nucleoside derivatives // *Molecules*. – 2014. – V. 19. – N. 4. – P. 5163–5190.
51. Lin, G., Chen, Z., Duan, W., Wang, X., Lei, F. Synthesis and Biological Activity of Novel Myrtenal-Derived 2-Acyl-1,2,4-triazole-3-thione Compounds // *Chinese J. Org. Chem.* – 2018. – V. 38. – N. 8. – P. 2085.
52. Yang, P., Luo, J.-B., Wang, Z.-Z., Zhang, L.-L., Feng, J., Xie, X.-B., Shi, Q.-S., Zhang, X.-G. Synthesis, molecular docking, and evaluation of antibacterial activity of 1,2,4-triazole-norfloxacin hybrids // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 115. – N. May. – P. 105270.
53. Avcı, A., Taşçı, H., Kandemir, Ü., Can, Ö.D., Gökhan-Kelekçi, N., Tozkoparan, B. Synthesis, characterization, and in vivo pharmacological evaluation of novel mannich bases derived from 1,2,4-triazole containing a naproxen moiety // *Bioorg. Chem.* – 2020. – V. 100. – N. October 2019. – P. 103892.
54. Milošev, M.Z., Jakovljević, K., Joksović, M.D., Stanojković, T., Matić, I.Z., Perović, M., Tešić, V., Kanazir, S., Mladenović, M., Rodić, M. V., Leovac, V.M., Trifunović, S., Marković, V. Mannich bases of 1,2,4-triazole-3-thione containing adamantane moiety: Synthesis, preliminary anticancer evaluation, and molecular modeling studies // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2017. – V. 89. – N. 6. – P. 943–952.
55. Hozien, Z.A., EL-Mahdy, A.F.M., Abo Markeb, A., Ali, L.S.A., El-Sherief, H.A.H. Synthesis of Schiff and Mannich bases of new s -triazole derivatives and their potential

applications for removal of heavy metals from aqueous solution and as antimicrobial agents // RSC Adv. – 2020. – V. 10. – N. 34. – P. 20184–20194.

56. Liu, S., Qian, X., Song, G., Chen, J., Chen, W. Fluorine containing heterocyclic compounds: synthesis of 6-substituted-2-substituted-aryl-1,2,4-triazolo[5,1-b] 1,3,5-thiadiazin-7-one derivatives // J. Fluor. Chem. – 2000. – V. 105. – N. 1. – P. 111–115.

57. Meur, M. Le, Bourg, S., Massip, S., Marchivie, M., Jarry, C., Guillaumet, G., Routier, S. First Palladium-Catalyzed Direct Regioselective C-5 (Het) Arylation of Mono- or Disubstituted Thiazolo [3,2-b][1,2,4]triazoles // European J. Org. Chem. – 2014. – V. 105. – N. 17. – P. 3704–3714.

58. Ding, M., Wan, S., Wu, N., Yan, Y., Li, J., Bao, X. Synthesis, Structural Characterization, and Antibacterial and Antifungal Activities of Novel 1,2,4-Triazole Thioether and 6-Fluoroquinazoliny Moiey // J. Agric. Food Chem. – 2021. – V. 69. – N. 50. – P. 15084–15096.

59. Hozien, Z.A., El-mahdy, A.F.M., Ali, L.S.A., Markeb, A.A., El-sherief, H.A.H. One-Pot Synthesis of Some New s-Triazole Derivatives and Their Potential Application for Water Decontamination // ACS Omega. – 2021. – V. 6. – N. 39. – P. 25574–25584.

60. Shah, T.A., Ahmad, Z., Mir, N.A., Muneer, M., Rath, N.P., Ahmad, M. One step synthesis of highly functionalized thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole, triazolo[1,5-a]pyrimidine and triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine // RSC Adv. – 2015. – V. 5. – N. 130. – P. 107931–107937.

61. Tratrát, C., Haroun, M., Páparisva, A., Geronikaki, A., Kamoutsis, Ch., Ćirić, A., Glamočlija, J., Soković, M., Fotakis, Ch., Zoumpoulakis, P., Bhunia, S.S., Saxena, A.K. Design, synthesis and biological evaluation of new substituted 5-benzylideno-2-adamantylthiazol[3,2-b][1,2,4]triazol-6(5 H )ones. Pharmacophore models for antifungal activity // Arab. J. Chem. – 2018. – V. 11. – N. 4. – P. 573–590.

