

ФИО соискателя Галочкин Антон Андреевич

Название диссертации *Синтез новых фармакологически ориентированных производных имидазо[4,5-d]имидазола*

Шифр специальности – 1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

E-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

4 октября 2024 года

Дата приема к защите

10 октября 2024 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

23 октября 2024 года

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

---

*На правах рукописи*



**Галочкин Антон Андреевич**

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

1.4.3 — Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Москва — 2024**

Работа выполнена в лаборатории азотсодержащих соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ**     **Баранов Владимир Владимирович,**  
кандидат химических наук, старший научный сотрудник  
лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ**   **Белоглазкина Елена Кимовна,**  
доктор химических наук, профессор кафедры органической химии, заведующая лабораторией биологически активных органических соединений Химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова

**Перевалов Валерий Павлович,**  
доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д. И. Менделеева

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ**     Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ»).

Защита диссертации состоится «25» декабря 2024 г. в 12<sup>30</sup> часов на заседании Диссертационного совета 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан «30» октября 2024 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47, учёному секретарю диссертационного совета ИОХ РАН

Учёный секретарь диссертационного совета  
24.1.092.01 ИОХ РАН  
доктор химических наук



Г. А. Газиева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

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

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

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

Для выполнения поставленной цели предполагалось решить следующие основные задачи:

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

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

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

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

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

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

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

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Разработка методов синтеза 1-замещенных, в том числе энантиомерно чистых, 1,3-, 1,4-, 1,3,4-замещенных семиотиогликольурилов, 1,3-дизамещенных тиогликольурилов и их изотиоурониевых солей.
2. Разработка процесса селенирования изотиоурониевых солей для синтеза целевых тиоселено(семиселено)гликольурилов.
3. Синтез новых гетероциклических систем – 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолов и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолов.
4. Синтез новых гибридных молекул, включающих имидазо[4,5-*d*]имидазольный и оксиндольный фрагменты.
5. Исследование биологической активности полученных соединений.

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

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на российских и международных конференциях.

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

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

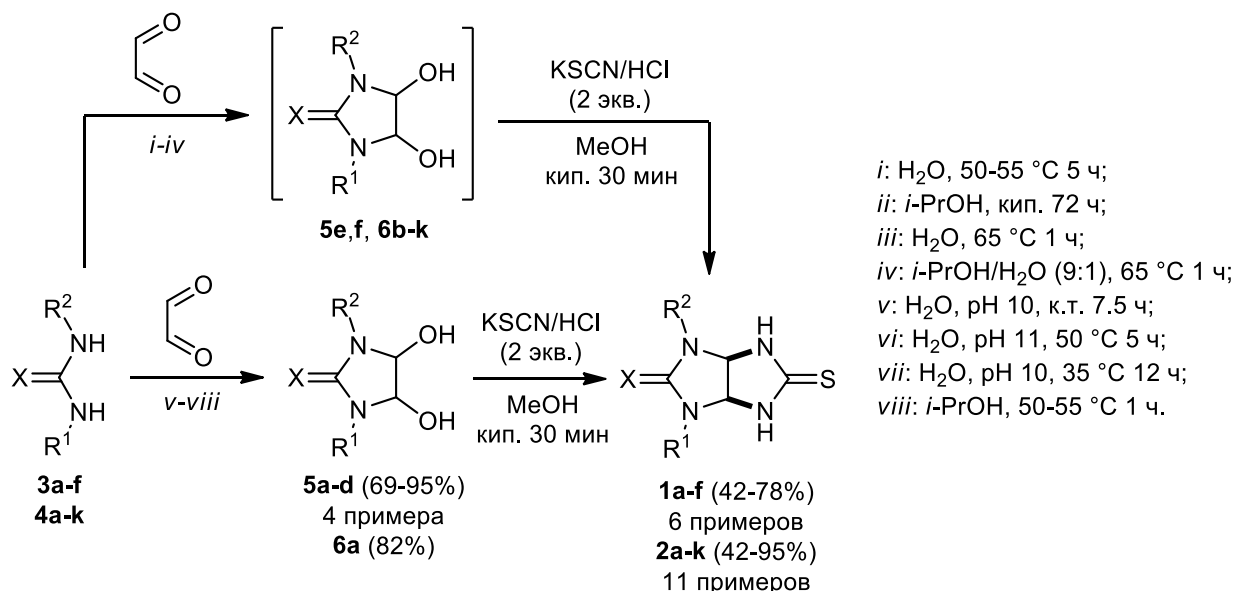
**Структура и объём работы.** Диссертация состоит из списка сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Материал изложен на 200 страницах машинописного текста, библиографический список включает 231 наименование.

# ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

## 1 Синтез исходных семитио- и тиогликольбурилов

Известные незамещённый **1a**, 1,3-дизамещённые семитиогликольбурилы **1b-e**, тиогликольбурилы **2a-c**, новые 1,3-дипропилсемитиогликольбурил **1f** и 1,3-диалкилтиогликольбурилы **2d-k** получали конденсацией мочевины **3a-f** или тиомочевины **4a-k** с глиоксалем с образованием соответствующих 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов (ДГИ) **5a-f** или 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов (ДГИТ) **6a-k**, которые взаимодействовали с полученной *in situ* HNCS (схема 1). Условия синтеза ДГИТ **6d-k** (*iv*) разрабатывали. Выходы семитиогликольбурилов **1a-f** составили 42-78%, для тиогликольбурилов **2a-k** – 42-95%.

Схема 1

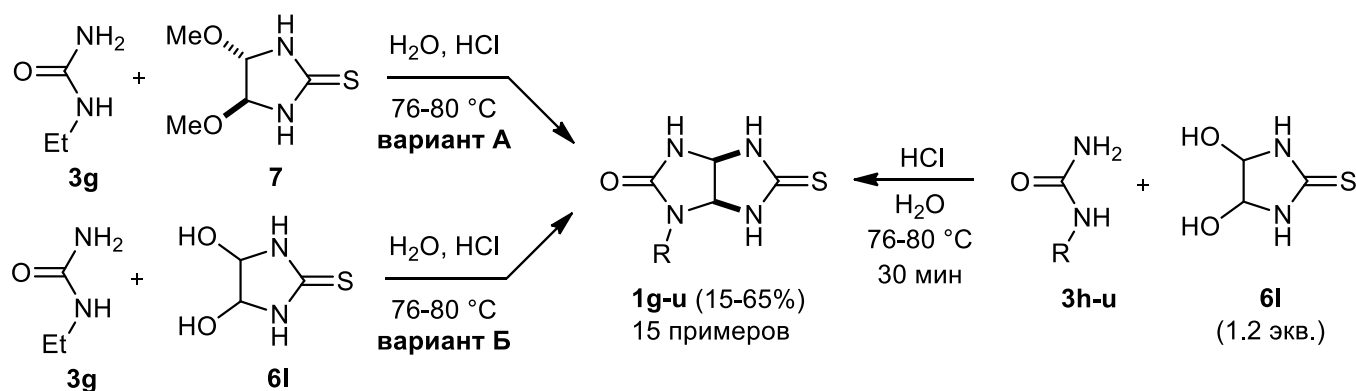


X = O, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H (**1a** (68%), **3a**, **5a** (69%, *v*)), Me (**1b** (78%), **3b**, **5b** (73%, *vi*)), Et (**1c** (67%), **3c**, **5c** (*i*)), Pr (**1f** (60%), **3f**, **5f** (*ii*)); R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me (**1d** (42%), **3d**, **5d** (97%, *vii*)), Et (**1e** (57%), **3e**, **5e** (95%, *vii*)); X = S, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (**2a** (89%), **4a**, **6b** (*iii*)), Et (**2b** (78%), **4b**, **6c** (*iii*)); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Et (**2c** (81%), **4c**, **6a** (82%, *viii*)), Pr (**2d** (47%), **4d**, **6d** (*iv*)), *i*-Pr (**2e** (58%), **4e**, **6e** (*iv*)), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (**2f** (95%), **4f**, **6f** (*iv*)), Bn (**2g** (42%), **4g**, **6g** (*iv*)), PMB (**2h** (82%), **4h**, **6h** (*iv*)); R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = *i*-Pr (**2i** (79%), **4i**, **6i** (*iv*)), Bn (**2j** (82%), **4j**, **6j** (*iv*)), PMB (**2k** (76%), **4k**, **6k** (*iv*)).

Для разработки метода синтеза новых представителей 1-замещённых семитиогликольбурилов подробно изучили 2 подхода, используя метод <sup>1</sup>H ЯМР мониторинга (схемы 2, 3). Разработку подхода 1 (схема 2) начали с изучения модельных реакций ДМИТ **7** (вариант А) или ДГИТ **6l** (вариант Б) с этилмочевинной **3g** в H<sub>2</sub>O при 76-80 °C, варьируя количество HCl и время реакции, контролируя полноту конверсии этилмочевинной **3g** в семитиогликольбурил **1g**. Показано, что при использовании ДГИТ **6l** (вариант Б) реакция идёт быстрее и эффективнее. Наибольший выход продукта **1g** достигается при реакции этилмочевинной **3g** с ДГИТ **6l** в соотношении **6l/3g** 1.2:1 в H<sub>2</sub>O в

присутствии 18 мольн.% 35% HCl<sub>(водн)</sub> при 76-80 °С в течение 30 мин. Разработанные условия применили для синтеза 1-замещённых семитиогликольурилов **1h-u**, используя взаимодействие 1-замещённых мочевины **3h-u** и ДГИТ **6l** (схема 2).

Схема 2



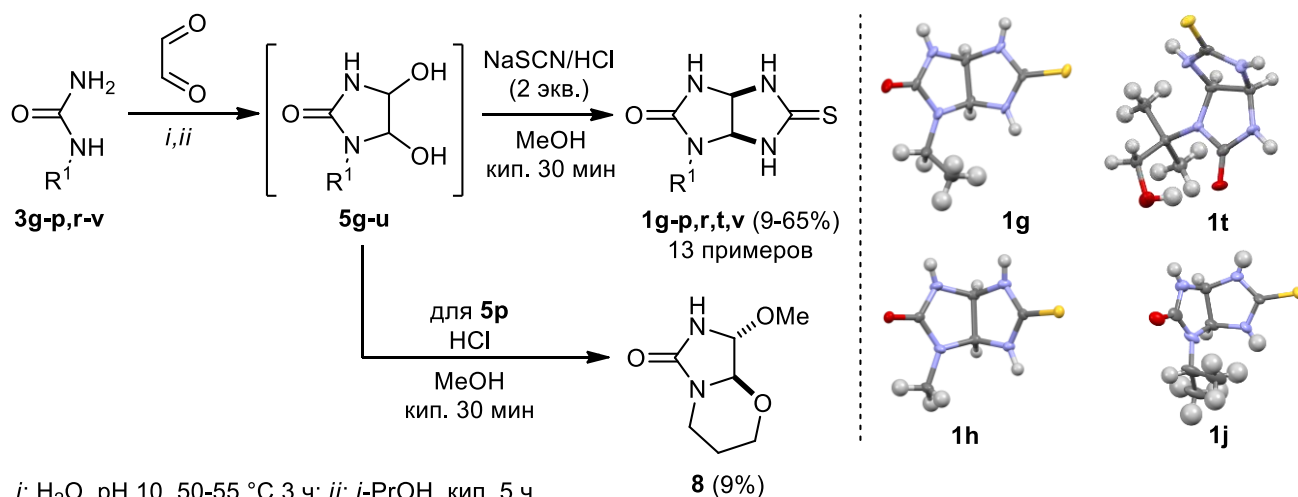
R = Me (**1h** (51%), **3h**), Et (**1g** (52%), **3g**), Pr (**1i** (20%), **3i**), *i*-Pr (**1j** (50%), **3j**), *t*-Bu (**1k** (61%), **3k**), Cy (**1l** (65%), **3l**), CH<sub>2</sub>c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> (**1m** (45%), **3m**), All (**1n** (40%), **3n**), Bn (**1o** (45%), **3o**), PMB (**1p** (46%), **3p**), Ph (**1q** (34%), **3q**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (**1r** (26%), **3r**), (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH (**1s** (15%), **3s**), C(Me<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH (**1t** (41%), **3t**), (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH (**1u** (36%), **3u**).

