

Виноградов Дмитрий Борисович

Название диссертации *Имидазотиазолотриазины* и  
*имидазотиазинотриазины: синтез и химические свойства*

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 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/>

22 декабря 2023 года

Дата приема к защите

27 декабря 2023 года

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

28 декабря 2023 года

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

---

*На правах рукописи*



**Виноградов  
Дмитрий Борисович**

**ИМИДАЗОТИАЗОЛОТРИАЗИНЫ И ИМИДАЗОТИАЗИНОТРИАЗИНЫ:  
СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

(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: доктор химических наук, ведущий научный сотрудник  
ИОХ РАН

**Газиева Галина Анатольевна**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, ведущий научный сотрудник  
кафедры органической химии Химического факультета  
Московского государственного университета  
им. М.В. Ломоносова

**Аверин Алексей Дмитриевич**

кандидат химических наук, старший научный сотрудник  
лаборатории асимметрического катализа ФГБУН Институт  
элементоорганических соединений им А.Н. Несмеянова  
РАН

**Ларионов Владимир Анатольевич**

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования «Северо-Кавказский  
федеральный университет

Защита диссертации состоится 06 марта 2024 г. в 12:30 часов на заседании диссертационного  
совета Д 24.1.092.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки  
Институте органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук по адресу:  
119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте <http://zioc.ru>. Автореферат  
размещён на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и  
высшего образования Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/>

Автореферат разослан « 24 » ЯНВАРЯ 2024 г.

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

Учёный секретарь диссертационного совета

Д 24.1.092.01 ИОХ РАН,

доктор химических наук

Г. А. Газиева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Азот- и серосодержащие гетероциклические соединения, обладая обширным спектром практически полезных физико-химических свойств и проявляемой биологической активностью, находят применение в различных отраслях промышленности, в сельском хозяйстве и в медицине в качестве широко известных лекарственных средств. Тиазольный и 1,3-тиазиновый фрагменты являются ключевыми в структуре  $\beta$ -лактамных антибиотиков – пенициллинов и цефалоспоринов. Тиазольный фрагмент также входит в состав соединений с широким спектром фармакологической активности, многие из которых в настоящее время находятся на различных этапах доклинических испытаний или уже включены в медицинскую практику в качестве антимикробных (сульфатиазол), противопаразитных (тиабендазол), нейротропных (эпалрестат) и противовоспалительных (дарбуфелон) препаратов. В то же время 1,3-тиазиновый фрагмент входит в структуру некоторых природных фитоалексина, противовирусных (PD404182), противораковых и фунгицидных агентов. В лаборатории азотсодержащих соединений №19 ИОХ РАН, где выполнялась настоящая работа, ранее было установлено, что арилметилен- и оксиндолилиденпроизводные имидазотиазолотриазина являются активными антипролиферативными агентами и перспективными исходными соединениями для конструирования сложных диспироциклических соединений. Поэтому поиск эффективных методов синтеза и изучение химических свойств функционализированных гетероаннелированных производных тиазола и тиазина сохраняют высокую актуальность и представляют практический интерес.

**Целью работы** стала разработка методов синтеза новых функционализированных производных имидазотиазолотриазина и имидазотиазинотриазина на основе реакций пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с биелектрофильными реагентами и изучение химических свойств полученных соединений.

В соответствии с целью работы были сформулированы следующие задачи:

- 1) разработка селективных методов синтеза производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]- или -[2,3-*c*]триазина и имидазо[4,5-*e*]тиазино[3,2-*b*]- или -[2,3-*c*]триазина, содержащих экзо- или эндоциклические C=C связи;
- 2) исследование реакций полученных имидазотиазолотриазин и имидазотиазинотриазин, содержащих экзо- или эндоциклические C=C связи, с пиридиновыми и азометиновыми илидами;
- 3) изучение основно-индуцируемых трансформаций полученных соединений.

### **Научная новизна.**

1. В результате выполнения исследования разработаны новые методы синтеза ряда полигетероциклических производных имидазотиазолотриазина и имидазотиазинотриазина.

2. Разработаны подходы к синтезу производных новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазина – на основе индуцируемой основаниями скелетной трансформации алкоксикарбонилметиленпроизводных как имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина, так и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина.

3. Реализован метод синтеза новых производных имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазина и первого представителя новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазина – на основе реакции 5,7-дизамещённых 6-оксо(тиоксо)пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с этилфенилпропиолатом.

4. Обнаружен ранее неизвестный тип реакции пиридиниевых илидов с тризамещёнными электронодефицитными серосодержащими алкенами как циклического, так и ациклического строения, приводящей к продуктам замещения водорода при двойной связи.

5. Исследована диастереоселективность циклоприсоединения генерируемых *in situ* из карбонильных соединений и *N*-замещённых  $\alpha$ -аминокислот азометинилидов к алкоксикарбонилметиленпроизводным имидазотиазолотриазинов линейного и ангулярного строения. Установлено, что предпочтительным является образование продуктов *анти-экзо*-конфигурации, за исключением реакций со стерически затрудненными 3а,9а-дифенилзамещёнными 7-(алкоксикарбонилметилен)имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинами, где стереохимическим результатом реакции является образование продуктов *син-эндо*-конфигурации. Обнаружено, что использование стерически незатрудненного азометинилида, генерируемого из *n*-нитробензальдегида и саркозина, в реакциях с 1,3-диметилзамещёнными 6-(алкоксикарбонилметилен)имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинами ведет к образованию смеси диастереомерных *син-экзо* и *анти-экзо* продуктов с преимущественным образованием *син-экзо* диастереомеров.

#### **Практическая значимость работы.**

1. Разработаны общие методы направленного синтеза замещённых производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина, имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина и имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазина на основе реакций 5,7-дизамещённых 6-оксо(тиоксо)пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с эфирами ацетиленкарбоновых кислот, что позволяет получать широкий ряд соединений с различными алкильными, арильными и функциональными заместителями.

2. В результате детального изучения обнаруженной неизвестной ранее реакции пиридиниевых илидов с тризамещёнными электронодефицитными серосодержащими алкенами разработан универсальный препаративный метод синтеза продуктов замещения водорода при двойной связи для субстратов как циклического, так и ациклического строения.

3. Предложены регио- и диастереоселективные методы синтеза моно- и диспиропроизводных имидазотиазолотриазинов с пирролидиновым фрагментом на основе циклоприсоединения азометинилидов к алкоксикарбонилметилен-имидазотиазолотриазинам линейного и ангулярного строения.

4. Найдены условия основно-индуцируемой изомеризации моно- и диспиропроизводных имидазотиазолотриазинов с пирролидиновым фрагментом, позволяющие получать новые диастереомеры, недоступные в результате циклоприсоединения.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Синтез неизвестных ранее замещённых имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинов на основе реакций имидазотриазинтионов с биелектрофильными реагентами.

2. Универсальный метод замещения водорода при двойной связи на основе неизвестной ранее реакции пиридиниевых илидов с тризамещёнными электронодефицитными серосодержащими алкенами.

3. Разработка метода синтеза представителей ранее неизвестной гетероциклической системы – имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазина – путем основно-индуцируемой изомеризации имидазотиазолотриазинов.

4. Использование этилфенилпропиолата в качестве биелектрофильного реагента для синтеза как 7-фенилзамещенных имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазинов, так и первого представителя производных новой гетероциклической системы – 6-фенилзамещенного имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазина.

5. Стереоселективные реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов различного строения к алкоксикарбонилметилиденпроизводным имидазотиазолотриазинов.

6. Основно-индуцируемая изомеризация моно- и диспироциклических производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов, направленная на получение новых диастереомеров, недоступных по реакции циклоприсоединения.

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

#### **Апробация работы.**

По результатам работы опубликовано 6 статей в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Результаты работы представлены и обсуждены на 10 российских и международных конференциях.

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

#### **Объем и структура работы**

Диссертация состоит из списка сокращений, введения, трех глав (литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части), выводов, списка литературы. Работа изложена на 206 страницах, включая 23 рисунка, 140 схем, 3 таблицы. Библиография насчитывает 131 литературный источник.

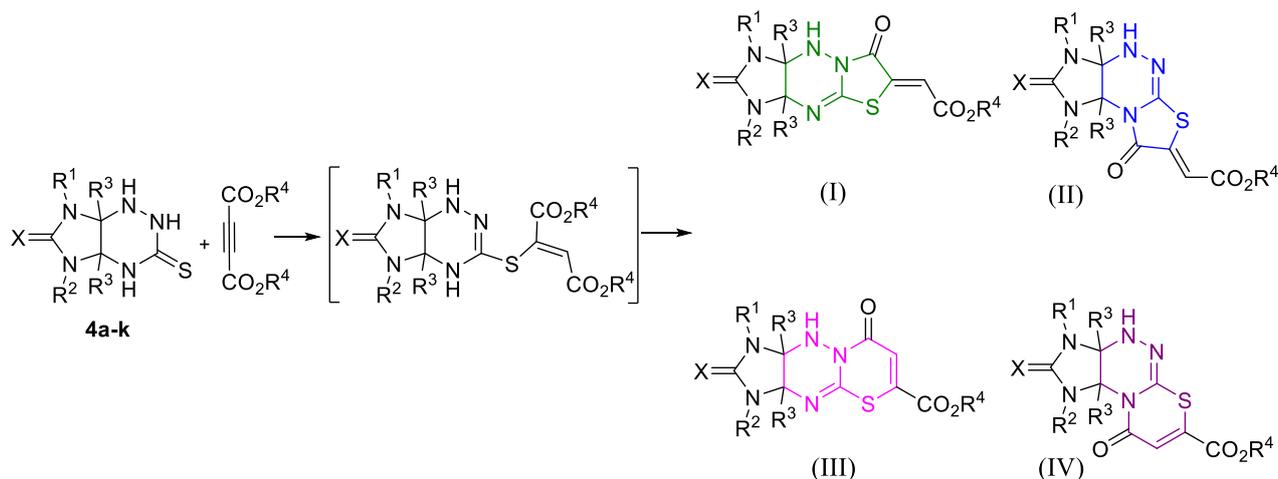
### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В соответствии с поставленными в работе задачами по разработке методов синтеза новых имидазотиазолотриазинов и получению первых представителей имидазотиазинотриазиновой гетероциклической системы были изучены реакции тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с биелектрофильными реагентами, а именно с замещенными производными ацетиленкарбоновой кислоты на примере диалкилацетилендикарбоксилатов и этилфенилпропиолата. Были исследованы основно-индуцируемые трансформации полученных соединений с образованием как конденсированных продуктов, так и продуктов их дальнейшего разложения. Были изучены химические свойства полученных соединений, содержащих экзоциклическую кратную связь в гетероциклическом фрагменте как в реакциях с пиридиниевыми илидами с получением функционализированных продуктов, так и в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинидами, получаемыми *in situ* из карбонильных соединений и *N*-замещенных аминокислот. Исследованы возможности получения новых недоступных прямыми реакциями циклоприсоединения спиро- и диспироциклических производных имидазотиазолотриазинов путем основно-индуцируемых трансформаций.