62. Britsun, V.N., Esipenko, A.N., Kudryavtsev, A.A., Lozinskii, M.O. Synthesis and Transformations of 2-R-5-Aryl-5,6-dihydro-7H-[1,2,4]-triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones // Russ. J. Org. Chem. – 2004. – V. 40. – N. 2. – P. 232–238.

63. Cuya, S.M., Bjornsti, M.-A., van Waardenburg, R.C.A.M. DNA topoisomerase-targeting chemotherapeutics: what's new? // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2017. – V. 80. – N. 1. – P. 1–14.

64. Hsiang, Y.H., Hertzberg, R., Hecht, S., Liu, L.F. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I // *J. Biol. Chem.* – 1985. – V. 260. – N. 27. – P. 14873–14878.
65. Hevener, Kirk E., Verstak, T.A., Lutat, K.E., Riggsbee, D.L., Mooney, J.W. Recent developments in topoisomerase-targeted cancer chemotherapy // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2018. – V. 8. – N. 6. – P. 844–861.
66. Li, F., Jiang, T., Li, Q., Ling, X. Camptothecin (CPT) and its derivatives are known to target topoisomerase I (TOP1) as their mechanism of action: did we miss something in CPT analogue molecular targets for treating human disease such as cancer? // *Am. J. Cancer Res.* – 2017. – V. 7. – N. 12. – P. 2350–2394.
67. Dexheimer, T., Antony, S., Marchand, C., Pommier, Y. Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase as a Target for Anticancer Therapy // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2008. – V. 8. – N. 4. – P. 381–389.
68. Pommier, Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond // *Nat. Rev. Cancer.* – 2006. – V. 6. – N. 10. – P. 789–802.
69. Lebedeva, N.A., Rechkunova, N.I., Lavrik, O.I. AP-site cleavage activity of tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 // *FEBS Lett.* – 2011. – V. 585. – N. 4. – P. 683–686.
70. Jakobsen, A.-K., Lauridsen, K.L., Samuel, E.B., Proszek, J., Knudsen, B.R., Hager, H., Stougaard, M. Correlation between topoisomerase I and tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 activities in non-small cell lung cancer tissue // *Exp. Mol. Pathol.* – 2015. – V. 99. – N. 1. – P. 56–64.
71. Perego, P., Cossa, G., Tinelli, S., Corna, E., Carenini, N., Gatti, L., De Cesare, M., Ciusani, E., Zunino, F., Luison, E., Canevari, S., Zaffaroni, N., Beretta, G.L. Role of tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 and inter-players in regulation of tumor cell sensitivity to topoisomerase I inhibition // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – V. 83. – N. 1. – P. 27–36.
72. Meisenberg, C., Gilbert, D.C., Chalmers, A., Haley, V., Gollins, S., Ward, S.E., El-Khamisy, S.F. Clinical and Cellular Roles for TDP1 and TOP1 in Modulating Colorectal Cancer Response to Irinotecan // *Mol. Cancer Ther.* – 2015. – V. 14. – N. 2. – P. 575–585.
73. Kovaleva, K., Oleshko, O., Mamontova, E., Yarovaya, O., Zakharova, O., Zakharenko, A., Kononova, A., Dyrkheeva, N., Cheresiz, S., Pokrovsky, A., Lavrik, O., Salakhutdinov, N. Dehydroabietylamine Ureas and Thioureas as Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibitors That

Enhance the Antitumor Effect of Temozolomide on Glioblastoma Cells // *J. Nat. Prod.* – 2019. – V. 82. – N. 9. – P. 2443–2450.

74. Dyrkheeva, N., Luzina, O., Filimonov, A., Zakharova, O., Ilina, E., Zakharenko, A., Kuprushkin, M., Nilov, D., Gushchina, I., Švedas, V., Salakhutdinov, N., Lavrik, O. Inhibitory Effect of New Semisynthetic Usnic Acid Derivatives on Human Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 // *Planta Med.* – 2019. – V. 85. – N. 2. – P. 103–111.