Для разработки подхода 2 (схема 3) сначала оптимизировали условия синтеза неизвестных 1-замещённых ДГИ **5g-u** из мочевины **3g-p,r-v** и глиоксаля. На примере реакции этилмочевины **3g** выяснили, что в условиях синтеза 1,3-диметилДГИ **5b** (H<sub>2</sub>O, pH 10, 50-55 °С) реакция полностью завершается за 3 ч. Для нерастворимых в воде мочевины **1n-p,v** разрабатывали отдельную методику синтеза ДГИ **5r-u** на примере реакции мочевины **1o**. Количественный выход ДГИ **5r** достигнут в условиях (*i*-PrOH, pH 7, кип. 5 ч). Разработанные условия использовали для синтеза ДГИ **5h-q** (i) и **5r-u** (ii) (схема 3). Полученные ДГИ **5g-u** использовались в конденсации с NaSCN и HCl без дополнительной очистки. В результате получена серия семитиогликольурилов **1g-p,r,t,v** с выходами 9-65%. В реакциях ДГИ **5p,q** с NaSCN семитиогликольурилы **1s,u** не образовывались. Вместо продукта **1s** из реакционной массы с выходом 9% выделен имидазооксазин **8**.

Сравнивая границы применимости каждого из подходов к синтезу 1-замещённых семитиогликольурилов **1g-v** можно сделать следующие выводы. Семитиогликольурилы **1q,s,u** (R = Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH) возможно синтезировать только с помощью подхода 1, в то время как 1-фенетилсемитиогликольурил **1v** может быть получен только с использованием подхода 2. Выходы соединений **1i,m-p,r** (R = Pr, CH<sub>2</sub>c-Pr, All, Bn, PMB, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH), полученных с помощью подхода 2 на 8–35% выше, а соединения **1h,k,l** (R = Me, Cy, *t*-Bu) получены с выходами на 11–56% выше при использовании подхода 1.



### Схема 3

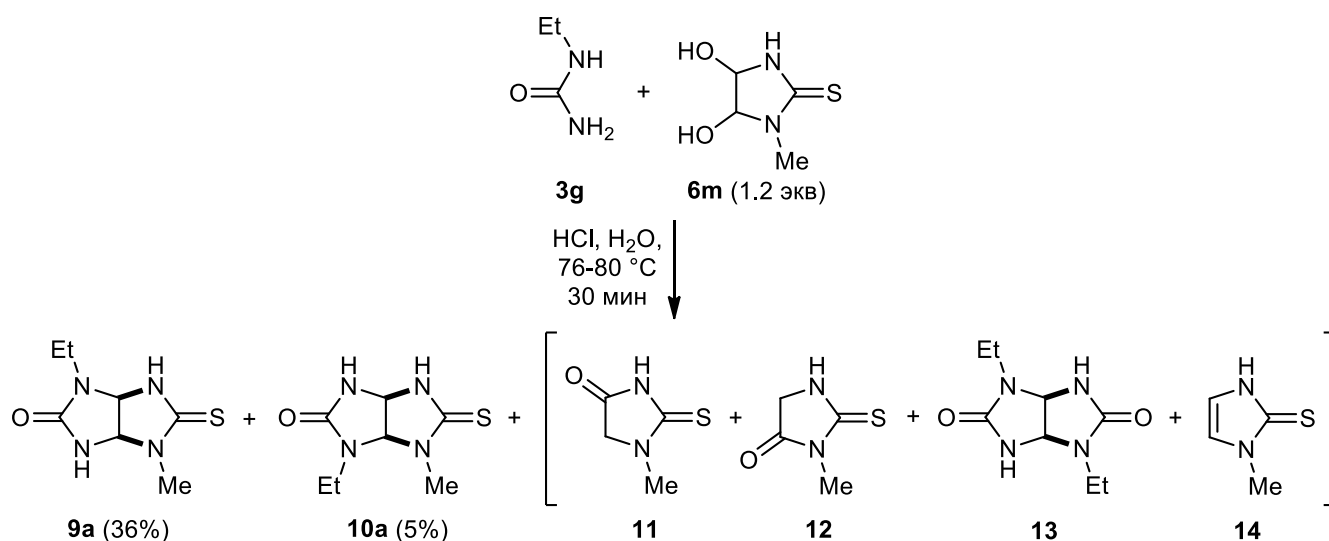


R = Me (**1h** (31%), **3h**, **7h**), Et (**1g** (58%), **3g**, **5g**), Pr (**1i** (55%), **3i**, **5i**), *i*-Pr (**1j** (52%), **3j**, **5j**), *t*-Bu (**1k** (50%), **3k**, **5k**), Cy (**1l** (9%), **3l**, **5l**), CH<sub>2</sub>*c*-Pr (**1m** (53%), **3m**, **5m**), All (**1n** (62%), **3n**, **5n**), Bn (**1o** (63%), **3o**, **5o**), PMB (**1p** (65%), **3p**, **5t**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (**1r** (54%), **3r**, **5n**), (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH (**3s**, **5p**), C(Me<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH (**1t** (45%), **3t**, **5o**), (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH (**3u**, **5q**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (**1v** (61%), **3v**, **5u**).

Выходы соединений **1g,j,t** (R = *i*-Pr, Et, C(Me<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH) практически одинаковые для обоих подходов (50–52%, 52–58%, 41–45%, соответственно), поэтому они могут быть синтезированы любым из предложенных методов. Строение соединений **1g,h,j,t** подтверждено методом РСА.

Дальнейшим развитием подхода 1 является его модификация для синтеза 1-алкил-4-метил- и 1-алкил-6-метилзамещённых семитиогликольурилов **9a-h**, **10a**: 1-метилДГИТ **6m** с 1-замещёнными мочевиной **3g,i-k,o,p,v,w**. На первом этапе подробно изучили модельную реакцию 1-метилДГИТ **6m** с этилмочевиной **3g** (схема 4). В качестве начальных использовали разработанные условия (H<sub>2</sub>O, HCl, 76-80 °C, 30 мин).

### Схема 4

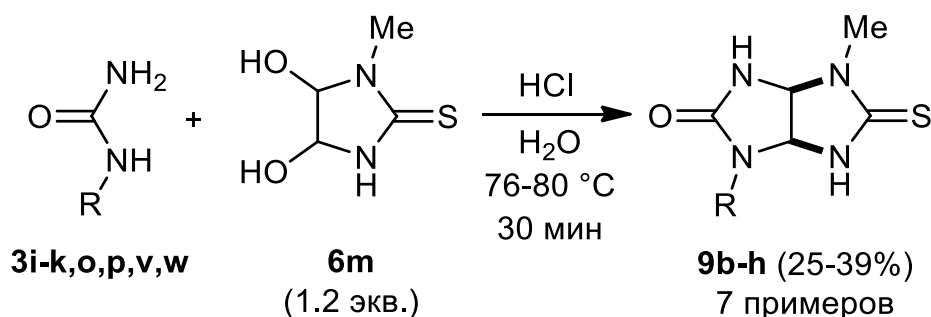


В <sup>1</sup>H ЯМР спектре реакционной массы идентифицированы сигналы 6 различных продуктов: целевых семитиогликольурилов **9a**, **10a** и известных побочных продуктов –

изомерных 1-метил- и 3-метилтиогидантоинов **11** и **12**, 1,4-диэтилгликольурилы **13**, 1-метил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-тиона **14**. Полученный результат свидетельствует о том, что наряду с основной реакцией образования семитиогликольурилов **9a** и **10a** происходит, в том числе, конкурентный процесс спонтанного восстановления ДГИТ **6m** в 1-метилимидазол-2-тион **14**, который является действующим веществом самого используемого в мире антитиреоидного препарата метимазола. Интересно, что такой способ синтеза 1-метилимидазол-2-тиона **14** ранее в литературе не встречался и является новым. Различные изменения условий модельной реакции (растворителей, кислот, температуры и продолжительности) не увеличили выходы семитиогликольурилов **9a** (36%) и **10a** (5%).

При использовании этой методики для взаимодействия 1-метилДГИТ **6m** с 1-алкилмочевинами **3i-k,o,p,v,w** синтезированы новые 1-алкил-4-метилсемитиогликольурилы **9b-h** с выходами 25–39% (схема 5). Из-за низких выходов 1-алкил-6-метилзамещенные изомеры **10b-h** не выделяли.

Схема 5

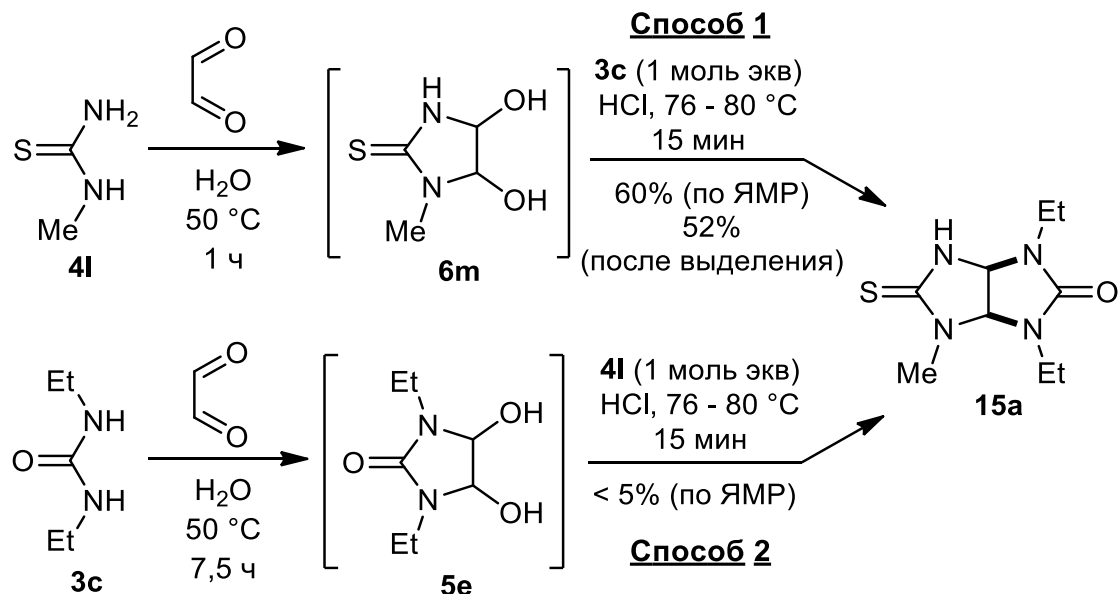


R = Pr (**3i**, **9b** (37%)), *i*-Pr (**3j**, **9c** (27%)), Bu (**3w**, **9d** (39%)), *t*-Bu (**3k**, **9e** (39%)), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (**3v**, **9f** (33%)), PMB (**3p**, **9g** (32%)), Bn (**3o**, **9h** (25%)).

Для дальнейшего расширения круга исходных семитиогликольурилов разрабатывали подход к синтезу недоступных 1,3,4-триалкилзамещённых семитиогликольурилов **15** на примере получения 4-метил-1,3-семитиогликольурилы **15a**, изучив два способа (схема 6). Первая стадия в способе 1 заключалась во взаимодействии глиоксаля с 1-метилтиомочевинной **4l** и образовании 1-метилДГИТ **6m**. В способе 2 глиоксаль использовали в реакции с 1,3-диэтилмочевинной **3c** с образованием 1,3-диэтилДГИ **5e**. Полупродукты **6m** и **5e** образовывались с количественным выходом и использовались на последующих стадиях без выделения в реакциях с 1,3-диэтилмочевинной **3c** или 1-метилтиомочевинной **4l** соответственно. Наибольший выход продукта **15a** (60%) наблюдался через 15 минут при конденсации ДГИТ **6m** с мочевинной **3c**. После выделения выход **15a** составил 52%. Дальнейшее увеличение продолжительности реакции, повышение температуры реакции до кипения,

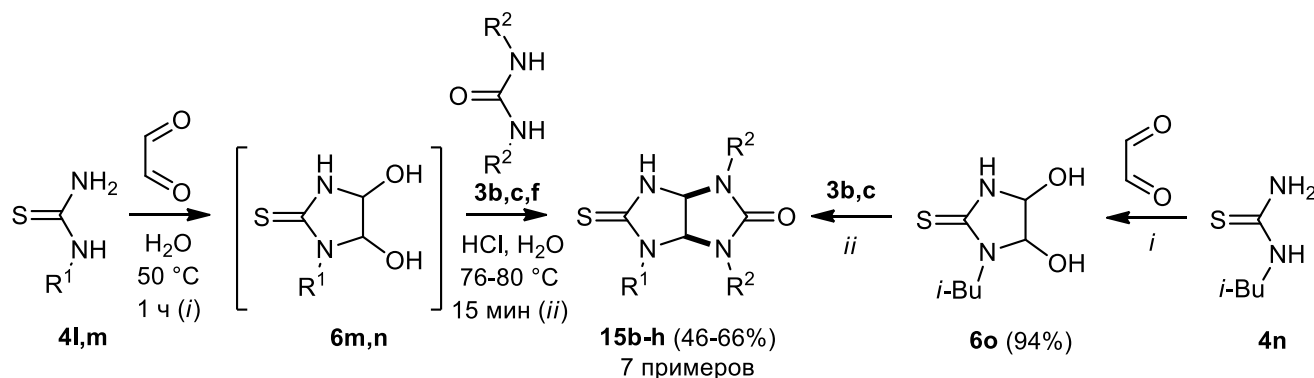
использование кислотного катализа (0.12, 0.36 или 0.60 экв.  $\text{HCl}_{\text{конц}}$ ) не привели к увеличению выхода тиогликольбурила **15a**. При конденсации ДГИ **5e** с 1-метилтиомочевиной **4l** (способ 2) выход продукта **15a** не превышал 5% при аналогичных изменениях условий.