## 1 Синтез новых имидазотиазолотриазинов по реакциям тетрагидроимидазо[4,5-е] [1,2,4]триазин-3-тионов с диалкилацетилендикарбоксилатами

С целью получения имидазотиазолотриазинов изучена реакция имидазотриазинтионов **4** с диалкилацетилендикарбоксилатами, которая представляет собой последовательность реакций присоединения и внутримолекулярной циклизации образующегося аддукта Михаэля по атому азота. Исходя из структуры аддукта Михаэля возможно образование четырех различных типов продуктов **I-IV**, каждый из которых отвечает тому или иному пути протекания внутримолекулярной циклизации (схема 1).

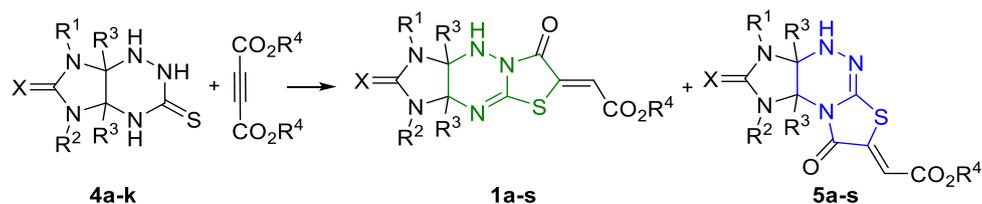
Схема 1



Оптимизация условий синтеза позволила разработать методику регионаправленного получения продуктов типа **(I)** с незначительной примесью продуктов **(II)**.

Оптимизация условий реакции (схема 2, таблица 1) показала, что для субстратов **4a-e** ( $X = O, R^3 = H$ ) оптимально проведение реакции при комнатной температуре в уксусной кислоте, в то время как другие условия реакции либо не позволяли получить желаемый продукт, либо вели к снижению региоселективности образования продукта **1**. В случае субстрата с фенильными заместителями в мостиковых положениях **4f** ( $X = O, R^3 = Ph$ ) проведение реакции в кипящих спиртах не приводило к значительному образованию побочного продукта, вероятно по стерическим причинам. Поэтому кипячение в метаноле было выбрано как оптимальное для данного субстрата. Что же касается субстратов **4g-k** ( $X = S, R^3 = H$ ), то для них оптимальным также оказалось кипячение в метаноле, поскольку проведение реакций в уксусной кислоте при комнатной температуре приводило к выделению исходных реагентов.

Схема 2



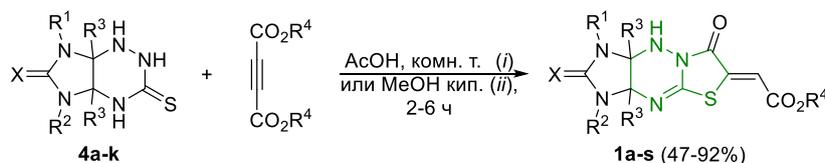
**Таблица 1.** Оптимизация условий реакции имидазотриазинтионов с диэтилацетилендикарбоксилатом ( $R^4 = Et$ ) в зависимости от структуры субстрата.

№ п/п	Субстрат <b>4</b>	X	$R^1, R^2, R^3$	Условия	<b>1/5</b>	Общий выход <b>1+5</b> , %
1	<b>4a</b>	O	$R^1=R^2=Me, R^3=H$	MeOH, кип., 2 ч	38/62	80
2				95% EtOH, кип., 2 ч	30/70	72
3				Безв. EtOH, кип., 2 ч	32/68	71
4				MeOH + HCl, кип., 2 ч	—	0, разложение.
5				AcOH, 50 °С, 2 ч	83/17	72
7				<b>AcOH, 20 °С, 2 ч</b>	<b>91/9</b>	<b>80</b>
8	<b>4d</b>	O	$R^1=Me, R^2=Ph, R^3=H$	MeOH, кип., 2 ч	77/23	48 <sup>a</sup>
9				AcOH, 20 °С, 2 ч	100/0	64 <sup>b</sup>
10				<b>AcOH, 20 °С, 4 ч</b>	<b>100/0</b>	<b>86</b>
11				AcOH, 20 °С, 6 ч	100/0	85
12	<b>4f</b>	O	$R^1=R^2=Me, R^3=Ph$	<b>MeOH, кип., 2 ч</b>	<b>97/3</b>	<b>81</b>
13				95% EtOH, кип., 2 ч	100/0	68
14				Безв. EtOH, кип., 2 ч	100/0	51
15	<b>4g</b>	S	$R^1=Me, R^2=Ph, R^3=H$	<b>MeOH, кип., 4 ч</b>	<b>100/0</b>	<b>52</b>
17				AcOH, 20 °С, 72 ч	—	0

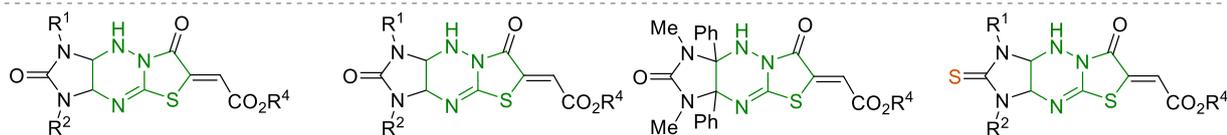
<sup>a</sup> Индивидуальный продукт **1d** не был выделен. <sup>b</sup> Продукт **1d** выделен в смеси с исходным **4d**.

В оптимизированных условиях был получен широкий спектр неизвестных ранее функционализированных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов **1a-s** (схема 3).

### Схема 3



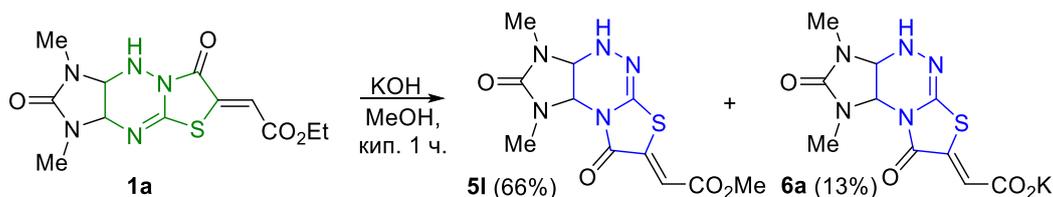
**4:** X=O,  $R^1=R^2=Me, R^3=H$  (**a**);  $R^1=R^2=Et, R^3=H$  (**b**);  $R^1=R^2=Pr, R^3=H$  (**c**);  $R^1=Me, R^2=Ph, R^3=H$  (**d**);  $R^1=Et, R^2=Ph, R^3=H$  (**e**);  $R^1=R^2=Me, R^3=Ph$  (**f**); X=S,  $R^1=Me, R^2=Ph, R^3=H$  (**g**);  $R^1=Et, R^2=Ph, R^3=H$  (**h**);  $R^1=Me, R^2=4-Cl-C_6H_4, R^3=H$  (**i**);  $R^1=Me, R^2=2-MeO-C_6H_4, R^3=H$  (**j**);  $R^1=(CH_2)_2OH, R^2=Ph, R^3=H$  (**k**);



**1a**,  $R^1=R^2=Me, R^4=Et$ , 53% (*i*); **1b**,  $R^1=R^2=Et, R^4=Et$ , 47% (*i*); **1c**,  $R^1=R^2=Pr, R^4=Et$ , 69% (*i*); **1d**,  $R^1=Me, R^2=Ph, R^4=Et$ , 86% (*i*); **1e**,  $R^1=Et, R^2=Ph, R^4=Et$ , 79% (*i*); **1f**,  $R^4=Et$ , 81% (*ii*); **1g**,  $R^1=Me, R^2=Ph, R^4=Et$ , 52% (*ii*); **1h**,  $R^1=Et, R^2=Ph, R^4=Et$ , 50% (*ii*); **1i**,  $R^1=(CH_2)_2OH, R^2=Ph, R^4=Et$ , 56% (*ii*); **1j**,  $R^1=Me, R^2=4-Cl-C_6H_4, R^4=Et$ , 49% (*ii*); **1k**,  $R^1=Me, R^2=2-MeO-C_6H_4, R^4=Et$ , 50% (*ii*); **1l**,  $R^1=R^2=Me, R^4=Me$ , 58% (*i*); **1m**,  $R^1=R^2=Et, R^4=Me$ , 59% (*i*); **1n**,  $R^1=R^2=Pr, R^4=Me$ , 71% (*i*); **1o**,  $R^1=Me, R^2=Ph, R^4=Me$ , 87% (*i*); **1p**,  $R^1=Et, R^2=Ph, R^4=Me$ , 92% (*i*); **1q**,  $R^4=Me$ , 81% (*ii*); **1r**,  $R^1=Me, R^2=Ph, R^4=Me$ , 65% (*ii*); **1s**,  $R^1=Et, R^2=Ph, R^4=Me$ , 54% (*ii*);

Далее была изучена возможность основно-индуцируемой перегруппировки соединений **1** в продукты **5**. Ранее для перегруппировок арилметилиденпроизводных имидазотиазолотриазинов в качестве основания использовался 40%-ый водный раствор КОН. Использование аналогичных условий для соединения **1a** действительно приводило к целевой ангулярной гетероциклической системе **5**, однако сопровождалось перэтерификацией и гидролизом сложноэфирной группы с образованием метилового эфира **5l** и калиевой соли **6a** (схема 4).

### Схема 4



Поэтому метод был оптимизирован для соединений **1**. Оптимальной для несимметрично замещенных соединений оказалась перегруппировка в присутствии соответствующих заместителю  $R^4$  алколятов натрия в кипящих метаноле (для  $R^4 = \text{Me}$ ) или этаноле (для  $R^4 = \text{Et}$ ). Для 1,3-диалкилзамещенных соединений оптимальным оказалось кипячение в соответствующих спиртах в присутствии эквимолярного количества триэтиламина (схема 5). Структура соединения **5b** была подтверждена данными РСА (рисунок 1).