75. Li-Zhulanov, N., Zakharenko, A., Chepanova, A., Patel, J., Zafar, A., Volcho, K., Salakhutdinov, N., Reynisson, J., Leung, I., Lavrik, O. A Novel Class of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibitors That Contains the Octahydro-2H-chromen-4-ol Scaffold // *Molecules.* – 2018. – V. 23. – N. 10. – P. 2468.

76. Kaur, R., Ranjan Dwivedi, A., Kumar, B., Kumar, V. Recent Developments on 1,2,4-Triazole Nucleus in Anticancer Compounds: A Review // *Anticancer Agents Med Chem.* – 2016. – V. 16. – N. 4. – P. 465–489.

77. Akgun, B., Hall, D.G. Fast and Tight Boronate Formation for Click Bioorthogonal Conjugation // *Angew. Chem.* – 2016. – V. 55. – N. 12. – P. 3909–3913.

78. Yue, L., Li, J., Chen, W., Liu, X., Jiang, Q., Xia, W. Geraniol grafted chitosan oligosaccharide as a potential antibacterial agent // *Carbohydr. Polym.* – 2017. – V. 176. – P. 356–364.

79. Liu, F., Vijayakrishnan, B., Faridmoayer, A., Taylor, T.A., Parsons, T.B., Bernardes, G.J.L., Kowarik, M., Davis, B.G. Rationally Designed Short Polyisoprenol-Linked PglB Substrates for Engineered Polypeptide and Protein N-Glycosylation // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136. – N. 2. – P. 566–569.

80. Jocelyn, P.C., Polgar, N. 26. Methyl-substituted  $\alpha\beta$ -unsaturated acids. Part I // *J. Chem. Soc.* – 1953. – P. 132–137.

81. Kitahara, T., Horiguchi, A., Mori, K. The synthesis of (-)-sirenin. sperm attractant of the water mold // *Tetrahedron.* – 1988. – V. 44. – N. 15. – P. 4713–4720.

82. Lin, G.-S., Duan, W.-G., Yang, L.-X., Huang, M., Lei, F.-H. Synthesis and Antifungal Activity of Novel Myrtenal-Based 4-Methyl-1,2,4-triazole-thioethers // *Molecules.* – 2017. – V. 22. – N. 2. – P. 193.

83. Wang, W., Zhang, X., Zhao, Y., Liu, X., Zhang, Z., Wang, M. Divergent synthesis of four isomers of 6,7-dihydroxy-3,7-dimethyloct-2-enoic acid, esters and evaluation for the antifungal activity // *Chin. Chem. Lett.* – 2018. – V. 29. – N. 12. – P. 1872–1874.

84. Fesatidou, M., Zagaliotis, P., Camoutsis, C., Petrou, A., Eleftheriou, P., Tratrat, C., Haroun, M., Geronikaki, A., Ciric, A., Sokovic, M. 5-Adamantan thiadiazole-based thiazolidinones as antimicrobial agents. Design, synthesis, molecular docking and evaluation // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018. – V. 26. – N. 16. – P. 4664–4676.
85. Munkuev, A.A., Mozhaitsev, E.S., Chepanova, A.A., Suslov, E. V., Korchagina, D. V., Zakharova, O.D., Ilina, E.S., Dyrkheeva, N.S., Zakharenko, A.L., Reynisson, J., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. Novel TDP1 Inhibitors Based on Adamantane Connected with Monoterpene Moieties via Heterocyclic Fragments // *Molecules.* – 2021. – V. 26. – N. 11. – P. 3128.
86. Munkuev, A.A., Dyrkheeva, N.S., Kornienko, T.E., Ilina, E.S., Ivankin, D.I., Suslov, E. V., Korchagina, D. V., Gatilov, Y. V., Zakharenko, A.L., Malakhova, A.A., Reynisson, J., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. Adamantane-Monoterpenoid Conjugates Linked via Heterocyclic Linkers Enhance the Cytotoxic Effect of Topotecan // *Molecules.* – 2022. – V. 27. – N. 11. – P. 3374.
87. Zhou, W., Xu, C., Dong, G., Qiao, H., Yang, J., Liu, H., Ding, L., Sun, K., Zhao, W. Development of phenyltriazole thiol-based derivatives as highly potent inhibitors of DCN1-UBC12 interaction // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 217. – P. 113326.
88. Aronoff, M.R., Egli, J., Menichelli, M., Wennemers, H.  $\gamma$ -Azaproline Confers pH Responsiveness and Functionalizability on Collagen Triple Helices // *Angew. Chem.* – 2019. – V. 58. – N. 10. – P. 3143–3146.
89. Braschi, I., Cardillo, G., Tomasini, C., Venezia, R. Highly Diastereoselective Alkylation of Perhydropyrimidin-4-ones Directed toward the Synthesis of  $\alpha$ -Substituted  $\beta$ -Amino Acids. 2. // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – N. 24. – P. 7292–7298.
90. Loza, E., Sarciaux, M., Ikaunieks, M., Katkevics, M., Kukosha, T., Trufilkina, N., Ryabova, V., Shubin, K., Pantel, L., Serri, M., Huseby, D.L., Cao, S., Yadav, K., Hjort, K., Hughes, D., Gualtieri, M., Suna, E., Racine, E. Structure-activity relationship studies on the inhibition of the bacterial translation of novel Odilorhabdins analogues // *Bioorg. Med. Chem.* – 2020. – V. 28. – N. 11. – P. 115469.
91. Jensen, P.W., Falconi, M., Kristoffersen, E.L., Simonsen, A.T., Cifuentes, J.B., Marcussen, L.B., Frøhlich, R., Vagner, J., Harmsen, C., Juul, S., Ho, Y.-P., Withers, M.A., Lupski, J.R., Koch, J., Desideri, A., Knudsen, B.R., Stougaard, M. Real-time detection of TDP1 activity using a fluorophore–quencher coupled DNA-biosensor // *Biosens. Bioelectron.* – 2013. – V. 48. – P. 230–237.