Схема 6



Поэтому для синтеза серии целевых 1,3,4-триалкилсемитиогликольбурилов **15b-h** использовали подход 1 (схема 7). Соединения **15b-f** получены двухстадийным однореакторным методом: на первом этапе взаимодействием соответствующих тиомочевин **4l,m** с глиоксалем синтезировали 1-метил- и 1-этилДГИТ **6m,n**, которые использовали в реакциях с 1,3-диметил(диэтил, дипропил)мочевинами **3b,c,f** на стадии 2 без выделения. Соединения **15g,h** получены реакцией 1,3-диметил(диэтил)мочевин **3b,c** с 1-изобутил-ДГИТ **6o**. ДГИТ **6o** выделен после конденсации 1-изобутилтиомочевин **4n** с глиоксалем в виде осадка вследствие его низкой растворимости в воде с выходом 94%. Выходы целевых семитиогликольбурилов **15b-h** составили 46-66%.

Схема 7

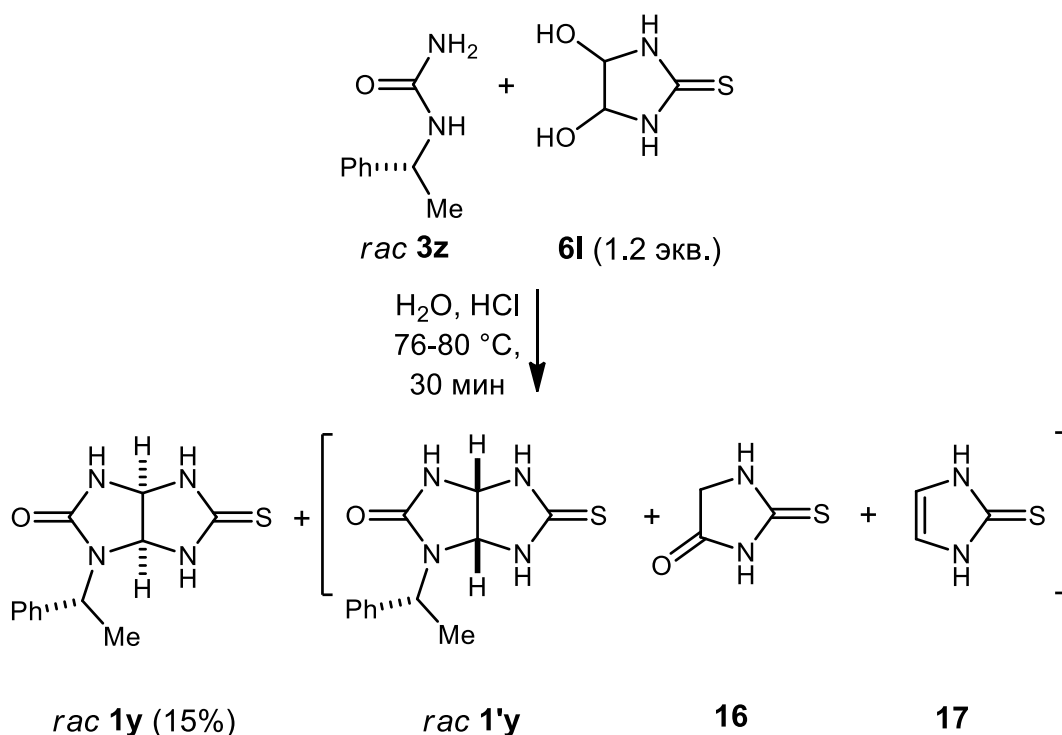


$\text{R}^1 = \text{Me}$  (**4l**, **6m**),  $\text{Et}$  (**4m**, **6n**),  $i\text{-Bu}$  (**4n**, **6o**);  $\text{R}^2 = \text{Me}$  (**3b**),  $\text{Et}$  (**3c**),  $\text{Pr}$  (**3f**);  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$  (**15b** (58%)),  $\text{Pr}$  (**15c** (46%));  
 $\text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$  (**15d** (63%)),  $\text{Et}$  (**15e** (58%)),  $\text{Pr}$  (**15f** (60%));  $\text{R}^1 = i\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$  (**15g** (66%)),  $\text{Et}$  (**15h** (58%)).

Для синтеза энантимерно чистых 1-((*R*)-1-фенилэтил)- и 1-((*S*)-1-фенилэтил)-замещенных семиотиогликольбурилов **1w,x** применили подход, заключающийся во введении в молекулу дополнительного хирального центра заданной конфигурации за счет использования энантимерно чистых 1-(1-фенилэтил)замещенных мочевин **3x,y**.

Разработку подхода проводили, изучая две стратегии на примере рацемической 1-(1-фенилэтил)мочевины **3z**: реакции мочевины **3z** с ДГИТ **6l** (подход 1) и двухстадийный *one pot* процесс, включающий взаимодействие мочевины **3z** сначала с глиоксалем и последующую циклоконденсацию с HNCS (подход 2). На первом этапе изучили в деталях подход 1 (условия H<sub>2</sub>O, **3z**:**6l** 1:1.2, 76–80 °С, 30 мин, схема 8).

Схема 8

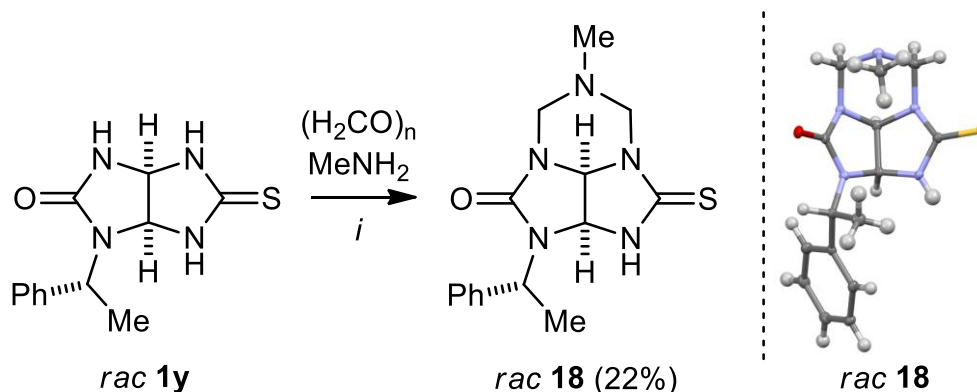


Установлено, что конверсия мочевины **3z** в целевые диастереомерные рацематы **1y** и **1'y** составила 37%, побочные продукты тиогидантоин **16** и 2-меркаптоимिдазол **17** являются основными. Соотношение изомерных продуктов **1y** к **1'y** по ЯМР 1.5:1. Изменения условий реакции ДГИТ **6l** с 1-(1-фенилэтил)мочевиной **3z** (изменение соотношения реагентов **3z**:**6l**, уменьшение количества кислоты одновременно с увеличением времени реакции) не привели к увеличению селективности процесса. Продукт **1y** выделен в индивидуальном виде с выходом 15%, поэтому подход 1 для синтеза энантимерно чистых семиотиогликольбурилов не использовали.

Для доказательства относительной конфигурации стереоцентров в семиотиогликольбуриле **1y**, реакцией с параформом и метиламином его трансформировали

в трициклическое производное **18** (схема 9, выход 22%), для которого удалось получить данные рентгеноструктурного исследования.

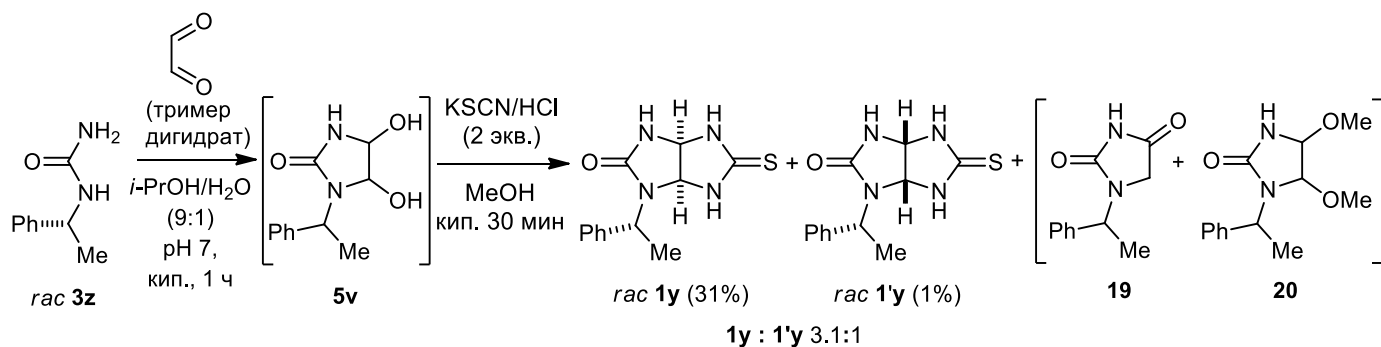
Схема 9



*i*: 1) H<sub>2</sub>O, (H<sub>2</sub>CO)<sub>n</sub> (2 экв.), Et<sub>3</sub>N, кип., 2 ч, 2) MeNH<sub>2</sub>(водн.), 40 °С, 30 мин

Для изучения диастереоселективности подхода 2 провели взаимодействие 1-(1-фенилэтил)ДГИ **5v** (без выделения), полученного из рацемической мочевины **1p** и тримера дигидрата глиоксаля, и HNCS (схема 10).

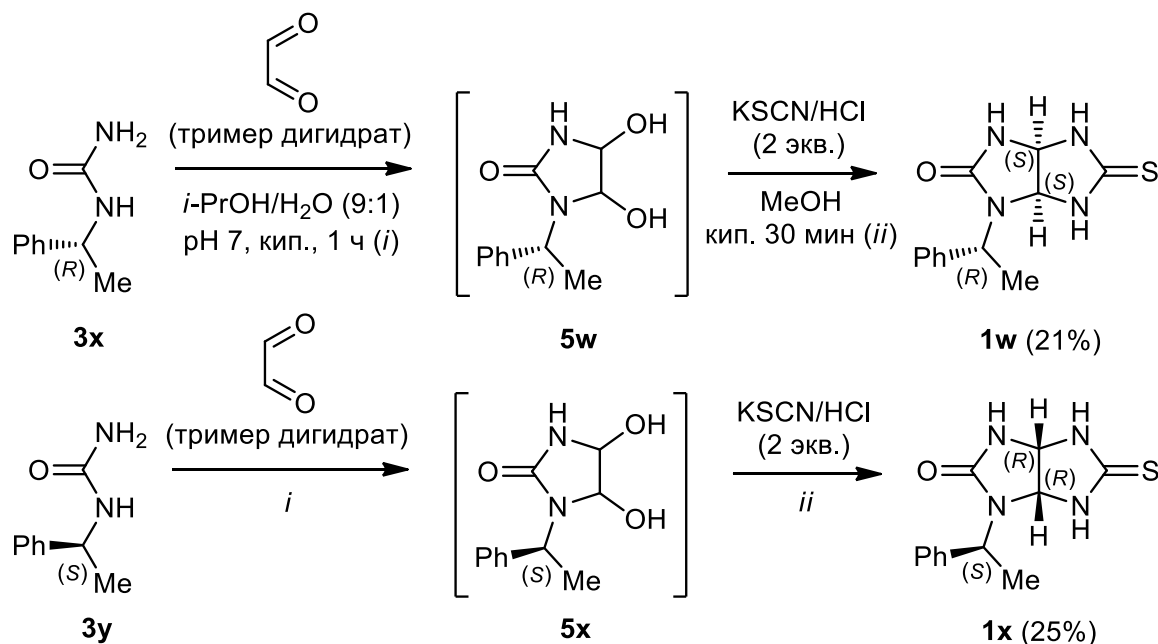
Схема 10



Ожидаемо, конденсация приводит к образованию смеси изомеров семиотиогликольурилов **1y** и **1'y** (соотношение по ЯМР 3.1:1), соединения выделены в индивидуальном виде с выходами 31% и 1%, соответственно. Низкие выходы целевых продуктов объясняются образованием гидантоина **19** и нереакционноспособного метилового эфира **20**. В дальнейшем, из-за низких выходов рацематы типа **1'y** не выделяли.