### Схема 5

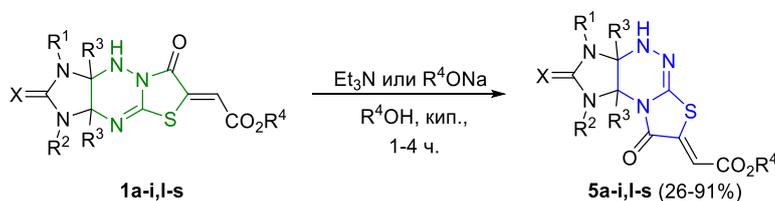
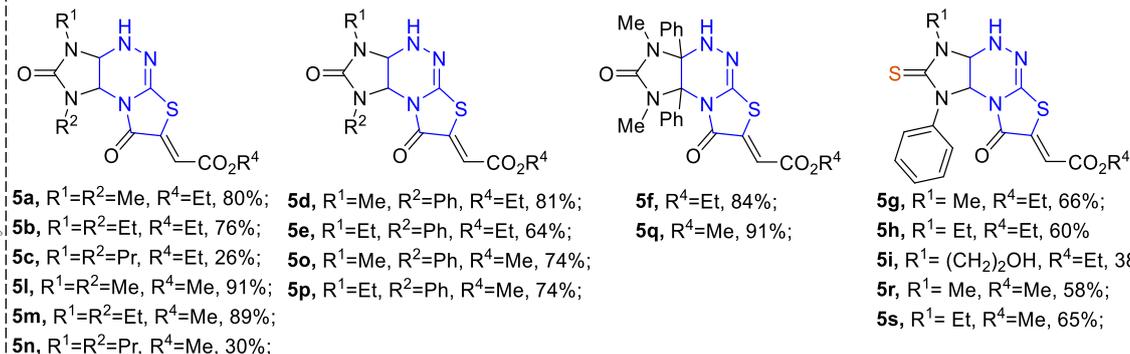
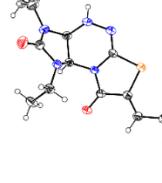


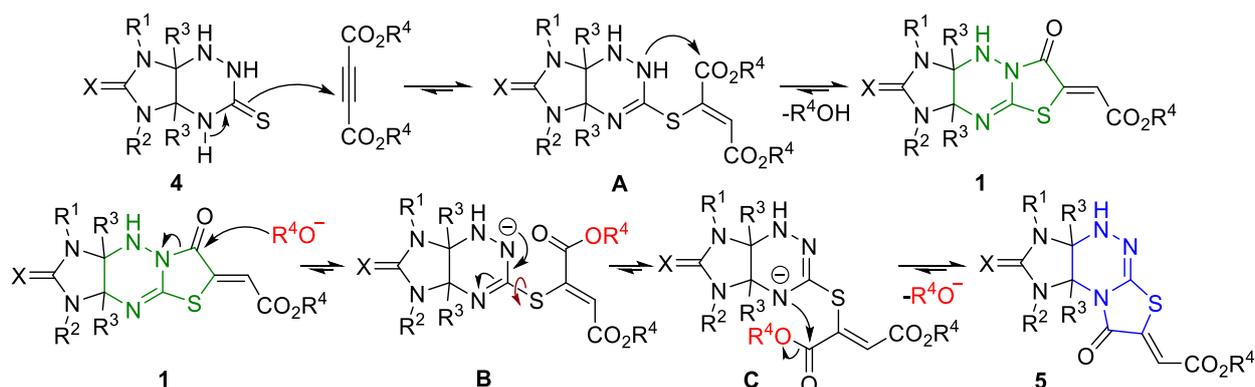
Рисунок 1

**5b**



Образование продуктов **1** включает присоединение по Михаэлю с образованием аддукта **A** и его циклизацию по более нуклеофильному атому азота N-(2) с образованием соединений **1** (схема 6). Перегруппировка линейных имидазотиазолотриазинов **1** в их ангулярные изомеры протекает, вероятно, как индуцируемая основаниями реакция переамидирования. Нуклеофильная атака алкоксид-аниона ведёт к разрыву связи C(7)-N(8) с образованием интермедиатов **B** и **C** и рециклизацией тиазолидинонового цикла по атому азота N-(4) с образованием продукта **5** (схема 6).

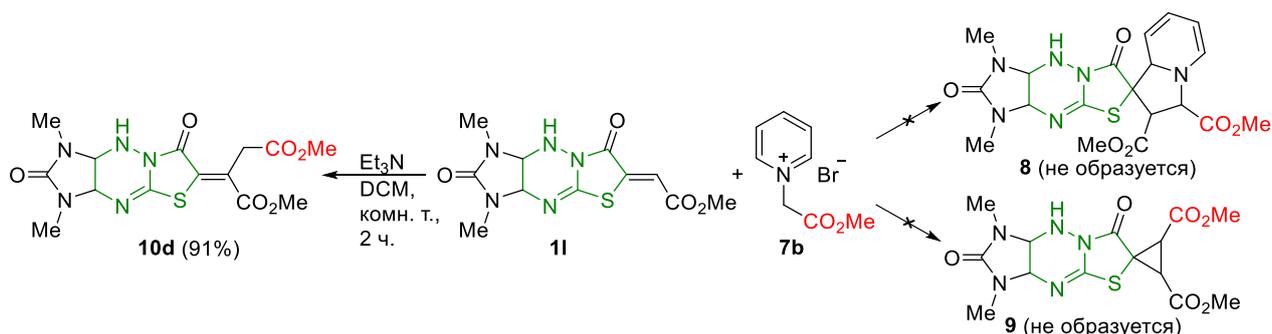
### Схема 6



## 2 Изучение реакций новых имидазотиазолотриазинов с электроноакцепторными пиридиниевыми илидами

Электроноакцепторные пиридиниевые илиды в реакциях с электронодефицитными алкенами могут вступать в реакции [3+2] и [2+1] циклоприсоединения. Реакции с функционализированными имидазотиазолотриазинами **1** и **5**, содержащими экзоциклическую связь C=C, могли бы привести к спиросочлененным продуктам **8** или **9** (схема 7). Однако реакция соединения **11** с пиридиниевым илидом **7b** в присутствии триэтиламина в дихлорметане при комнатной температуре приводила к полной конверсии **11** в продукт формального замещения винильного атома водорода экзоциклической C=C связи **10d** (схема 7), образование которого ранее не было описано для реакций электронодефицитных алкенов с пиридиниевыми илидами.

Схема 7



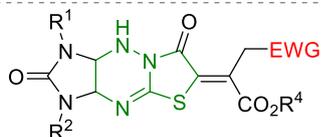
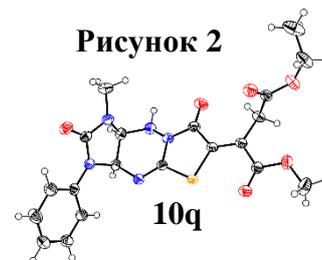
Выбранные условия (триэтиламин в качестве основания в дихлорметане при комнатной температуре) оказались эффективными для синтеза большой серии новых функционализированных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов **10a-w** по реакции соединений **1a,b,d-h,l,m,o-s** с широким рядом электроноакцепторных пиридиниевых илидов **7a-e** (схема 8). Строение соединения **10q** доказано данными РСА (рисунок 2).

Схема 8

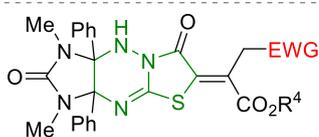


7: EWG=CO<sub>2</sub>Et (a), CO<sub>2</sub>Me (b), CPh (c), COMe (d), CN (e);

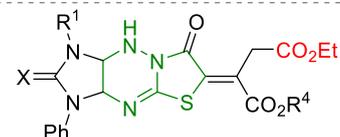
Рисунок 2



**10a**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, EWG=CO<sub>2</sub>Et, R<sup>4</sup>=Et, 81%;  
**10b**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, EWG=CO<sub>2</sub>Et, R<sup>4</sup>=Me, 93%;  
**10c**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, EWG=CO<sub>2</sub>Me, R<sup>4</sup>=Et, 80%;  
**10d**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, EWG=CO<sub>2</sub>Me, R<sup>4</sup>=Me, 91%;  
**10e**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, EWG=COPh, R<sup>4</sup>=Et, 96%;  
**10f**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Et, EWG=CO<sub>2</sub>Et, R<sup>4</sup>=Et, 83%;  
**10g**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Et, EWG=CO<sub>2</sub>Et, R<sup>4</sup>=Me, 94%;



**10h**, EWG=CO<sub>2</sub>Et, R<sup>4</sup>=Et, 97%;  
**10i**, EWG=CO<sub>2</sub>Et, R<sup>4</sup>=Me, 97%;  
**10j**, EWG=CO<sub>2</sub>Me, R<sup>4</sup>=Et, 98%;  
**10k**, EWG=CO<sub>2</sub>Me, R<sup>4</sup>=Me, 95%;  
**10l**, EWG=COPh, R<sup>4</sup>=Et, 54%;  
**10m**, EWG=COPh, R<sup>4</sup>=Me, 81%;  
**10n**, EWG=COMe, R<sup>4</sup>=Me, 85%;  
**10o**, EWG=CN, R<sup>4</sup>=Me, 89%;

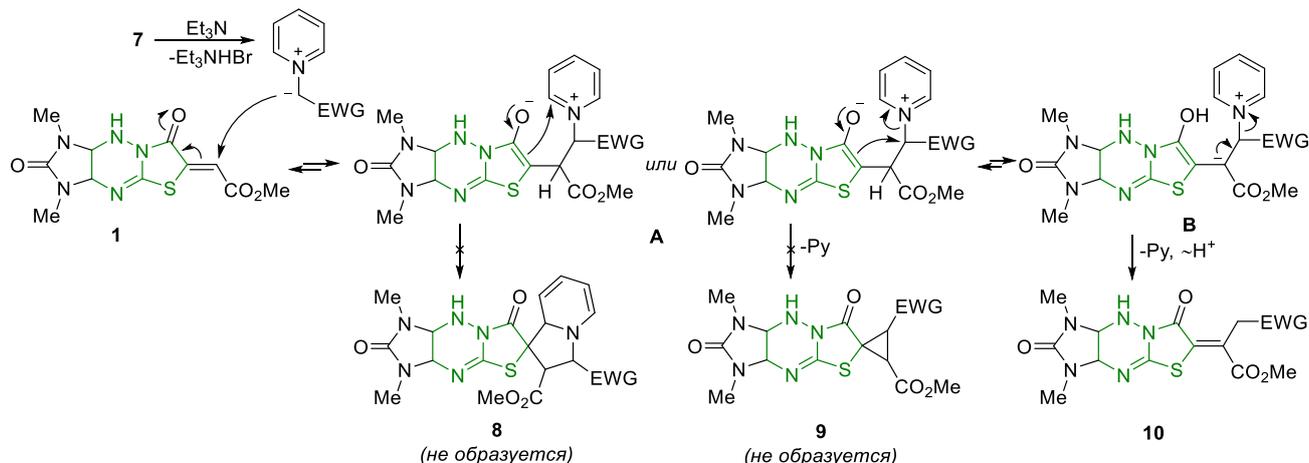


**10p**, X=O, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>4</sup>=Et, 98%;  
**10q**, X=O, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>4</sup>=Me, 99%;  
**10r**, X=O, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>4</sup>=Et, 99%;  
**10s**, X=O, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>4</sup>=Me, 95%;  
**10t**, X=S, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>4</sup>=Et, 99%;  
**10u**, X=S, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>4</sup>=Me, 98%;  
**10v**, X=S, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>4</sup>=Et, 99%;  
**10w**, X=S, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>4</sup>=Me, 97%;