92. Antony, S., Marchand, C., Stephen, A.G., Thibaut, L., Agama, K.K., Fisher, R.J., Pommier, Y. Novel high-throughput electrochemiluminescent assay for identification of human tyrosyl-DNA phosphodiesterase (TDP1) inhibitors and characterization of furamide (NSC 305831) as an inhibitor of TDP1 // *Nucleic Acids Res.* – 2007. – V. 35. – N. 13. – P. 4474–4484.
93. Berida, T., McKee, S.R., Chatterjee, S., Manning, D.L., Li, W., Pandey, P., Tripathi, S.K., Mreyoud, Y., Smirnov, A., Doerksen, R.J., Jackson, M., Ducho, C., Stallings, C.L., Roy, S. Discovery, Synthesis, and Optimization of 1,2,4-Triazolyl Pyridines Targeting *Mycobacterium tuberculosis* // *ACS Infect. Dis.* – 2023. – V. 9. – N. 11. – P. 2282–2298.
94. Das, B.B., Huang, S.N., Murai, J., Rehman, I., Amé, J.-C., Sengupta, S., Das, S.K., Majumdar, P., Zhang, H., Biard, D., Majumder, H.K., Schreiber, V., Pommier, Y. PARP1–TDP1 coupling for the repair of topoisomerase I–induced DNA damage // *Nucleic Acids Res.* – 2014. – V. 42. – N. 7. – P. 4435–4449.
95. Belkina, A.C., Denis, G. V. BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer // *Nat. Rev. Cancer.* – 2012. – V. 12. – N. 7. – P. 465–477.
96. Lei, L., Xie, X., He, L., Chen, K., Lv, Z., Zhou, B., Li, Y., Hu, W., Zhou, Z. The bromodomain and extra-terminal domain inhibitor JQ1 synergistically sensitizes human colorectal cancer cells to topoisomerase I inhibitors through repression of Mre11-mediated DNA repair pathway // *Invest. New Drugs.* – 2021. – V. 39. – N. 2. – P. 362–376.
97. Kumar, A., Jaitak, V. Natural products as multidrug resistance modulators in cancer // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 176. – P. 268–291.
98. Lei, Z.-N., Teng, Q.-X., Zhang, W., Fan, Y.-F., Wang, J.-Q., Cai, C.-Y., Lu, K.W., Yang, D.-H., Wurlpel, J.N.D., Chen, Z.-S. Establishment and Characterization of a Topotecan Resistant Non-small Cell Lung Cancer NCI-H460/TPT10 Cell Line // *Front Cell Dev. Biol.* – 2020. – V. 8.
99. Ricci, J.W., Lovato, D.M., Severns, V., Sklar, L.A., Larson, R.S. Novel ABCG2 Antagonists Reverse Topotecan-Mediated Chemotherapeutic Resistance in Ovarian Carcinoma Xenografts // *Mol. Cancer Ther.* – 2016. – V. 15. – N. 12. – P. 2853–2862.
100. Деменция. Информационный бюллетень. Всемирная организация здравоохранения. 2023; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
101. H. Reddy, P., P. Reddy, T. Mitochondria as a Therapeutic Target for Aging and Neurodegenerative Diseases // *Curr. Alzheimer Res.* – 2011. – V. 8. – N. 4. – P. 393–409.
102. Swerdlow, R.H., Khan, S.M. A “mitochondrial cascade hypothesis” for sporadic Alzheimer’s disease // *Med. Hypotheses.* – 2004. – V. 63. – N. 1. – P. 8–20.