Разработанный двухстадийный *one pot* подход применили для синтеза соответствующих энантимерно чистых (3*aS*,6*aS*)-1-((*R*)-1-фенилэтил)- и (3*aR*,6*aR*)-1-((*S*)-1-фенилэтил)семиотиогликольурилов **1w,x** (схема 11, выходы 21% и 25%, соответственно), используя диастереоселективную конденсацию HNCS с ДГИ **5w,x**, полученных реакцией глиоксаля с энантимерно чистыми мочевины **3x,y**.

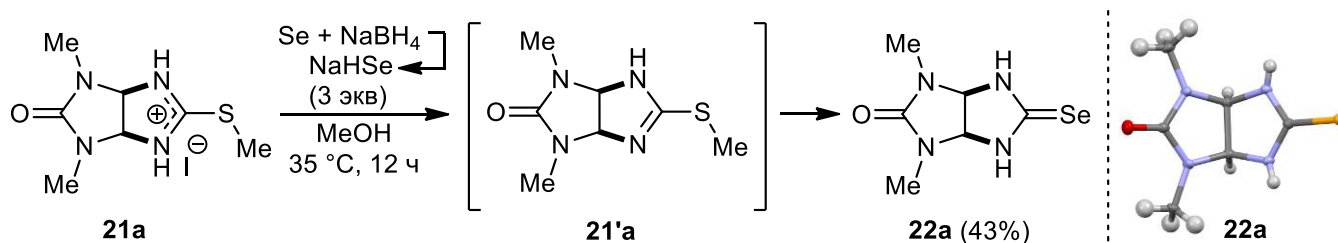
### Схема 11



### 2 Синтез семиселено- и тиоселеногликольурилов

Стратегия синтеза семиселено- и тиоселеногликольурилов заключается в замене S на Se в тию(семитио)гликольурилах при использовании классических реакций *S*-метилирования C=S группы и дальнейшем селенировании полученных изотиоурониевых солей. На примере доступной изотиоурониевой соли **21a** провели селенирование и получили семиселеногликольурил **22a** с выходом 10% (схема 12). Поэтому варьировали время реакции (5 ч, 12 ч, 18 ч) и температуру (5 °C, комнатная температура, 35 °C, кипячение), а также стехиометрическое соотношение реагентов (**21a**:Se:NaBH<sub>4</sub>=1:1:1, 1:2:2, 1:3:3, 1:4:4). Установлено, что конверсия соли **21a** в целевой продукт **22a** составляет 94% при использовании условий MeOH, 35 °C, 12 ч, соотношение реагентов 1:3:3. Реакция проходит через стадию образования полупродукта **21'a**. Выход соединения **22a** составил 43%.

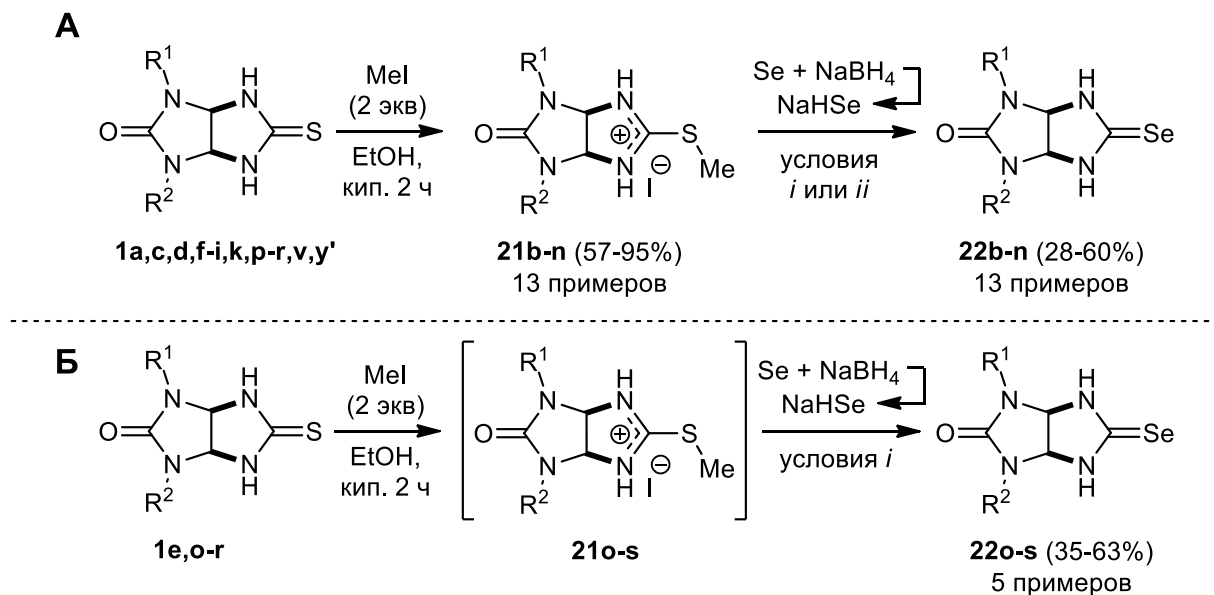
### Схема 12



Синтез новых семиселеногликольурилов **22b-s** (18 примеров) осуществили двухстадийно (схема 13, методы А, Б). Сначала *S*-метилированием соответствующих семитиогликольурилов **1a,c,d,f-i,k,p-r,v,y** синтезировали соли **21b-n** (выходы 57-95%), которые селенировали, получая семитиогликольурилы **22b-n**. Семиселеногликольурилы

**22o-s** получили *one pot* из семиотиогликольурилов **1e,o-r**, не выделяя промежуточные иодиды **21o-s** (схема 13, метод Б). Выходы продуктов составили 35-63%.

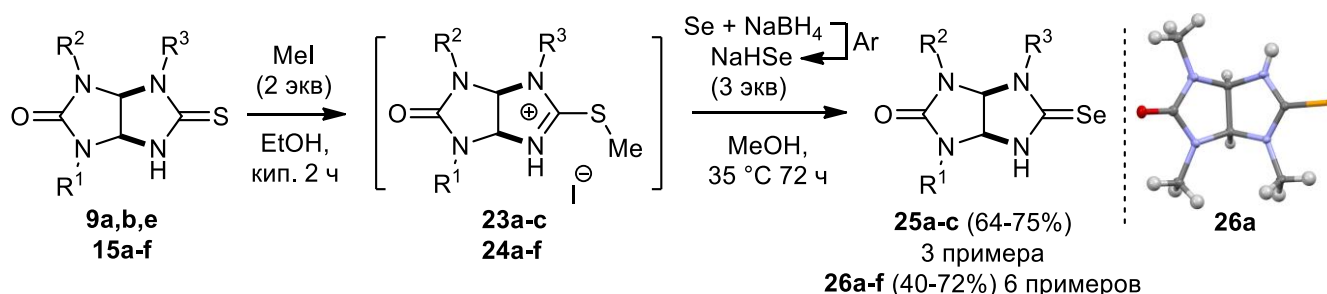
### Схема 13



*i*: MeOH, N<sub>2</sub>, 1) Se (3 экв.), NaBH<sub>4</sub> (3 экв.), 0-5 °С, 30 мин. 2) **21** (1 экв.), 35 °С, 12 ч;  
*ii*: MeOH, N<sub>2</sub>, 1) Se (3 экв.), NaBH<sub>4</sub> (3 экв.), 0-5 °С, 30 мин. 2) **21** (1 экв.), 35 °С, 72 ч;  
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H (**1a**, **21b** (83%), **22b** (42% (*ii*))), Et (**1c**, **21d** (95%), **22c** (58% (*i*))), Pr (**1f**, **21e** (95%), **22d** (60% (*i*))),  
R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph (**1d**, **21f** (68%), **22e** (37% (*i*))), R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph (**1e**, **21o**, **22o** (35% (*i*))),  
R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me (**1h**, **21c** (86%), **22f** (46% (*i*))), Et (**1g**, **21g** (57%), **22g** (35% (*i*))), Pr (**1i**, **21h** (88%), **22h** (28% (*i*))),  
*i*-Pr (**1j**, **21p**, **22p** (63% (*i*))), *t*-Bu (**1k**, **21i** (72%), **22i** (50% (*i*))), All (**1n**, **21q**, **22q** (35% (*i*))), Cy (**1l**, **21r**, **22r** (38% (*i*))),  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (**1r**, **21j** (84%), **22j** (37% (*i*))), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (**1v**, **21k** (85%), **22k** (32% (*i*))), Bn (**1o**, **21s**, **22s** (37% (*i*))),  
PMB (**1p**, **21l** (90%), **22l** (41% (*i*))), Ph (**1q**, **21m** (73%), **22m** (51% (*i*))),  
(*rac*)-Ph(Me)CH (**1y**, (*rac*)-**21n** (70%), (*rac*)-**22n** (43% (*i*))).

Разработанный *one pot* метод без выделения промежуточных изотиоурониевых солей **23a-c**, **24a-f** использовали для получения новых 1-алкил-4-метил- **25a-c** и 1,3,4-триалкилзамещённых семиотиогликольурилов **26a-f** (схема 14). Структура полученного 1,3,4-триметилсемиселеногликольурила **26a** подтверждена с помощью метода РСА.

### Схема 14

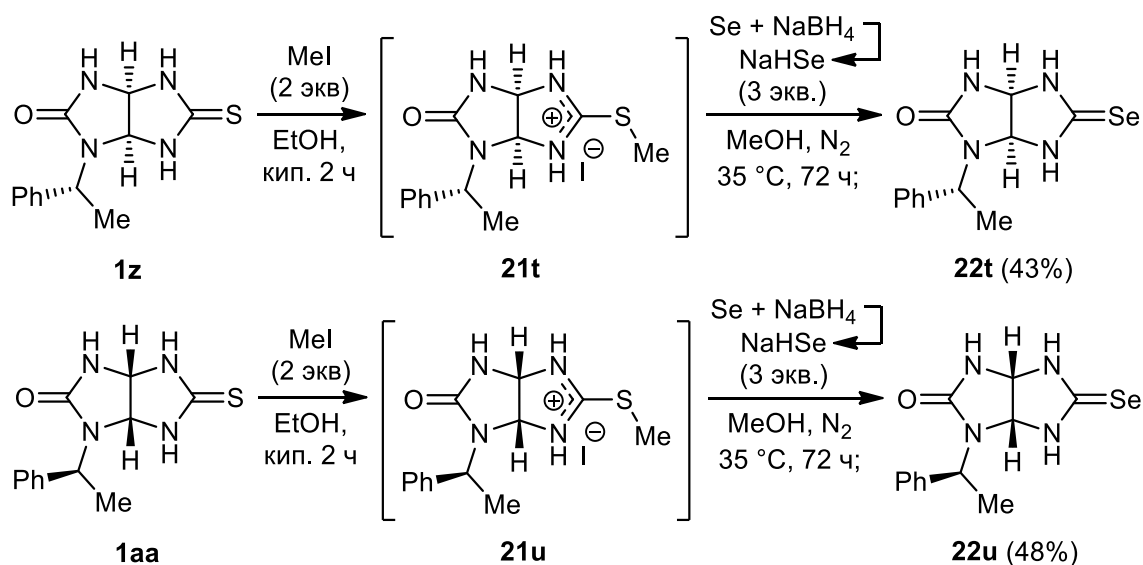


R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me, R<sup>1</sup> = Et (**9a**, **23a**, **25a** (69%)), Pr (**9b**, **23b**, **25b** (64%)), *t*-Bu (**9e**, **23c**, **25c** (75%));  
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me (**15b**, **24a**, **26a** (72%)); R<sup>3</sup> = Me, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Et (**15a**, **24b**, **26b** (42%)), Pr (**15c**, **24c**, **26c** (57%));  
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Et (**15e**, **24d**, **26d** (45%)); R<sup>3</sup> = Et, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (**15d**, **24e**, **26e** (59%)), Pr (**15f**, **24f**, **26f** (40%));