Предположительно, механизм реакции включает присоединение по Михаэлю образующегося *in situ* пиридиниевого илида к молекуле соединения **1** с образованием цвиттерионной структуры **A**, подвергающейся обратимому переносу протона с образованием

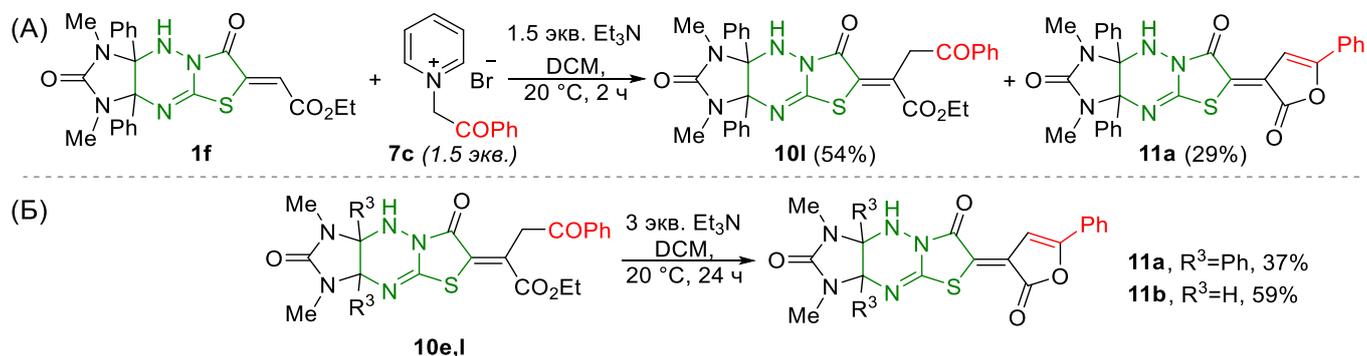
цвиттер-иона **В** с отрицательным зарядом на экзоциклическом атоме углерода. Элиминирование молекулы пиридина из цвиттер-иона **В** и таутомеризация приводят к соединениям **10** (схема 9).

Схема 9



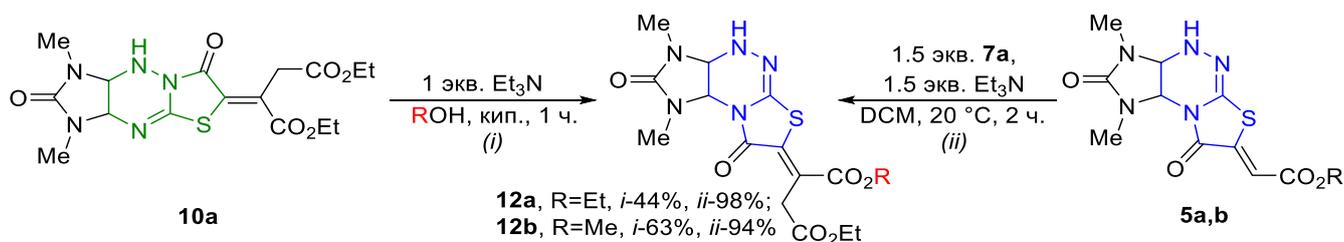
Сравнительно низкий выход соединения **10I** обусловлен образованием побочного продукта, который отвечает структуре лактона **11a** (схема 10 (A)), образование которого возможно ввиду внутримолекулярной конденсации образующегося продукта **10I**. Было также установлено, что образование таких продуктов происходит при обработке соединений **10e,I** трехкратным избытком триэтиламина в дихлорметане при комнатной температуре (схема 10 (B)).

Схема 10



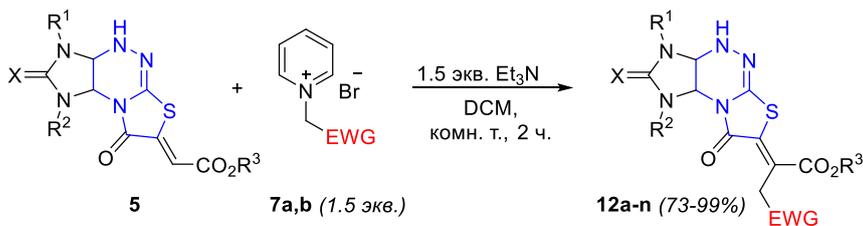
С целью получения изомерных производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазинов **12a,b** изучены два подхода: функционализация соединений **5a,b** пиридиновым илидом **7a** и перегруппировка соединения **10a** в изомер **12** (схема 11).

Схема 11



Для получения более широкого ряда производных **12** был выбран метод функционализации соединений **5**, учитывая более низкий выход целевых продуктов **12** в результате перегруппировки соединений **10**. Таким образом, в аналогичных условиях были синтезированы соединения **12a-n** (схема 12). Строение соединения **12h** доказано данными РСА (рисунок 3).

## Схема 12

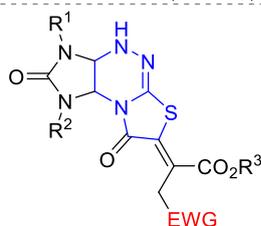


7: EWG=CO<sub>2</sub>Et (a), CO<sub>2</sub>Me (b);

5: X=O, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, R<sup>3</sup>=Et (a), R<sup>3</sup>=Me (l), R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Et (b), R<sup>3</sup>=Me (m),

R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ph, R<sup>3</sup>=Et (d), R<sup>3</sup>=Me (o), R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=Ph, R<sup>3</sup>=Et (e), R<sup>3</sup>=Me (p);

X=S, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ph, R<sup>3</sup>=Et (g), R<sup>3</sup>=Me (r), R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=Ph, R<sup>3</sup>=Et (h), R<sup>3</sup>=Me (s)



**12a**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, EWG=CO<sub>2</sub>Et, R<sup>3</sup>=Et, 98%;

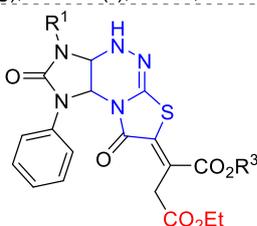
**12b**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, EWG=CO<sub>2</sub>Et, R<sup>3</sup>=Me, 94%;

**12c**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, EWG=CO<sub>2</sub>Me, R<sup>3</sup>=Et, 94%;

**12d**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, EWG=CO<sub>2</sub>Me, R<sup>3</sup>=Me, 92%;

**12e**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Et, EWG=CO<sub>2</sub>Et, R<sup>3</sup>=Et, 81%;

**12f**, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Et, EWG=CO<sub>2</sub>Et, R<sup>3</sup>=Me, 73%;

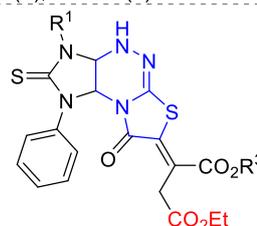


**12g**, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>3</sup>=Et, 98%;

**12h**, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>3</sup>=Me, 99%;

**12i**, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>3</sup>=Et, 95%;

**12j**, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>3</sup>=Me, 98%;



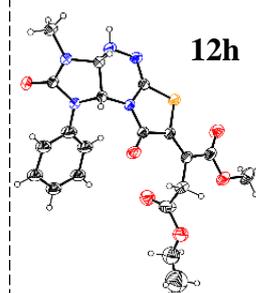
**12k**, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>3</sup>=Et, 99%;

**12l**, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>3</sup>=Me, 99%;

**12m**, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>3</sup>=Et, 96%;

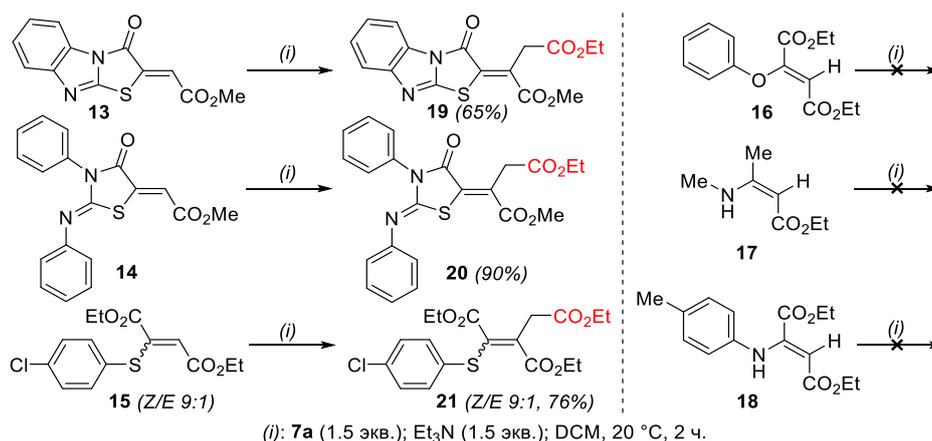
**12n**, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>3</sup>=Me, 94%

Рисунок 3



Разработанный метод также был успешно распространен как на другие производные тиазола **13,14**, так и на функционализированный фенилтиозамещенный алкен **15** с образованием продуктов **19-21** соответственно. Попытки проведения аналогичных реакций с кислород- или азотсодержащими алкенами **16-18** не приводили к образованию продуктов замещения, что делает данный метод применимым для функционализации циклических и ациклических серосодержащих алкенов с карбоксильными заместителями при связи C=C (схема 13).

## Схема 13

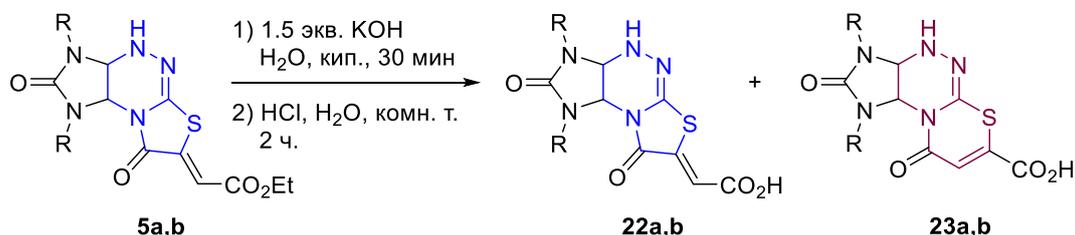


### 3 Трансформация имидазотиазолотриазинов под действием избытка основания

В процессе изучения перегруппировки линейных имидазотиазолотриазинов **1** в их ангулярные изомеры **5** нами отмечено образование также калиевых солей ангулярных имидазотиазолотриазинов **6** (схема 4). С целью направленного получения соответствующих кислот **22a,b** была проведена обработка ангулярных имидазотиазолотриазинов **5a,b** избытком (1.5 экв.) 40%-го водного раствора КОН при кипячении в воде с последующим подкислением реакционных масс соляной кислотой. Целевые карбоновые кислоты ангулярных имидазотиазолотриазинов **22a,b**

были выделены, однако также происходит образование продуктов, близких по химическому составу, но отличных по структуре, что в данном случае говорит о возможном протекании основно-индуцируемой перегруппировки с образованием производных неизвестной ранее гетероциклической системы – имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазина **23a,b** (схема 14).