103. Morán, M., Moreno-Lastres, D., Marín-Buera, L., Arenas, J., Martín, M.A., Ugalde, C. Mitochondrial respiratory chain dysfunction: Implications in neurodegeneration // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – V. 53. – N. 3. – P. 595–609.
104. Li, X., Bao, X., Wang, R. Neurogenesis-based epigenetic therapeutics for Alzheimer's disease (Review) // *Mol. Med. Rep.* – 2016. – V. 14. – N. 2. – P. 1043–1053.
105. Chen, F., Du, Y., Esposito, E., Liu, Y., Guo, S., Wang, X., Lo, E.H., Xing, C., Ji, X. Effects of Focal Cerebral Ischemia on Exosomal Versus Serum miR126 // *Transl. Stroke Res.* – 2015. – V. 6. – N. 6. – P. 478–484.
106. Zhang, K., Schrag, M., Crofton, A., Trivedi, R., Vinters, H., Kirsch, W. Targeted proteomics for quantification of histone acetylation in Alzheimer's disease // *Proteomics.* – 2012. – V. 12. – N. 8. – P. 1261–1268.
107. Vaiserman, A.M., Pasyukova, E.G. Epigenetic drugs: a novel anti-aging strategy? // *Front. Genet.* – 2012. – V. 3.
108. Zhang, L., Zhang, J., Jiang, Q., Zhang, L., Song, W. Zinc binding groups for histone deacetylase inhibitors // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2018. – V. 33. – N. 1. – P. 714–721.
109. Yue, K., Qin, M., Huang, C., James Chou, C., Jiang, Y., Li, X. Comparison of three zinc binding groups for HDAC inhibitors – A potency, selectivity and enzymatic kinetics study // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2022. – V. 70. – P. 128797.
110. Wang, E., Sun, H., Wang, J., Wang, Z., Liu, H., Zhang, J.Z.H., Hou, T. End-Point Binding Free Energy Calculation with MM/PBSA and MM/GBSA: Strategies and Applications in Drug Design // *Chem. Rev.* – 2019. – V. 119. – N. 16. – P. 9478–9508.
111. Moreno, N., Recio, R., Valdivia, V., Khiar, N., Fernández, I. N -Isopropylsulfinylimines vs. N-tert -butylsulfinylimines in the stereoselective synthesis of sterically hindered amines: an improved synthesis of enantiopure (R)- and (S)-rimantadine and the trifluoromethylated analogues // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – V. 17. – N. 46. – P. 9854–9858.
112. Wu, H., Andres, R., Wang, Q., Zhu, J. Catalytic Enantioselective  $\alpha$ -Ketol Rearrangement // *Angew. Chem.* – 2019. – V. 58. – N. 2. – P. 499–503.
113. Gilbert, J.C., Weerasooriya, U. Diazoethenes: their attempted synthesis from aldehydes and aromatic ketones by way of the Horner-Emmons modification of the Wittig reaction. A facile synthesis of alkynes // *J. Org. Chem.* – 1982. – V. 47. – N. 10. – P. 1837–1845.
114. Mukherjee, A., Wu, Q., le Noble, W.J. Face Selection in Claisen Rearrangements // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – N. 12. – P. 3270–3274.