Первые энантимерно чистые представители семиселеногликольурилов (*3aS*, *6aS*)-1-((*R*)-1-фенилэтил)семиселеногликольурил **22t** и (*3aR*, *6aR*)-1-((*S*)-1-

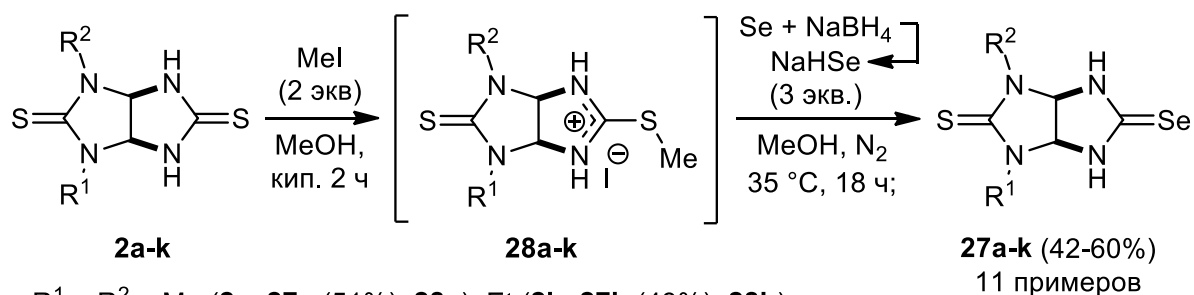
фенилэтил)семиселеногликольурил **22u** синтезированы аналогично рацемическому продукту **22n** с применением одnoreакторного подхода с выходами 43% и 48% соответственно (схема 15).

Схема 15



Расширением границ применения разработанного подхода является синтез тиоселеногликольурилов **27a-k** из исходных тиогликольурилов **2a-k**. На первом этапе изучили *S*-метилирование полученных симметрично **2a,b** и несимметрично 1,3-дизамещённых тиогликольурилов **2c-k** для синтеза новых изотиоурониевых солей тиогликольурилов **28a-k** (схема 16, стадия 1). Условия реакции (MeOH, кип. 2 ч) разработали. Образующиеся соли **28a-k** использовали в реакции селенирования без выделения (схема 16, стадия 2). Установлено, что вторая стадия процесса завершается за 18 ч и целевые тиоселеногликольурилы **27a-k** получают с выходами 42-60%.

Схема 16



$R^1 = R^2 = \text{Me}$  (**2a**, **27a** (51%), **28a**), Et (**2b**, **27b** (43%), **28b**);

$R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{Et}$  (**2c**, **27c** (42%), **28c**), Pr (**2d**, **27d** (58%), **28d**), *i*-Pr (**2e**, **27e** (54%), **28e**),

$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$  (**2f**, **27f** (56%), **28f**), Bn (**2g**, **27g** (45%), **28g**), PMB (**2h**, **27h** (60%), **28h**),

$R^1 = \text{Et}$ ,  $R^2 = i\text{-Pr}$  (**2i**, **27i** (60%), **28i**), Bn (**2j**, **27j** (52%), **28j**), PMB (**2k**, **27k** (47%), **28k**).

В целом, в результате проделанных исследований впервые разработан универсальный двухстадийный метод синтеза разнообразных семиселено- и тиоселеногликольурилов, состоящий из *S*-метилирования тио(семитио)гликольурилов с



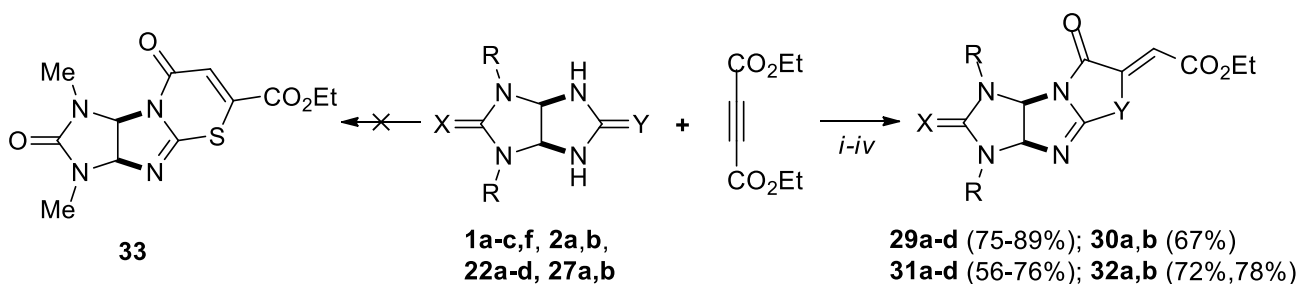
образованием изотиоурониевых солей и последующего замещения SMe-группы на Se в реакции с *in situ* генерируемым NaHSe. Незамещённый **22b**, 1-замещённые **22f-n** и 1,3-дизамещённые **22a,c-e** семиселеногликольбурилы (14 примеров, выходы 28-60%) получены двухстадийно с выделением промежуточных солей **21a-n**. 1-Фенил-3-этил-**22o**, монозамещённые **22p-s**, 1-алкил-4-метил- **25a-c** и 1,3,4-триалкилзамещённые **26a-f** семиселеногликольбурилы (14 примеров, выходы 35-75%) и тиоселеногликольбурилы **27c-k** (9 примеров, выходы 42-60%) синтезированы одnoreакторно без выделения солей. Осуществлен синтез первых энантиомерно чистых представителей семиселеногликольбурилов:

(3*aS*,6*aS*)-1-((*R*)-1-фенилэтил)-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она **22t** и (3*aR*,6*aR*)-1-((*S*)-1-фенилэтил)-5-селеноксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она **22u** с выходами 43% и 48% соответственно.

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

Для синтеза представителей новых гетероциклических систем 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолов (дигидроимидазоимидазотиазолов) **29a-d**, **30a,b** и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолов (дигидроимидазоимидазоселеназолов) **31a-d**, **32a,b** разрабатывали подход, заключающийся в тиа(селена)-реакции Михаэля семитиогликольбурилов **1a-c,f**, тиогликольбурилов **2a,b**, семиселеногликольбурилов **22a-d** и тиоселеногликольбурилов **27a,b** с диэтилацетилендикарбоксилатом (ДЭАД) с последующей самоциклизацией образующихся соединений (схема 17). В качестве модельной реакции провели взаимодействие 1,3-диметилсемитиогликольбурила **1b** с 1.2 экв. ДЭАД в известных условиях (EtOH, кип., 2 ч).

Схема 17



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

X = O; Y = S; R = Me (**1b**, **29a** (80%)) (*i*), Et (**1c**, **29b** (89%)) (*i*), Pr (**1f**, **29c** (81%)) (*ii*), H (**1a**, **29d** (75%)) (*iii*);

X = Y = S; R = Me (**2a**, **30a** (67%)) (*iii*), Et (**2b**, **30b** (67%)) (*iii*);

X = O; Y = Se; R = Me (**22a**, **31a** (59%)) (*i*), Et (**22c**, **31b** (56%)) (*i*), Pr (**22d**, **31c** (76%)) (*ii*), H (**22b**, **31d** (65%)) (*iv*);

X = S; Y = Se; R = Me (**27a**, **32a** (72%)) (*iv*), Et (**27b**, **32b** (78%)) (*iv*).

По данным  $^{13}\text{C}$ ,  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$  HSQC,  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$  HMBC и  $^{13}\text{C}$  GATED ЯМР-экспериментов установлено, что реакция протекает региоселективно с образованием первого представителя новой гетероциклической системы дигидроимидазоимидазотиазолов **29a** (выход составил 43%), соединение **33** не образуется. При осуществлении реакции ДЭАД и семиотиогликольурилы **1b** при комнатной температуре в течение 1 ч (условия (i)) выход повысился до 80%. Разработанные условия (i) использовали в региоселективных реакциях ДЭАД с семиотиогликольурилами **1c** и семиселеногликольурилами **22a,b** и получили новый дигидроимидазоимидазотиазол **29b** и первые представители еще одной новой гетероциклической системы - дигидроимидазоимидазоселеназолы **31a,b**. Для получения целевых трициклов **29c** и **31c** потребовалось 2 ч (условия (ii)), трициклов **29d**, **30a,b** - 2 ч и температура до 50 °С (условия (iii)), соединений **31d** и **32a,b** - кипячение реакционных масс в течение 2ч (условия (iv)). Таким образом, получены новые дигидроимидазоимидазотиазолы **29a-d**, **30a,b** (6 примеров, выходы 67-89%) и дигидроимидазоимидазоселеназолы **31a-d**, **32a,b** (6 примеров, выходы 56-78%).

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

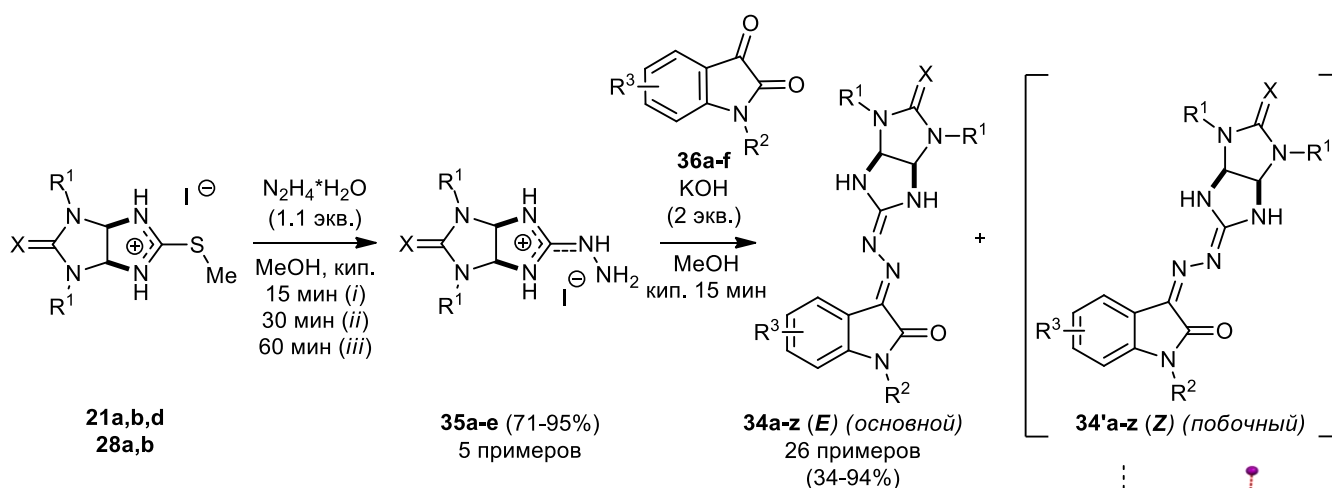
Модификацию имидазо[4,5-*d*]имидазолов другими фармакофорами провели, получив азины **34a-z** последовательной реакцией изотиоурониевых солей **21a,b,d**, **28a,b** с гидратом гидразина на первой стадии и последующей конденсацией полученных гидразоимидазоимидазолов **35a-e** с изатинами **36a-f** (схема 18). Условия каждой стадии разрабатывали.

Показано, что синтез гидразинилов **35a-e** (выходы 71-95%) необходимо проводить в MeOH при соотношении солей **21a,b,d**, **28a,b** и  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  1:1.1 при кипячении в течение 15 мин для **35a** (условия *i*), 30 мин - **35c** (*ii*), 60 мин - **35b,d,e** (*iii*). Строение гидразинила **35a** (в виде сольвата **35a·MeOH**) подтверждено РСА.

Взаимодействие соединений **35a-e** с изатинами **36a-f** осуществляли в MeOH с 2 экв. KOH, кипятили 15 мин. Установили образование двух изомерных продуктов: *E*-изомеров **34a-z** (26 примеров, выходы 34-94%) и *Z*-изомеров **34'a-z** с преобладанием *E*-изомеров. Вещества **34a** и **34'a** хорошо различимы в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР по химическому сдвигу сигнала протона при атоме C(4) ароматического ядра, который расположен в более слабом поле относительно сигнала аналогичного протона в продукте **34'a**. Соотношение **34a:34'a** составляет 7.5:1. Из-за низкого выхода *Z*-изомеры **34'** не выделяли.