#### Схема 14



**5a,b**

**22a,b**

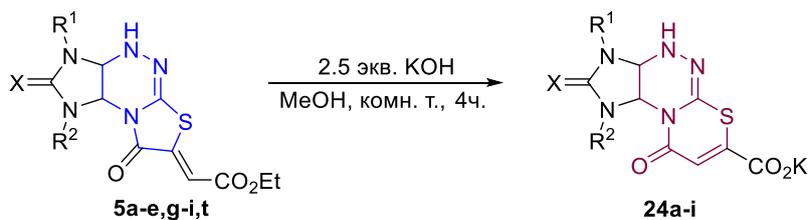
**23a,b**

R=Me (**22a**, 47%<sup>a</sup>, 17%<sup>b</sup>; **23a**, 30%<sup>a</sup>); R=Et (**22b**, 60%<sup>a</sup>, 38%<sup>b</sup>; **23b**, 13%<sup>a</sup>)

<sup>a</sup>Соотношение продуктов по данным ЯМР-спектров, <sup>b</sup>Выход выделенного продукта

Увеличение количества KOH и проведение реакции в метаноле при комнатной температуре ведёт к региоселективному образованию калиевых солей имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазинкарбоновых кислот **24a-i** в результате гидролиза сложноэфирной группы и расширения цикла до соответствующих тиазинов, некоторые из которых (**24a,b**) были выделены и охарактеризованы, а остальные (**24c-i**) использовались далее без выделения (схема 15).

#### Схема 15



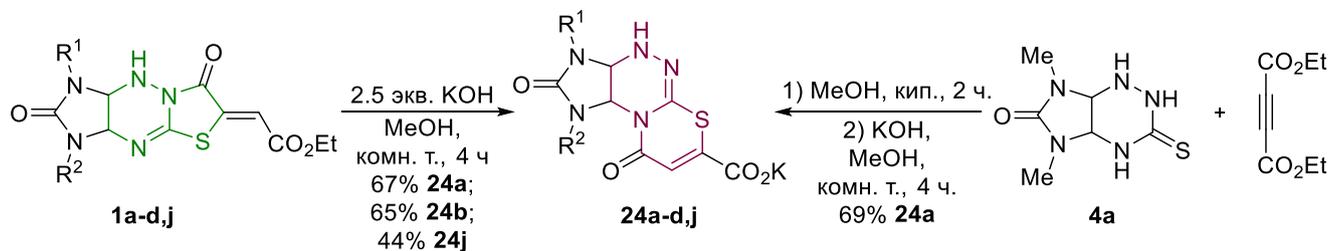
**5a-e,g-i,t**

**24a-i**

**24**: X=O, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me (**a**, 81%); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Et (**b**, 63%); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Pr (**c**); R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ph (**d**); R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=Ph (**e**); X=S, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me (**f**); R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ph (**g**); R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=Ph (**h**); R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup>=Ph (**i**)

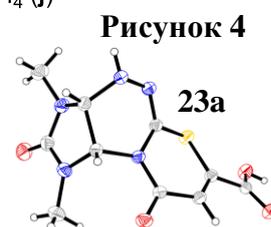
Далее была показана возможность получения тиазиновых калиевых солей **24a-d,j** из имидазотиазолотриазинов линейного строения **1a-d,j**. Выход полученных таким образом калиевых солей **24a,b** был либо сопоставим с таковыми для метода получения из ангулярных имидазотиазолотриазинов в случае соединения **24b**, либо был несколько ниже. Также показана возможность получения соединения **24a** напрямую из имидазотриазинтиона **4a** (схема 16).

#### Схема 16

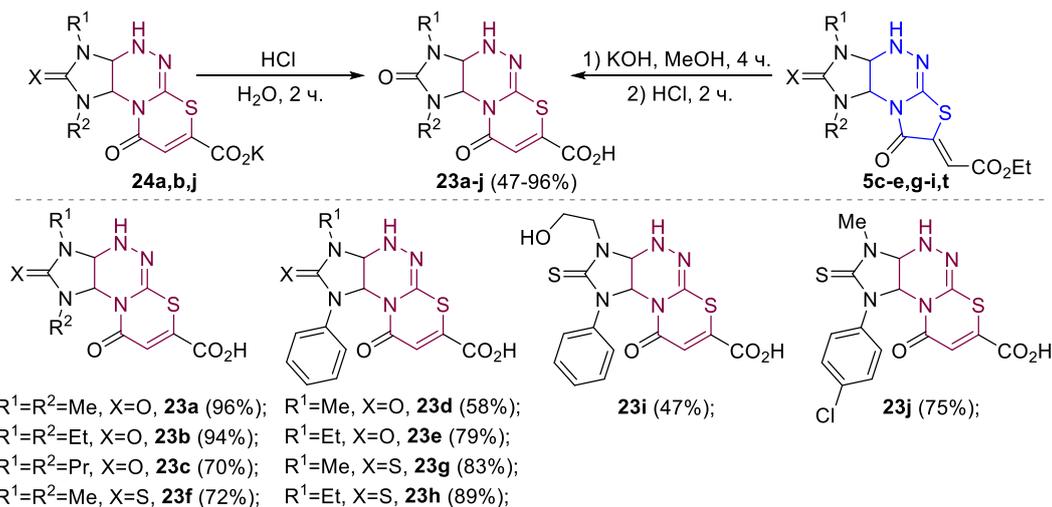


**24**: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me (**a**); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Et (**b**); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Pr (**c**); R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ph (**d**), R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**j**)

Подкисление водных растворов калиевых солей **24a,b,j** или метанольных растворов калиевых солей **24c-i** соляной кислотой приводило к желаемым имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7-карбоновым кислотам **23a-j** (схема 17). Структура соединения **23a** доказано данными РСА (рисунок 4).

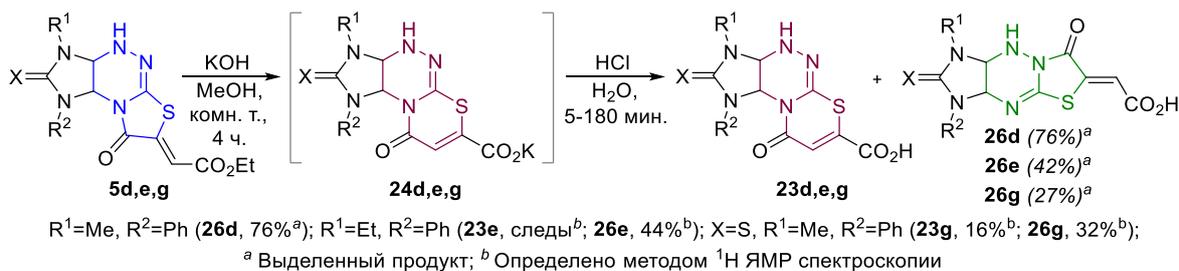


### Схема 17



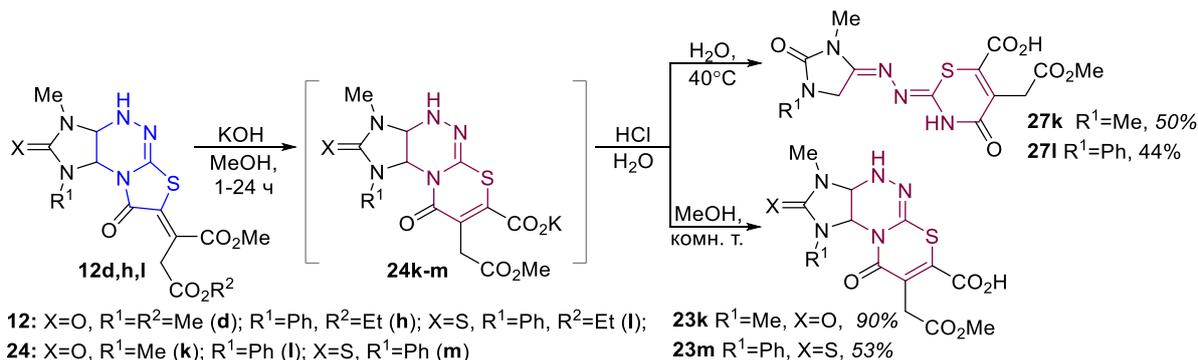
Показано, что при подкислении некоторых несимметричных калиевых солей **24d,e,g** в воде после отгонки метанола образуются также имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазин-6-карбоновые кислоты **26d,e,g**, что является первым примером неизвестной ранее перегруппировки ангулярных имидазотиазолотриазинов в их линейные изомеры (схема 18).

### Схема 18



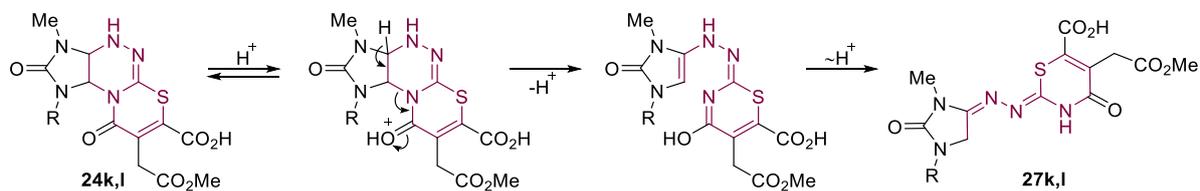
Разработанный метод синтеза соединений **23,24** был распространен на имидазотиазолотриазины **12d,h,l** с получением *in situ* соответствующих производных **24k-m**, а после подкисления – соответствующих кислот **23k,m**. Для **12h,l** ввиду протекающей переэтерификации сложноэфирного фрагмента для её завершения было использовано большее (3.5 экв.) количество водного раствора KOH при более долгом протекании реакции (24 ч). В зависимости от условий подкисления солей **24k-m** образовывались два типа кислот. В случае отгонки метанола из реакционной смеси и подкисления солей **24k,l** в воде с последующим упариванием растворителя при 40°C наблюдалось образование продуктов разложения триазинового цикла **27k,l** (схема 19). При удалении растворителя (метанол + вода) при комнатной температуре были выделены целевые кислоты **23k,m**. Соединение **23l** частично разлагалось даже в этих условиях, из-за чего выделено в индивидуальном виде не было.

### Схема 19



Предположительно, механизм образования продуктов разложения **27k,l** включает протонирование карбонильной группы тиазинового цикла образующихся кислот **23k,l**, перераспределение электронной плотности, приводящее к разрыву триазиновой связи C-N и миграцию протона, в результате которой образуются продукты **27k,l** (схема 20).