115. Munkuev, A.A., Sheshkovas, A.Zh., Suslov, E. V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Optimization of the Synthesis of 2-Adamantanecarboxylic Acid // *Chemistry for Sustainable Development*. – 2022. – V. 30. – N. 6. – P. 632–636.
116. Paul, S., Filippini, D., Ficarra, F., Melnychenko, H., Janot, C., Silvi, M. Oxetane Synthesis via Alcohol C–H Functionalization // *J. Am. Chem. Soc.* – 2023. – V. 145. – N. 29. – P. 15688–15694.
117. Rani, A., Singh, G., Singh, A., Maqbool, U., Kaur, G., Singh, J. CuAAC-ensembled 1,2,3-triazole-linked isosteres as pharmacophores in drug discovery: review // *RSC Adv.* – 2020. – V. 10. – N. 10. – P. 5610–5635.
118. Bonandi, E., Christodoulou, M.S., Fumagalli, G., Perdicchia, D., Rastelli, G., Passarella, D. The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry // *Drug Discov. Today*. – 2017. – V. 22. – N. 10. – P. 1572–1581.
119. Massarotti, A., Aprile, S., Mercalli, V., Del Grosso, E., Grosa, G., Sorba, G., Tron, G.C. Are 1,4- and 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles Good Pharmacophoric Groups? // *ChemMedChem*. – 2014. – V. 9. – N. 11. – P. 2497–2508.
120. Haldón, E., Nicasio, M.C., Pérez, P.J. Copper-catalysed azide–alkyne cycloadditions (CuAAC): an update // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – N. 37. – P. 9528–9550.
121. Tavares, M.T., Kozikowski, A.P., Shen, S. Mercaptoacetamide: A promising zinc-binding group for the discovery of selective histone deacetylase 6 inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 209. – P. 112887.
122. Wotton, D., Pemberton, L.F., Merrill-Schools, J. SUMO and Chromatin Remodeling. // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – V. 963. – P. 35–50.
123. E. Neganova, M., G. Klochkov, S., V. Afanasieva, S., P. Serkova, T., S. Chudinova, E., O. Bachurin, S., Prakash Reddy, V., Aliev, G., F. Shevtsova, E. Neuroprotective effects of the securinine-analogues: identification of Allomargaritarine as a lead compound // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. – 2016. – V. 15. – N. 1. – P. 102–107.
124. Sweeney, P., Park, H., Baumann, M., Dunlop, J., Frydman, J., Kopito, R., McCampbell, A., Leblanc, G., Venkateswaran, A., Nurmi, A., Hodgson, R. Protein misfolding in neurodegenerative diseases: implications and strategies // *Transl. Neurodegener.* – 2017. – V. 6. – N. 1. – P. 6.

125. Weydt, P., La Spada, A.R. Targeting protein aggregation in neurodegeneration – lessons from polyglutamine disorders // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2006. – V. 10. – N. 4. – P. 505–513.
126. Phan, H., Samarat, K., Takamura, Y., Azo-Oussou, A., Nakazono, Y., Vestergaard, M. Polyphenols Modulate Alzheimer’s Amyloid Beta Aggregation in a Structure-Dependent Manner // *Nutrients.* – 2019. – V. 11. – N. 4. – P. 756.
127. Neganova, M.E., Klochkov, S.G., Petrova, L.N., Shevtsova, E.F., Afanasieva, S. V., Chudinova, E.S., Fisenko, V.P., Bachurin, S.O., Barreto, G.E., Aliev, G. Securinine Derivatives as Potential Anti-amyloid Therapeutic Approach. // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* – 2017. – V. 16. – N. 3. – P. 351–355.
128. Vera, F., Tejedor, R.M., Romero, P., Barberá, J., Ros, M.B., Serrano, J.L., Sierra, T. Light-Driven Supramolecular Chirality in Propeller-Like Hydrogen-Bonded Complexes That Show Columnar Mesomorphism // *Angew. Chem.* – 2007. – V. 46. – N. 11. – P. 1873–1877.
129. Siu, J.C., Parry, J.B., Lin, S. Aminoxyl-Catalyzed Electrochemical Diazidation of Alkenes Mediated by a Metastable Charge-Transfer Complex // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V. 141. – N. 7. – P. 2825–2831.
130. Terashima, T., Mes, T., De Greef, T.F.A., Gillissen, M.A.J., Besenius, P., Palmans, A.R.A., Meijer, E.W. Single-Chain Folding of Polymers for Catalytic Systems in Water // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – N. 13. – P. 4742–4745.
131. Saito, T., Yagai, S. Hierarchical self-assembly of an azobenzene dyad with inverted amide connection into toroidal and tubular nanostructures // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18. – N. 21. – P. 3996–3999.
132. Sen, S.E., Roach, S.L. A Convenient Two-Step Procedure for the Synthesis of Substituted Allylic Amines from Allylic Alcohols // *Synthesis (Stuttg).* – 1995. – V. 1995. – N. 07. – P. 756–758.
133. Eleftheriadis, N., Neochoritis, C.G., Leus, N.G.J., van der Wouden, P.E., Dömling, A., Dekker, F.J. Rational Development of a Potent 15-Lipoxygenase-1 Inhibitor with in Vitro and ex Vivo Anti-inflammatory Properties // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – N. 19. – P. 7850–7862.
134. Tan, W.-Y., Lu, Y., Zhao, J.-F., Chen, W., Zhang, H. Oxidation of Primary Alcohols and Aldehydes to Carboxylic Acids via Hydrogen Atom Transfer // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – N. 17. – P. 6648–6653.