На следующем этапе изучили изомеризацию соединений **34** под действием кислот и оснований. Выяснили, что при кипячении соединения **34a** в метанольном растворе HCl образуется гидрохлорид **37a**, который существует в форме *Z*-изомера, что доказано данными РСА (схема 19). *Z*-Изомер гидрохлорида стабилен за счёт наличия водородной связи C(2)=O...H-N между карбонилем индолинового фрагмента и NH-группой азинового мостика. При обработке раствора гидрохлорида **37a** 1 экв. KOH происходит обратное превращение и снова образуется *E*-изомер **35a** (выход 90%). Гидрохлориды **37b-e** получены с выходами 27-74% из свободных оснований **34a,g,j,q,v**.

Схема 18



$R^3 = H, R^2 = H$  (**36a**), Me (**36b**), Bu (**36c**), Am (**36d**);  $R^3 = 5\text{-Me}, R^2 = H$  (**36e**), Me (**36f**);  
 $X \equiv O, R^1 = H$  (**21b, 35b** (71%, *iii*)),  $R^3 = H, R^2 = H$ , (**34b** (84%), Me (**34c** (90%), Bu (**34d** (34%),  
 Am (**34e** (39%);  $R^1 = H, R^3 = 5\text{-Me}, R^2 = H$ , (**34f** (93%);  $R^1 = Me$  (**21a, 35a** (88%, *i*)),  
 $R^3 = H, R^2 = H$  (**34a** (87%)), Me (**34g** (60%)), Bu (**34h** (70%)), Am (**34i** (67%));  
 $R^1 = Me, R^3 = 5\text{-Me}, R^2 = H$ , (**34j** (42%);  $R^1 = Et$  (**21d, 35c** (95%, *ii*)),  $R^3 = H, R^2 = H$  (**34k** (75%)),  
 Me (**34l** (75%)), Bu (**34m** (56%)), Am (**34n** (68%));  $R^1 = Et, R^3 = 5\text{-Me}, R^2 = H$  (**34o** (69%), Am (**34p** (57%);  
 $X \equiv S, R^1 = Me$  (**28a, 35d** (82%, *ii*)),  $R^3 = H, R^2 = H$  (**34q** (91%)), Me (**34r** (94%)), Bu (**34s** (69%)),  
 Am (**34t** (67%));  $R^1 = Me, R^3 = 5\text{-Me}, R^2 = H$  (**34u** (81%));  $R^1 = Et$  (**28b, 35e** (78%, *ii*)),  
 $R^3 = H, R^2 = H$  (**34v** (89%)), Me (**34w** (78%)), Bu (**34x** (63%)), Am (**34y** (78%));  $R^1 = Et, R^3 = 5\text{-Me}, R^2 = H$  (**34z** (81%)).

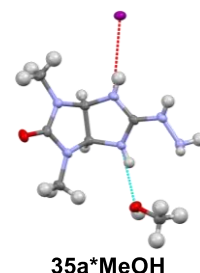
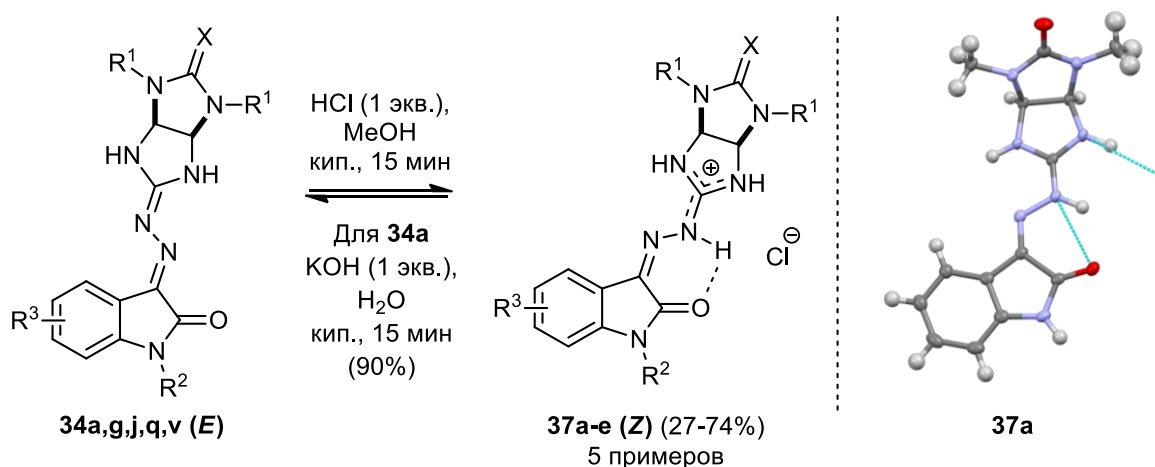


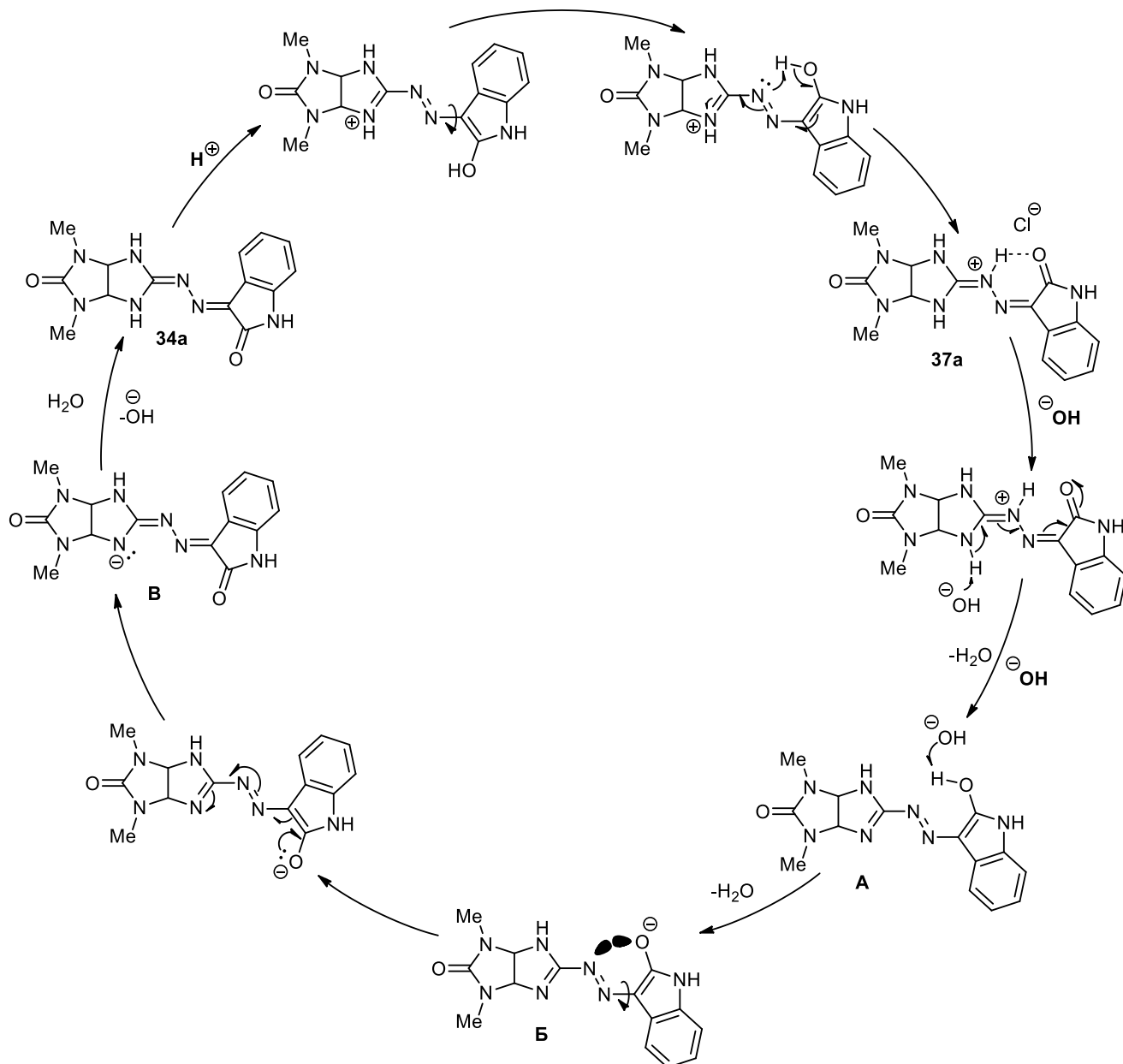
Схема 19



$X = O, R^1 = Me, R^2 = R^3 = H$  (**34a, 37a** (70%));  $R^1 = Me, R^3 = H, R^2 = Me$  (**34g, 37b** (50%));  $R^1 = Me, R^3 = 5\text{-Me}, R^2 = H$  (**34j, 37c** (27%));  $X = S, R^1 = Me, R^2 = R^3 = H$  (**34q, 37d** (46%));  $R^1 = Et, R^2 = R^3 = H$  (**34v, 37e** (74%))

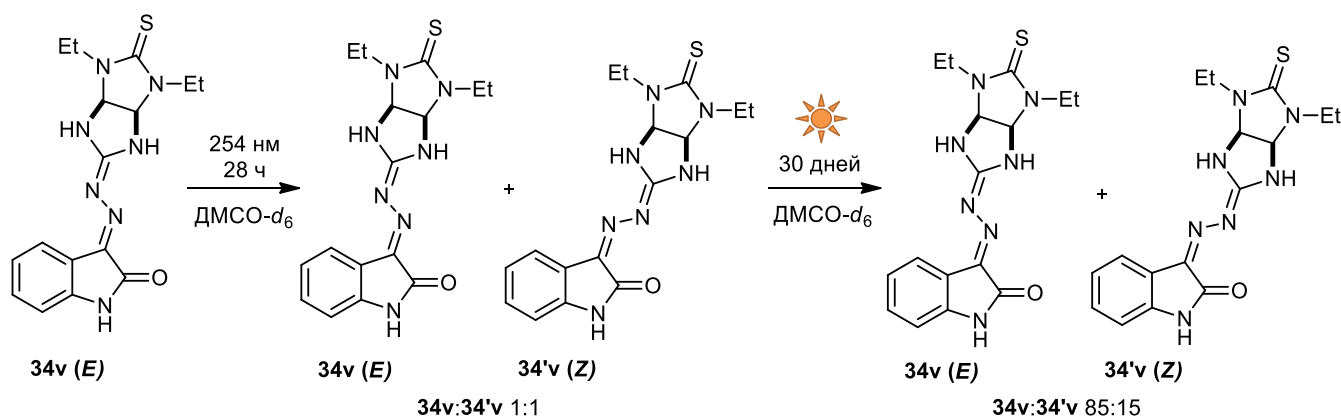
Предположен механизм кислотно-основного молекулярного переключения (схема 20). При протонировании свободного основания **34a** по атому кислорода происходит поворот фрагмента оксиндола относительно одинарной связи в C(3)-N=N-фрагменте и формирование водородной связи между атомом азота азогруппы и водородом гидроксигруппы с получением гидрохлорида **37a**. При добавлении основания происходит отрыв протона от фрагмента гликольурила с образованием интермедиата **A**. Дальнейшее действие щелочи приводит к отрыву протона от гидроксигруппы и повороту фрагмента оксиндола относительно N=N-связи вследствие отталкивания орбиталей атомов азота и кислорода (интермедиат **Б**). Образованный в ходе перераспределения электронной плотности аддукт **B** депротонирует выделившуюся в ходе реакции воду с образованием азина **34a**.