Схема 20



#### 4 Получение новых представителей имидазотиазинотриазиновой гетероциклической системы реакцией тетрагидроимдазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с этилфенилпропиолатом

С целью расширения количества представителей имидазотиазинотриазиновой гетероциклической системы, изучения её химических свойств и разработки метода более простого её получения, следующий этап исследования был посвящен изучению реакций имидазотриазинтионов **4** с этилфенилпропиолатом.

В связи с меньшей реакционной способностью этилфенилпропиолата, разработка метода потребовала оптимизации условий в сравнении с условиями, оптимальными для реакций имидазотриазинтионов **4** с диалкилацетилендикарбоксилатами.

Оптимизация условий реакции на модельном субстрате **4a** (схема 21, таблица 2) показала, что реакция практически не протекает в кипящих спиртах без оснований и требует проведения в кипящем метаноле в присутствии либо 0.5 экв. MeONa, либо 0.1 экв. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, что позволяет получить продукт **28a** с сопоставимыми выходами. Дальнейшее повышение концентрации оснований не ведёт к увеличению выхода целевого продукта **28a**.

Схема 21

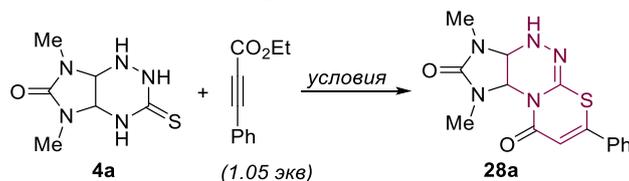
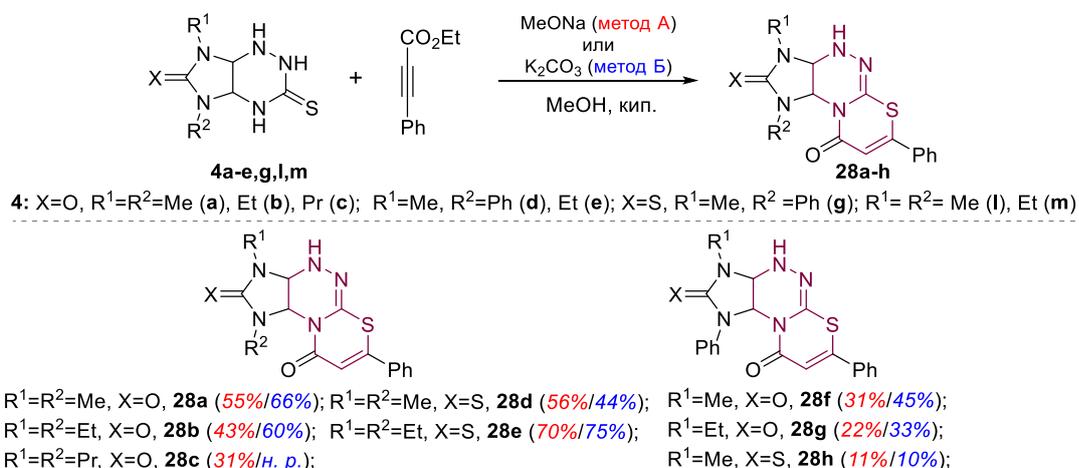
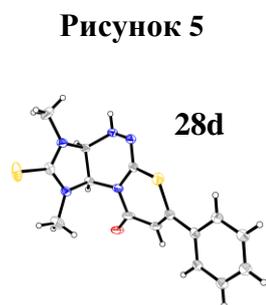


Таблица 2. Оптимизация условий реакции **4a** с этилфенилпропиолатом.

№ п/п	Растворитель	Температура, °С	Время, ч.	Основание (экв.)	Выход <b>28a</b> , %
1	AcOH	50	24	-	-
2	AcOH	80	4	AcONa (1.0)	-
3	MeOH/AcOH	кип	12	-	-
4	MeOH	кип	168	-	2
5	MeOH	кип	4	MeONa (0.1)	23
6	MeOH	кип	18	MeONa (0.1)	54
7	MeOH	кип	24	MeONa (0.1)	55
8	MeOH	кип	12	MeONa (0.25)	50
9	MeOH	кип	24	MeONa (0.25)	49
10	<b>MeOH</b>	<b>кип</b>	<b>4</b>	<b>MeONa (0.5)</b>	<b>55</b>
11	EtOH	кип	4	MeONa (0.5)	52
12	<b>MeOH</b>	<b>кип</b>	<b>4</b>	<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1)</b>	<b>66</b>
13	MeOH	кип	4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.25)	61
14	MeOH	кип	4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5)	66

Используя 2 типа вышеописанных оптимальных условий (метод А и метод Б), мы получили серию новых представителей ангулярных имидазотиазинотриазинов **28a-h** (схема 22). Строение соединения **28d** доказано данными РСА (рисунок 5).

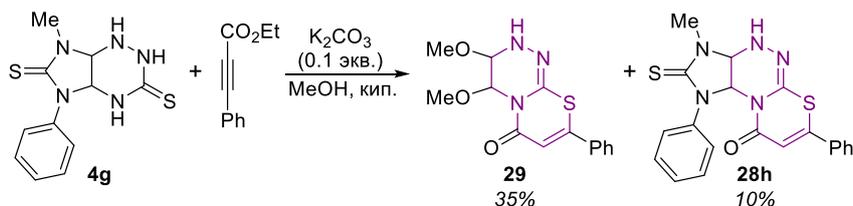
Схема 22



Анализируя полученные данные о выходах целевых соединений, можно сделать вывод, что проведение реакции по методу Б даёт бóльший выход в случае симметрично замещенных продуктов **28a,b,e**. Для продукта **28c** реакция по методу Б не протекала вовсе вне зависимости от времени её проведения. Для продукта **28d** в реакции по методу Б выход несколько ниже, чем по методу А. Однако в случае несимметричных продуктов **28f,g** выход по методу Б выше такового по методу А. Выход продукта **28h** был самым низким при обоих методах проведения синтеза.

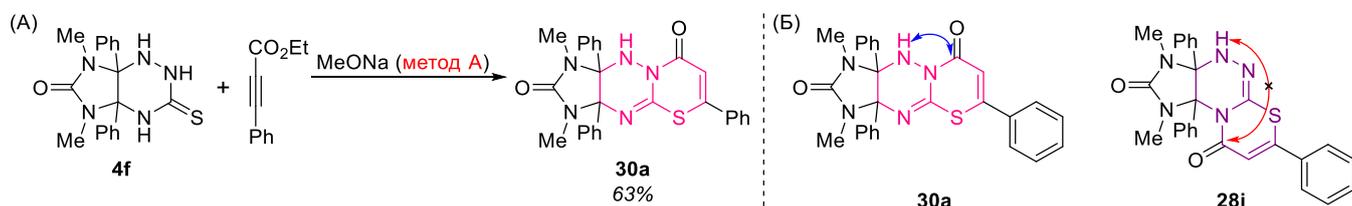
Низкий выход соединения **28h** объясняется основно-индуцируемым разложением имидазольного цикла в продукте **28h** под действием алкоксид-аниона с образованием продукта **29**, строение которого было подтверждено комплексом спектральных данных (схема 23).

Схема 23

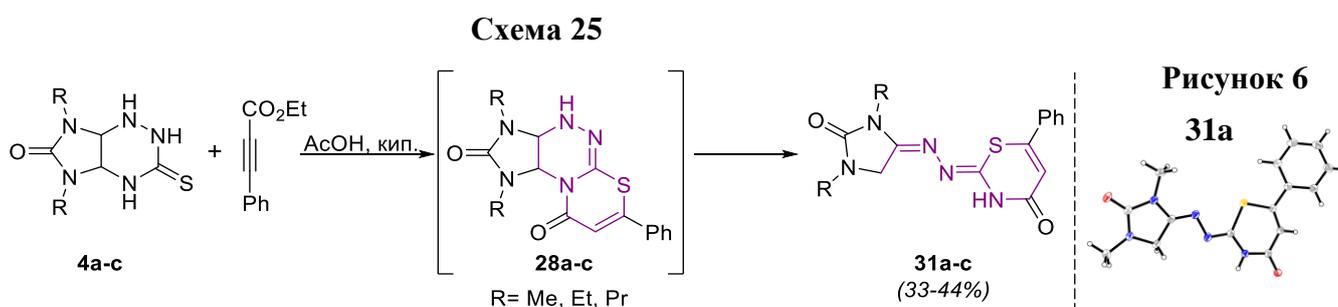


При проведении реакции бициклического субстрата с фенильными заместителями в мостиковых положениях **4f** с этилфенилпропиолатом по методу А, вероятно, ввиду стерической затрудненности субстрата, происходит образование соответствующего линейного имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2-она **30a** (схема 24(A)). Строение продукта **30a** подтверждается данными <sup>1</sup>H – <sup>13</sup>C НМВС ЯМР-спектроскопии по наличию корреляции между протоном атома азота N(10)H с карбонильным атомом углерода C(8) тиазинового цикла, чего для альтернативного ангулярного изомера **28i** наблюдаться не может (схема 24(B)).

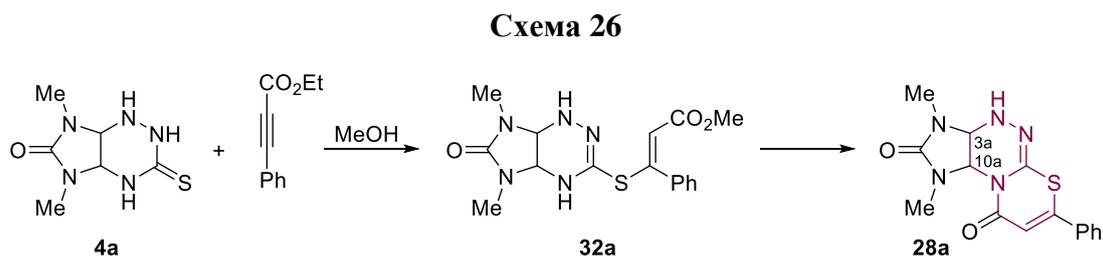
Схема 24



Далее мы пытались получить аналогичные соединению **30a** продукты линейного строения. Однако любая комбинация условий реакции приводила либо к выделению исходных соединений в неизменном виде, либо к образованию продуктов ангулярного типа **28**. При проведении реакций в кипящей уксусной кислоте ангулярные продукты также образуются, однако подвергаются кислотнo-катализируемому разложению с образованием продуктов **31a-c** (схема 25), что подтверждается данными РСА для соединения **31a** (рисунок 6). Такое протекание реакции кислотнo-катализируемого разложения позволяет говорить об общности пути разложения под действием кислот для данной гетероциклической системы.