135. Zhao, S., Mankad, N.P. Cu-Catalyzed Hydroxymethylation of Unactivated Alkyl Iodides with CO To Provide One-Carbon-Extended Alcohols // *Angew. Chem.* – 2018. – V. 57. – N. 20. – P. 5867–5870.
136. Tao, L., Yang, W., Zhao, W. Synthesis of Carboxylic Acids, Esters, and Amides from 1,1-Dibromoalkenes via Oxidation of Alkynyl Boronate Intermediates // *ChemistrySelect.* – 2021. – V. 6. – N. 33. – P. 8532–8536.
137. Ha, S., Lee, Y., Kwak, Y., Mishra, A., Yu, E., Ryou, B., Park, C.-M. Alkyne-Alkene [2 + 2] cycloaddition based on visible light photocatalysis. // *Nat. Commun.* – 2020. – V. 11. – N. 1. – P. 2509.
138. Aida, K., Hirao, M., Funabashi, A., Sugimura, N., Ota, E., Yamaguchi, J. Catalytic reductive ring opening of epoxides enabled by zirconocene and photoredox catalysis // *Chem.* – 2022. – V. 8. – N. 6. – P. 1762–1774.
139. Frantz, M.-C., Skoda, E.M., Sacher, J.R., Epperly, M.W., Goff, J.P., Greenberger, J.S., Wipf, P. Synthesis of analogs of the radiation mitigator JP4-039 and visualization of BODIPY derivatives in mitochondria // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11. – N. 25. – P. 4147.
140. Harnying, W., Sudkaow, P., Biswas, A., Berkessel, A. N-Heterocyclic Carbene/Carboxylic Acid Co-Catalysis Enables Oxidative Esterification of Demanding Aldehydes/Enals, at Low Catalyst Loading // *Angew. Chem.* – 2021. – V. 60. – N. 36. – P. 19631–19636.
141. Sharma, A., Hartwig, J.F. Metal-catalysed azidation of tertiary C–H bonds suitable for late-stage functionalization // *Nature.* – 2015. – V. 517. – N. 7536. – P. 600–604.
142. Yun, P., Zhuanquan, X., Shengliang, L., Guorong, F., Shangxing, C., Zongde, W. Synthesis and Herbicidal Activity of Hydroxycitronellal Oxime and Its Alkyl Ethers // *Biomass Chemical Engineering.* – 2021. – V. 55. – N. 2. – P. 55-59.
143. Boyer, N., Gloanec, P., De Nanteuil, G., Jubault, P., Quirion, J. Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -Difluoro- $\beta$ -amino Esters or gem -Difluoro- $\beta$ -lactams as Potential Metalloprotease Inhibitors // *European J. Org. Chem.* – 2008. – V. 2008. – N. 25. – P. 4277–4295.
144. Vishwanatha, T.M., Kurpiewska, K., Kalinowska- $\text{Th}\ddot{u}\text{scik}$ , J., Dömling, A. Cysteine Isocyanide in Multicomponent Reaction: Synthesis of Peptido-Mimetic 1,3-Azoles // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – N. 18. – P. 9585–9594.