Схема 20



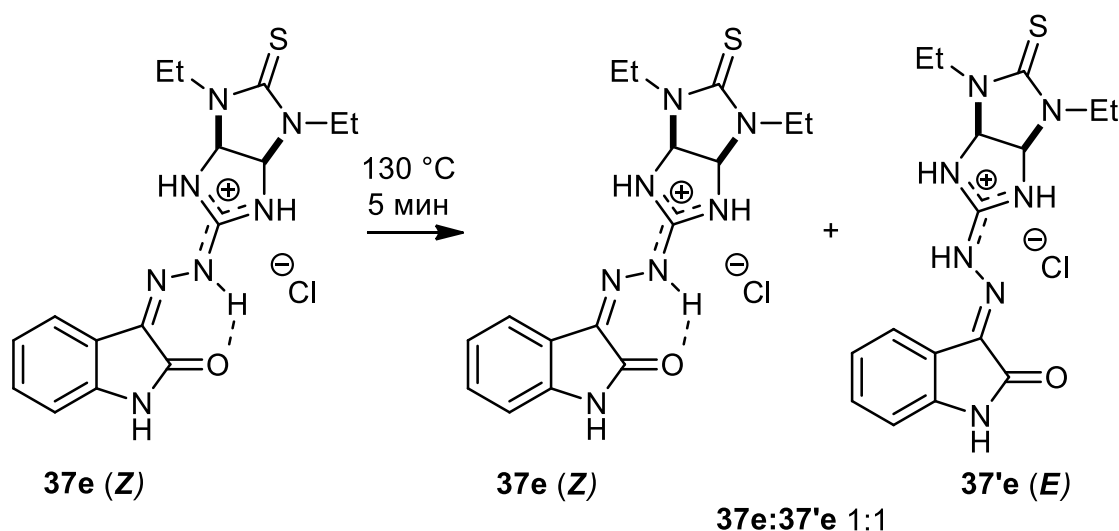
С помощью метода  $^1\text{H}$  ЯМР мониторинга выяснили, что облучение раствора азина **34v** в  $\text{DMCO-d}_6$  УФ-лампой (6 Вт, 254 нм) в течение 28 часов приводит к переходу *E*-изомера **34v** в равновесную смесь *E*- и *Z*-изомеров **34v** и **34'v** в соотношении 1:1 (схема 21). Дальнейшее облучение не сдвигает равновесия. Смесь изомеров стабильна в темноте, а при воздействии солнечного света на смесь изомеров происходит обратный процесс: через 30 дней наблюдаемое соотношение изомеров *E/Z* составило 85:15. При облучении ампулы с раствором *Z*-изомера гидрохлорида **37e**, никаких изменений в спектрах не наблюдали.

Схема 21



Исследовав термически индуцированную изомеризацию азина **34v** и гидрохлорида **37e** выяснили, что гидрохлорид **37e** способен к изомеризации при нагревании раствора соединения **37e** до  $130\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 5 мин: образуется равновесная смесь *E*-и *Z*-изомеров **37e** и **37'e** в соотношении 1:1 (схема 22). Дальнейший нагрев к смещению равновесия не приводит. Увеличение температуры до  $150\text{ }^\circ\text{C}$  приводит к деструкции соединения. Нагревание растворов свободного основания **34v** в аналогичных условиях не инициирует изомеризацию.

Схема 22

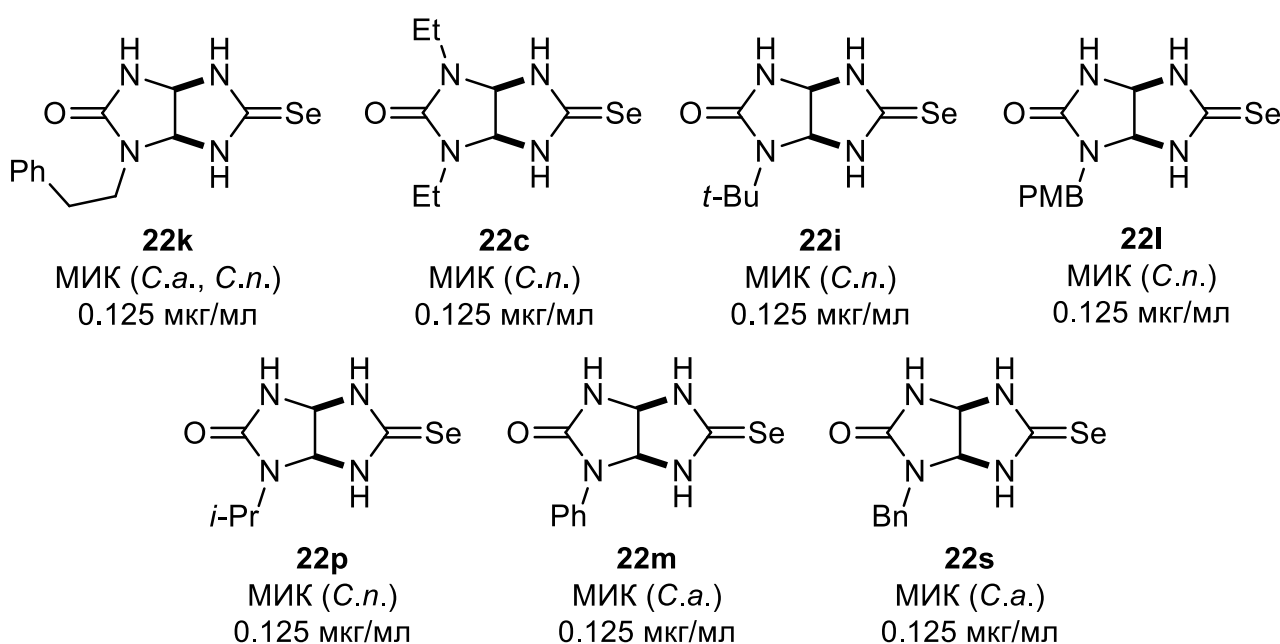


В результате разработан двухстадийный подход к синтезу 3-((5-оксо(тиоксо)гексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-илиден)гидразоно)индолин-2-онов на основе реакции изотиоурониевых солей тио(семитио)гликольурилов с гидратом гидразина на первой стадии и последующей конденсацией полученных гидразоноимидазоимидазолов с изатинами. Изучение изомеризации целевых азинов под действием температуры, кислот и оснований, УФ и видимого света свидетельствует о выявлении в ряду данных соединений новых молекулярных переключателей.

### 5 Изучение биологической активности и токсичности полученных соединений

Изучение противомикробной активности (бактерии *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и дрожжи *Candida albicans* (*C.a.*), *Cryptococcus neoformans* var. *Grubii* (*C.n.*)) семиселеногликольурилов **22a-m,o-s** и тиоселеногликольурилов **27a,b** *in vitro* показало, что все соединения проявили противогрибковую активность в отношении дрожжей *C.a.* и *C.n.* Активность оценивали по величине минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл). Соединения **22a-m,o,p,r,s**, **27a,b** проявили высокую ингибирующую активность в отношении обоих грибов (МИК 2–0.125 мкг/мл). 1-Фенетилсемиселеногликольурил **22k** является соединением-лидером (рисунок 1), показав МИК 0.125 мкг/мл для обоих видов дрожжей. 1,3-Диэтилзамещённый **22c** и 1-замещённые соединения **22i,l,p** особенно активно подавляют рост *C.n.* (МИК 0.125 мкг/мл). Семиселеногликольурилы с фенильным (**22m**) и бензильным (**22s**) заместителями показали высокую активность против грибов *C.a.* (МИК 0.125 мкг/мл).

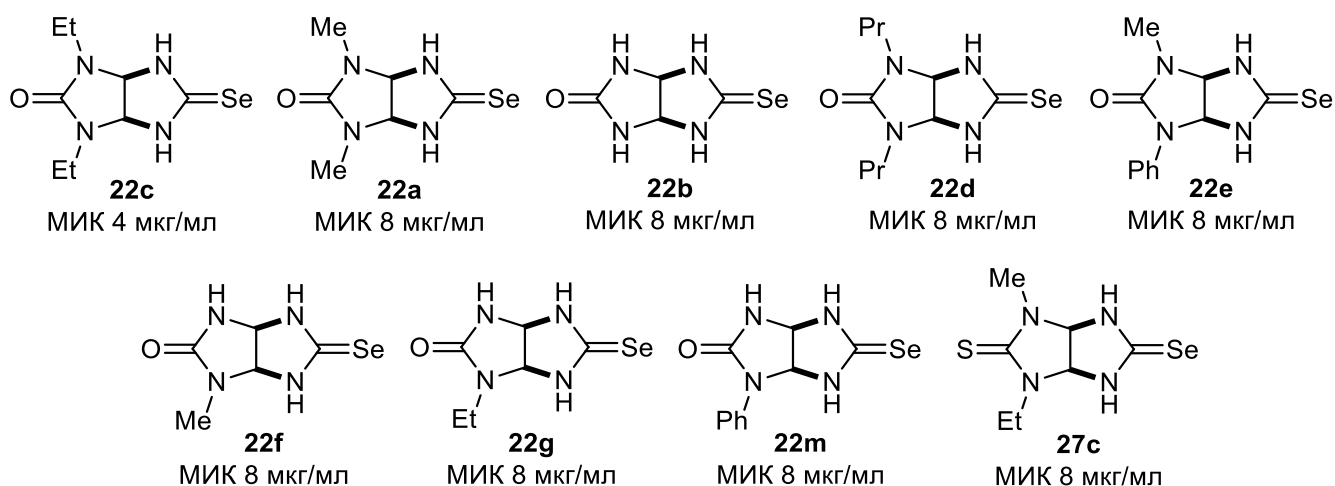
**Рисунок 1.** Соединения-лидеры, проявившие лучшую ростингибирующую активность против грибов *C.a.* и *C.n.*



Для всех протестированных соединений не выявлено цитотоксического эффекта в отношении клеточной линии НЕК-293 и склонности к гемолизу эритроцитов человека даже при самой высокой тестовой концентрации 32 мкг/мл.

Для семиселено- **22a-u**, **25a-c**, **26a-f** (30 соединений) и тиоселеногликольурилов **27a-c** (3 соединения) изучили ингибирование плесневого гриба *Aspergillus niger* (A.n.), оценивая МИК. Установлено, что большинство соединений являются перспективными, проявившими ингибирующую активность в концентрации 4-32 мкг/мл. Соединение **22c** является лидером (МИК 4 мкг/мл, рисунок 2). 1-Замещённые семиселеногликольурилы **22f,g,l,m** и тиоселеногликольурил **27c** проявили ингибирующую активность при МИК 8 мкг/мл. 1,3-Дизамещённые селеногликольурилы **22a,b,d,e** ингибируют рост гриба при МИК 8 мкг/мл, а соединения **22h,j,n-q,s**, и **27a,b** при МИК 16 мкг/мл. Среди 1,4-дизамещённых и тризамещённых селеногликольурилов **25** и **26** соединения **25b,c**, **26a,b** являются соединениями-лидерами (МИК 8-16 мкг/мл). Селеногликольурилы **22r,t,u**, **25a**, **26c-e** (7 соединений), в том числе энантимерно чистые **22t,u**, ингибируют рост грибка при МИК 32 мкг/мл.

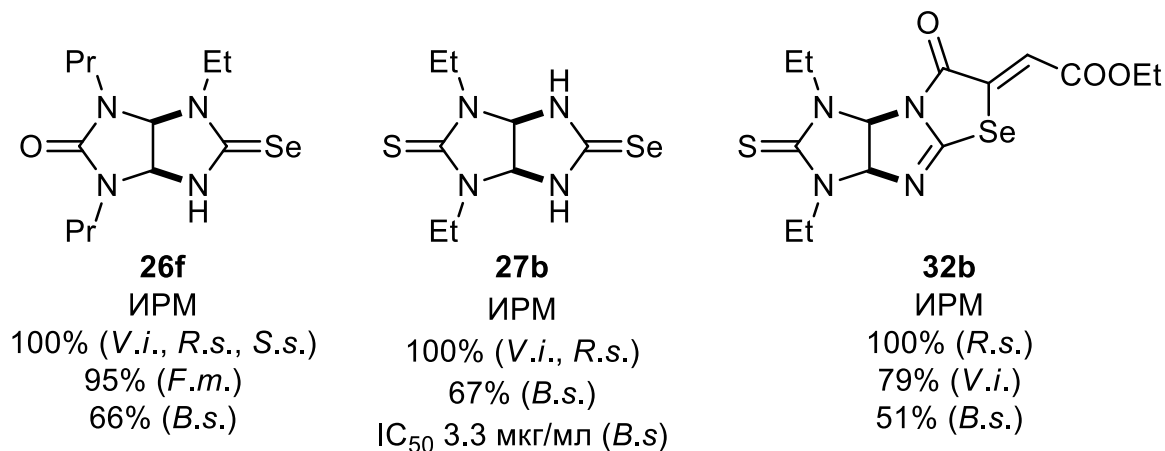
**Рисунок 2.** Соединения, показавшие МИК 4-8 мкг/мл на грибе A.n.