Реакции соединений **4** с этилфенилпропиолатом, вероятно, протекают по пути аналогичному реакции с диалкилацетилендикарбоксилатами, а именно сначала образуется аддукт тиамхаэлевского присоединения **32a**, который также был выделен и охарактеризован, с последующей его внутримолекулярной циклизацией (схема 26).

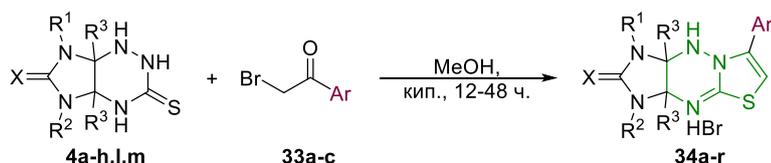


### 5 Получение новых имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов по реакциям тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с фенацилбромидами

С целью получения имидазотиазолотриазинoв с эндоциклической двойной связью в тиазольном цикле изучена реакция имидазотриазинтиононoв с фенацилбромидами. Поиск условий модельной реакции соединений **4a** и **33a** (схема 27) показал, что реакция успешно протекает в кипящем метаноле в течение длительного времени, в то время как замена растворителя на этанол не ведёт к росту выхода целевого продукта **34a**, а использование ацетата натрия как основания не ведёт к образованию **34a**.

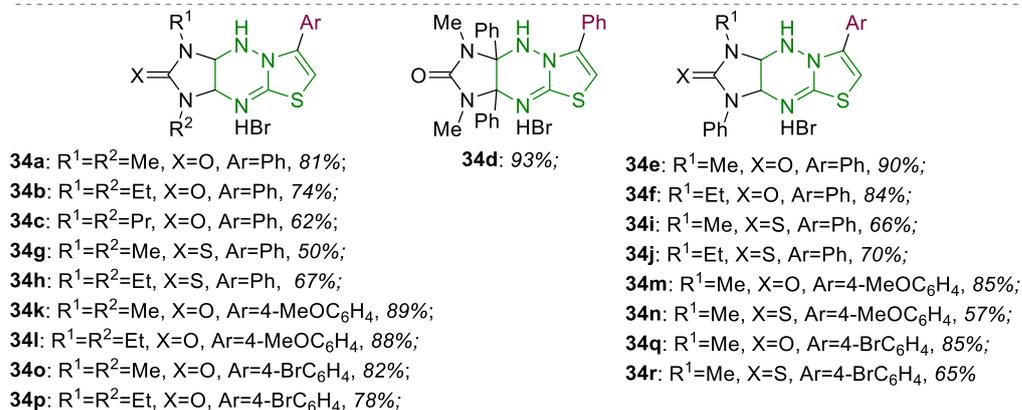
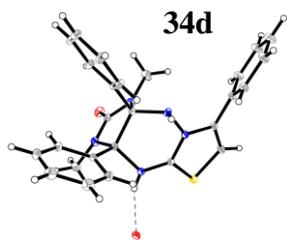
Найденные условия являются оптимальными и для других исходных соединений **4**, однако при дальнейшем варьировании заместителей в субстрате и реагенте время реакции увеличивали, а именно для соединений **34b-f,i,j** до 24 часов, а для соединений **34m-r** до 48 часов. Подобный подход позволил получить соответствующие гидробромиды имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов с выходами от средних до высоких (схема 27). Строение соединения **34d** доказано данными РСА (рисунок 7).

### Схема 27



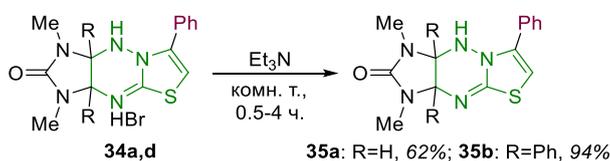
**4:** X=O: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, R<sup>3</sup>=H (a); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Et, R<sup>3</sup>=H (b); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Pr, R<sup>3</sup>=H (c);  
 R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ph, R<sup>3</sup>=H (d); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, R<sup>3</sup>=Ph (e); R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=Ph, R<sup>3</sup>=H (f);  
 X=S: R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ph, R<sup>3</sup>=H (g); R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=Ph, R<sup>3</sup>=H (h); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, R<sup>3</sup>=H (l); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Et, R<sup>3</sup>=H (m);  
**33:** Ar=Ph (a); 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b); 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c)

Рисунок 7



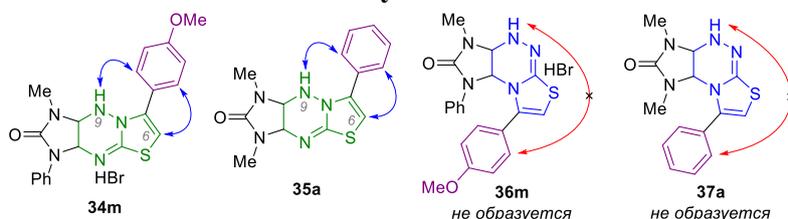
Показана возможность выделения продуктов **35a,b** в виде свободных оснований. Для этого использовали избыток триэтиламина в условиях без растворителя. Так, реакция **34a** в триэтилаmine при комнатной температуре за полчаса приводила к желаемому основанию **35a**. В случае дифенилзамещенного продукта **34d** потребовалось больше времени (4 часа), вероятно ввиду стерического экранирования фенильным заместителем атома азота N(4). (схема 28).

### Схема 28



Для оценки направления внутримолекулярной циклизации S-алкилированного интермедиата и, соответственно, доказательства строения продуктов **34** и **35** проводились <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY ЯМР-эксперименты, в которых наблюдаются характерные для линейных продуктов кросс-пики сигналов орто-протонов фенильного заместителя с атомами водорода N(9) триазинового цикла и C(6) тиазольного цикла (рисунок 8).

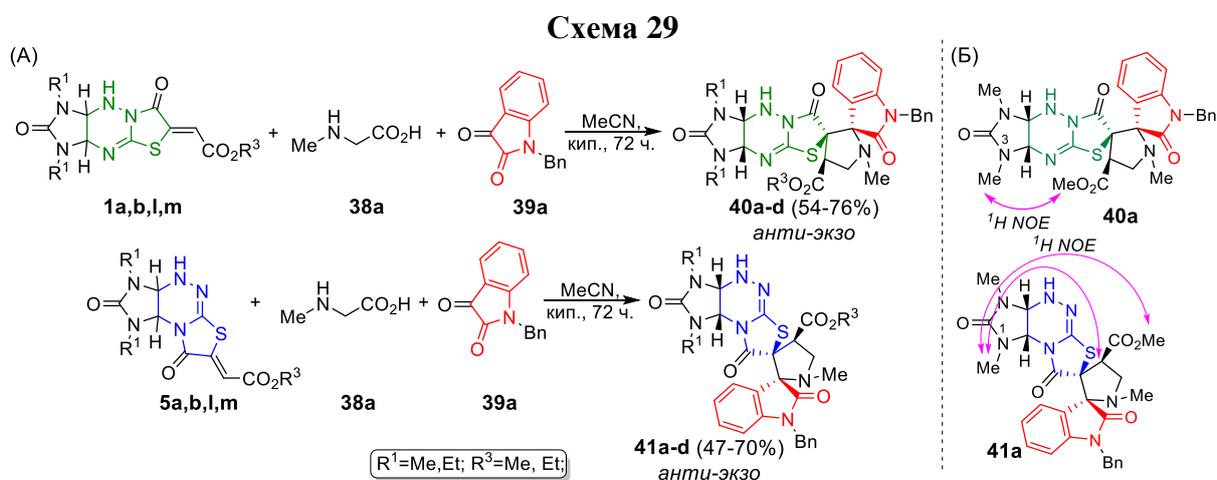
Рисунок 8



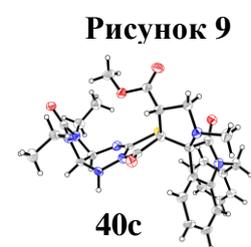
## 6.1 Синтез спиро- и диспироциклических производных имидазотиазолотриазина на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к алкоксикарбонилметиленпроизводным имидазотиазолотриазина

Линейные имидазотиазолотриазины **1** и их ангулярные изомеры **5** вводили в реакции с азометинидами, генерируемыми *in situ* из саркозина **38a** и N-бензилизатина **39a**. Реакции проводили в условиях, ранее разработанных в нашей лаборатории, а именно, эквивалентные

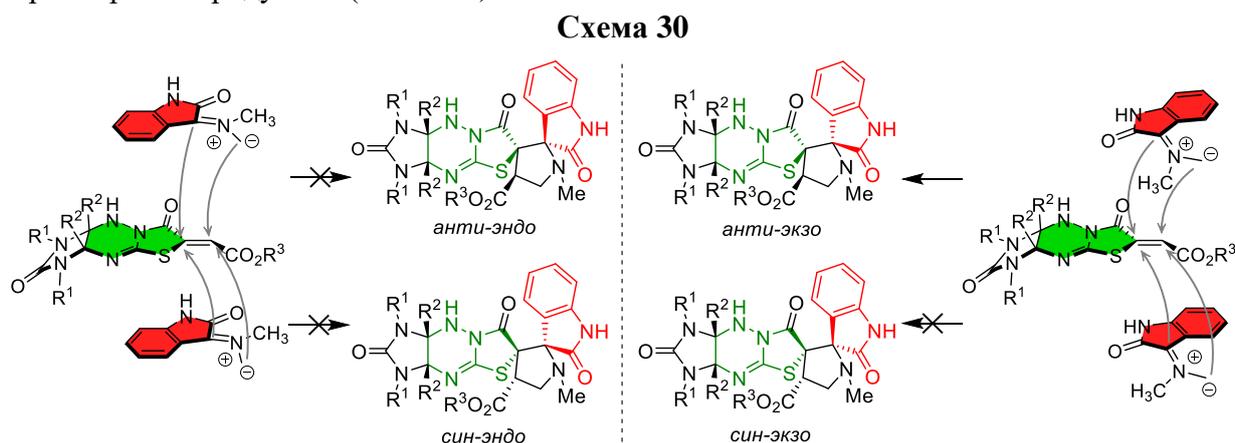
количества исходных соединений кипятили в ацетонитриле 24 часа до обесцвечивания реакционных масс, после чего добавляли еще по 0.5 эквивалента изатина и саркозина и кипятили в течение 48 часов. Такой подход позволил получить серии как линейных, так и ангулярных диспироциклических производных имидазотиазолотриазинов **40a-d**, **41a-d** (схема 29 (А)).