Противогрибковую активность семиселено- **26a-f**, тиоселеногликольурилов **27a,b,d-f,h,j** и дигидроимидазоимидазоселеназолов **31a-c**, **32a,b** изучили *in vitro* на шести грибах-фитопатогенах: *Venturia inaequalis* (V.i.) – возбудителе парши яблонь, *Rhizoctonia solani* (R.s.) – возбудителе ризоктониоза, *Fusarium oxysporum* (F.o.), *Fusarium maniliforme* (F.m.) – возбудителях фузариозов, *Bipolaris sorokiniana* (B.s.) – возбудителе корневых гнилей, *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.) – возбудителе белых гнилей, оценивая процент ингибирования роста мицеллия (ИРМ) при фиксированной концентрации 30 мкг/мл и сравнивая данные с показателем ИРМ у препарата сравнения триадимефона (41%, 43%, 77%, 87%, 44%, 61%, соответственно). Перспективность в борьбе с грибами-фитопатогенами показали все испытанные соединения. Семиселеногликольурилы **26a-f**

и тиоселеногликольурилы **27a,b,d-f,h,j** полностью ингибируют рост *V.i* и *R.s.* Все тризамещённые семиселеногликольурилы **26a-f** эффективны против *B.s.* и *S.s.* (ИРМ 60-100%), а для соединений **26a,c-f** выявлена способность подавлять рост грибка *F.m.* (ИРМ 86-95%). Активностью в отношении *B.s.* обладают все испытанные тиоселеногликольурилы **27a,b,d-f,h,j** (ИРМ 59-67%) и дигидроимидазоимидазоселеназолы **31a-c, 32a,b** (ИРМ 44-55%). В ряду трициклических структур наиболее активными являются дигидроимидазоимидазоселеназолы **32a,b**, полностью подавляющие рост *R.s.*, тогда как их аналоги **31a-c** показывают ИРМ 52-69%. Дигидроимидазоимидазоселеназолы **31c, 32a,b** активны против грибков *V.i.* (ИРМ 44-79%). Здесь прослеживается чёткая тенденция: соединения **32a,b**, имеющие во 2 положении тиокарбонильную группу более активны, чем структуры **31a-c** с карбонильной группой в том же положении. Соединением-лидером является 1,3-дипропил-4-этилсемиселеногликольурил **26f**, эффективно ингибируя рост пяти из шести грибков-фитопатогенов (рисунок 3). К настоящему моменту для тиоселеногликольурила **27b** определили IC<sub>50</sub> для гриба *B.s.* (3.3 мкг/мл).

**Рисунок 3.** Тиоселено(семиселено)гликольурилы и дигидроимидазоимидазоселеназол, проявившие лучшую активность против грибов-фитопатогенов

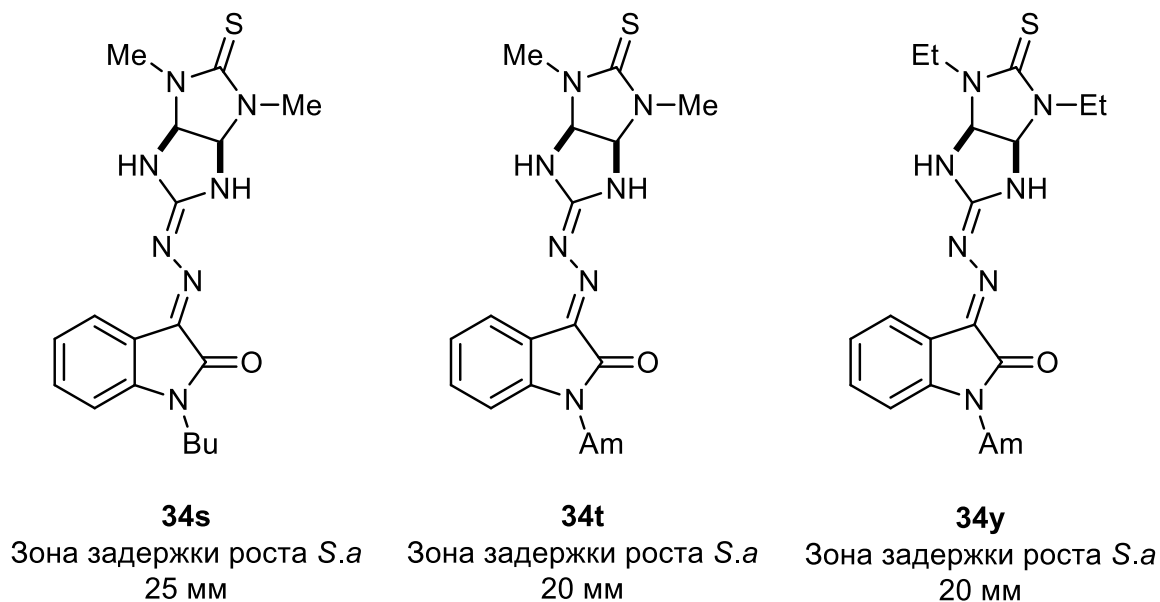


Оценку острой токсичности соединений **26d,f, 27b** и расчет средней летальной дозы (ЛД<sub>50</sub>) проводили при помощи экспресс-метода Прозоровского В. Б. и соавт. Для установления класса токсичности использовали классификацию К. К. Сидорова. Установлено, что для тиоселеногликольурила **27b** ЛД<sub>50</sub>=129 мг/кг (4 класс токсичности по Сидорову – малотоксично), а для триалкилзамещённых семиселеногликольурилов **26d** – ЛД<sub>50</sub>=56.4 мг/кг и **26f** – ЛД<sub>50</sub>=47.7 мг/кг (относятся к 3 классу токсичности – умеренно токсичны).



Антибактериальную активность азинов **34a,d,e,h-k,m-o,q,s,t,x,y** (15 соединений) изучали на плотных питательных средах методом диффузии в агар на культурах *Escherichia coli* (*E.c.*, ВКМ В-820) и *Staphylococcus aureus* (*S.a.*, ВКМ В-128) оценивали по величине зоны задержки роста (ЗР, мм) бактериальной культуры. Наиболее перспективными из них являются азины **34s,t,y** (ЗР 25 мм, 20 мм и 20 мм соответственно, ЗР препарата сравнения ципрофлоксацина составляет 28 мм, рисунок 4). Ни одно из протестированных соединений не ингибирует рост *E.c.*

**Рисунок 4.** Антибактериальная активность азинов **34s,t,y**



Таким образом, впервые синтезированные семиселено- и тиоселеногликольурилы являются новым классом соединений с противогрибковой активностью и перспективны для применения в медицине и сельском хозяйстве. Для дигидроимидазоимидазоселеназолов выявлена ингибирующая активность в отношении грибов-фитопатогенов.

## ВЫВОДЫ

1. Предложены новые методы функционализации имидазо[4,5-*d*]имидазолов.
2. Разработаны подходы к синтезу широкого круга новых бициклических производных гликольурилов, неизвестных ранее трициклических систем и недоступных азинов, содержащих имидазо[4,5-*d*]имидазольный и оксиндольный фрагменты.
3. Синтезированы ранее недоступные 1-замещённые, в том числе энантиомерно чистые, 1-алкил-4-метил-, 1,3,4-триалкилсемитиогликольурилы и 1,3-дизамещённые тиогликольурилы при взаимодействии 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов(тионов) с HNCS или 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов с различными мочевиными.

4. Подобраны условия селенирования тио(семитио)гликольурилов, состоящего из *S*-метилирования исходных субстратов до соответствующих изотиоурониевых солей с их последующим взаимодействием с NaHSe, генерируемым *in situ* реакцией Se с NaBH<sub>4</sub>.
5. Синтезированы первые представители новых гетероциклических систем 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолов и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолов с использованием реакции 1,3-дизамещённых тио(семитио)гликольурилов, тиоселено(семиселено)гликольурилов с диэтилацетилендикарбоксилатом.
6. Реализован метод синтеза новых гибридных молекул на основе последовательного взаимодействия изотиоурониевых солей тио(семитио)гликольурилов с гидратом гидразина и конденсацией образовавшихся гидразоимидазоимидазолов с изатинами.
7. При исследовании изомеризации под действием кислот и оснований, температуры, УФ- и видимого света выявлены первые молекулярные переключатели в ряду азинов, содержащих фрагменты имидазо[4,5-*d*]имидазола и оксиндола.
8. Установлено, что тиоселено- и семиселеногликольурилы являются новым классом соединений с мощной противогрибковой активностью в отношении *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans* и низкой цитотоксичностью. 1-(2-Фенетил)-семиселеногликольурил является соединением лидером.
9. Показано, что 1,3,4-триалкилсемиселеногликольурилы, тиоселеногликольурилы и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолы эффективно ингибируют рост грибов-фитопатогенов *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum*. 1,3-Дипропил-4-этилсемиселеногликольурил, 1,3-диэтилтиоселеногликольурил и (*Z*)-этил 2-(7-оксо-2-тиоксо-1,3-диэтил-3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназол-6(2*H*,7*H*,8а*H*)-илиден)ацетат обладают наибольшей активностью.

**Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:**

1. Baranov V. V., **Galochkin A. A.**, Nelyubina Yu. V., Kravchenko A. N., Makhova N. N. Synthesis and Structure of 1-Substituted Semithioglycolurils // *Synthesis*. – 2020. – V. 52. – №. 17. – P. 2563-2571.
2. **Galochkin A. A.**, Baranov V. V., Kolotyorkina N. G., Kravchenko A. N. Synthesis of trialkyl semithioglycolurils from alkylthiourea-glyoxal cyclic adducts and dialkylureas // *Mendeleev Commun.* – 2022. – V. 32. – №. 6. – P. 771-773.
3. **Galochkin A. A.**, Pavlovskaya A. E., Baranov V. V., Strelenko Yu. A., Kravchenko A. N. Regioselective synthesis of 1-alkyl-4-methylsemithioglycolurils // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2022. – V. 58. – №. 11. – P. 615-620.

4. **Galochkin A. A.**, Baranov V. V, Hansford K. A., Friberg L. I. M., Strel'tzova E. D., Lipatov E. S., Nelyubina Yu. V., Kravchenko A. N. Synthesis, Structures and Antifungal Activity of Selenoglycolurils // *ChemistrySelect* – **2023**. – Т. 8. - №. 14. - e20230076.
5. Баранов В. В., **Галочкин А. А.**, Кравченко А. Н. Новый подход к синтезу метимазола // Изв. АН, Сер. хим. – **2023**. – Т. 72. - №. 8. – С. 1946-1949.
6. **Galochkin A. A.**, Astakhova M. K., Alekseenko A. L., Baranov V. V., Strelenko Yu. A., Popkov S. V., Kravchenko A. N. Synthesis of the First Representatives of new 3,3a-dihydro-1*H*-imidazo[4',5':4,5]imidazo[2,1-*b*]thia(selena)zole Heterocyclic Systems with Fungicidal Activity // *ChemistrySelect* – **2024**. – V. 9. - №. 15. - e202400624.
7. **Galochkin A. A.** Synthesis of biologically active selenium-containing glycoluril and thioglycoluril derivatives / Galochkin A. A., Baranov V. V., Kravchenko A. N. // International Conference «Catalysis and organic synthesis ICCOS-2019», Москва – 2019. – С. 125.
8. **Галочкин А. А.** Синтез 1-замещенных семитиогликольурилов / Галочкин А. А., Баранов В. В., Кравченко А. Н. // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия. От Марковникова до наших дней», Пансионат МГУ Красновидово – 2020. – С. 45.
9. Павловская А. Е. Региоселективный синтез несимметрично 1,4- и 1,6-дизамещенных семитиогликольурилов / Павловская А. Е., **Галочкин А. А.**, Баранов В. В., Кравченко А. Н. // Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022», Москва – 2022. – С. 568.
10. **Галочкин А. А.** Тиоурониевые соли тиогликольурилов в синтезе новых фармакологически ориентированных производных имидазо[4,5-*d*]имидазола / Галочкин А. А., Косолапова К. А., Баранов В. В., Кравченко А. Н. // XXV Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием), Нижний Новгород – 2022 – С. 56.
11. Астахова М. К. Синтез первых представителей имидазоимидазотиазолидинонов на основе тиогликольурилов // Астахова М. К., **Галочкин А. А.**, Баранов В. В., Кравченко А. Н. // X Молодёжная конференция ИОХ РАН, Москва – 2023 – С. 108.
12. **Галочкин А. А.** Первые представители имидазоимидазоселеназолидинонов. Синтез и фунгицидная активность / Галочкин А. А., Баранов В. В., Кравченко А. Н. // Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии», Санкт-Петербург – 2023 – С. 121.