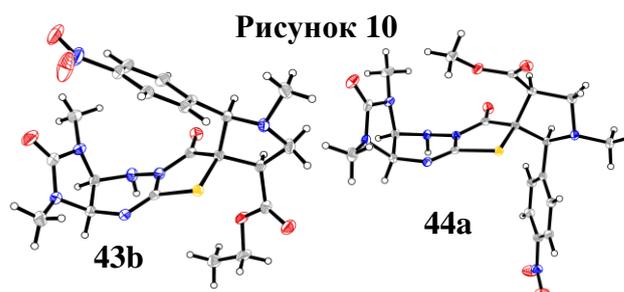
Такое протекание реакции можно подтвердить данными одномерных  $^1\text{H}$  NOE-спектров, которые на примере продукта **40a** позволяют подтвердить пространственную сближенность метильной группы при N(3) со сложноэфирным фрагментом пирролидинового цикла, а в случае продукта **41a** подтверждают пространственную сближенность метильной группы при N(1) со сложноэфирным заместителем пирролидинового цикла (схема 29 (Б)). Также структура линейного продукта **40c** доказана данными РСА (рисунок 9).



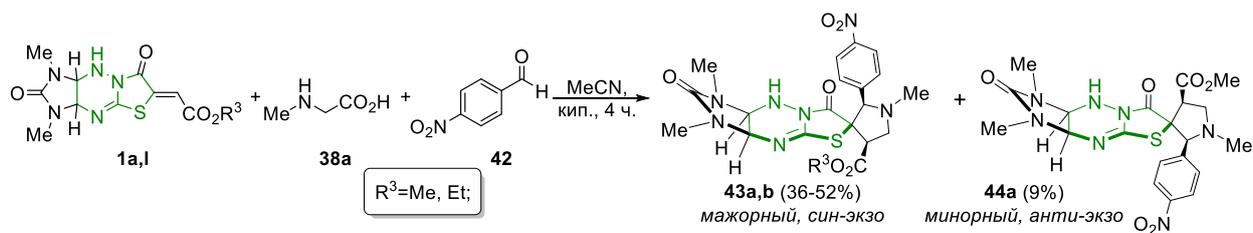
Атака диполя по двойной связи диполярофила, вероятно, происходит с наименее стерически затрудненной *анти*-стороны от имидазолидинового цикла и, протекая через соответствующее *экзо*-переходное состояние, в общем случае реакция циклоприсоединения приводит к *анти-экзо*-диастереомерным продуктам (схема 30).



Иная стереоселективность наблюдалась при проведении реакции **1a,l** с *n*-нитробензальдегидом **42** и саркозином **38a**, в ходе которой преимущественно образуются *син-экзо*-продукты **43a,b**, однако в качестве побочных также образуются и *анти-экзо*-продукты, один из которых (**44a**) был выделен и охарактеризован (схема 31). Строение соединений **43b** и **44a** доказано данными РСА (рисунок 10).

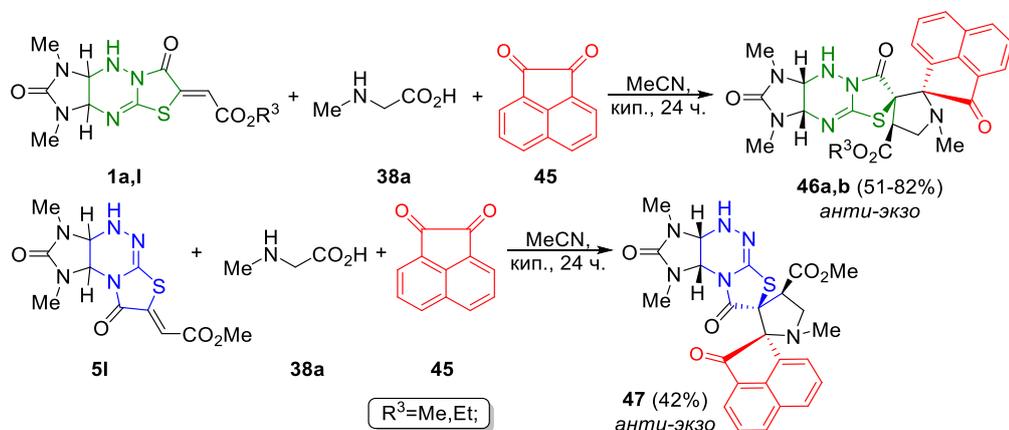


### Схема 31

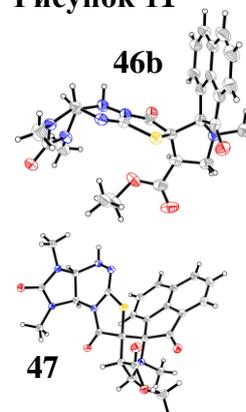


Обращая внимание на преимущественное образование спиропирролидиновых *син-экзо*-диастереомеров **43a,b**, можно предположить, что предпочтительность *анти-экзо*-циклоприсоединения характерна именно при образовании диспироциклических производных имидазотиазолотриазинов. Поэтому, были синтезированы диспироциклические производные **46a,b** и **47a** по реакции **1a,l** и **5l** с аценафтохиноном **45** и саркозином (схема 32). Анализ полученных для соединений **46b** и **47** данных РСА (рисунок 11) показал, что стереохимия циклоприсоединения с образованием *анти-экзо*-диастереомеров соответствует таковой для соединений **40a-d**, **41a-d**.

### Схема 32



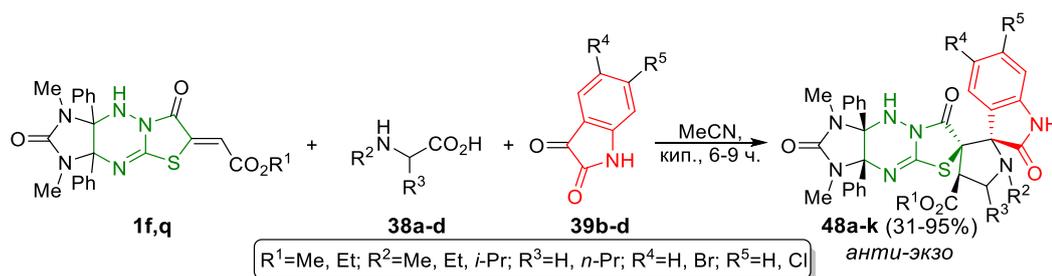
### Рисунок 11



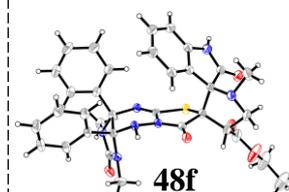
## 6.2 Синтез диспиропирролидиноксиндольных производных имидазотиазолотриазинов на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к стерически затрудненным алкоксикарбонилметиленовым производным имидазотиазолотриазинов

Реакции линейных имидазотиазолотриазинов **1f,q**, содержащих объемные фенильные заместители в мостиковых положениях C(3a), C(9a) с генерируемыми из аминокислот **38a-d** и изатинов **39b-d** азометинилидами проводили в аналогичных условиях. Несмотря на объемные фенильные заместители циклоприсоединение приводило к соответствующим диспироциклическим *анти-экзо*-производным **48a-k**, что подтверждается данными РСА соединения **48f** (рисунок 12). Использование различно замещенных изатинов наряду с варьированием заместителей в аминокислотах позволяет говорить о влиянии структуры генерируемых изатиновых азометинилидов на выходы реакций, но не на их стереохимический результат (схема 33).

### Схема 33

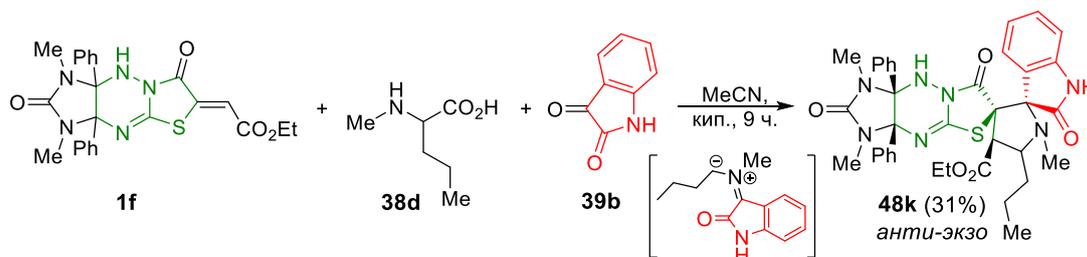


### Рисунок 12



Установлено, что наибольший выход продуктов наблюдается при использовании в качестве аминокислоты саркозина **38a** (91% для **48a** и 93% для **48f**) или *N*-этилглицина **38b** (84% для **48b** и 95% для **48g**), в то время как использование более стерически затрудненного *N*-изопропилглицина **38c** приводило к небольшому снижению выходов (77% для **48c** и 80% для **48h**). Даже в случае использования *DL*-*N*-метилнорвалина **38d** реакция протекала с образованием целевого продукта **48k** несмотря на значительную стерическую затрудненность генерируемого азометинилада, что напрямую сказывается на умеренном (31%) выходе данного соединения (схема 34).

Схема 34



Для получения ангулярных диспиропирролидиноксиндольных изомеров **49a-f** были приняты аналогичные с вышеописанными условия (схема 35). В отличие от полученных диспироциклических соединений **40a-d**, **41a-d**, **46a,b**, **47**, **48a-k**, стереохимия циклоприсоединения в случае реакций с ангулярными дифенилзамещенными в мостиковых положениях имидазотиазолотриазинами **5f,q** соответствует протеканию реакции через *син-эндо*-переходное состояние с образованием соответствующих продуктов **49a-f**. Такое протекание реакции можно объяснить стерическими препятствиями для реализации ожидаемого *анти-экзо*-подхода, вызванными объемными фенильными заместителями в мостиковых положениях субстратов **5f,q**. Стереохимия циклоприсоединения подтверждена данными РСА для соединения **49e** (рисунок 13).

Схема 35

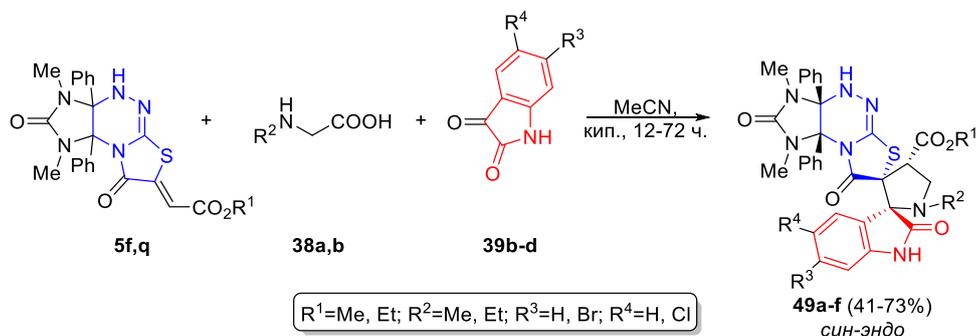
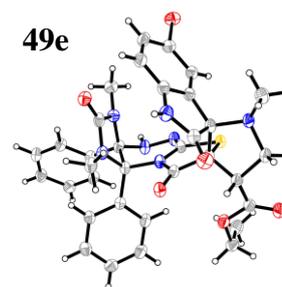


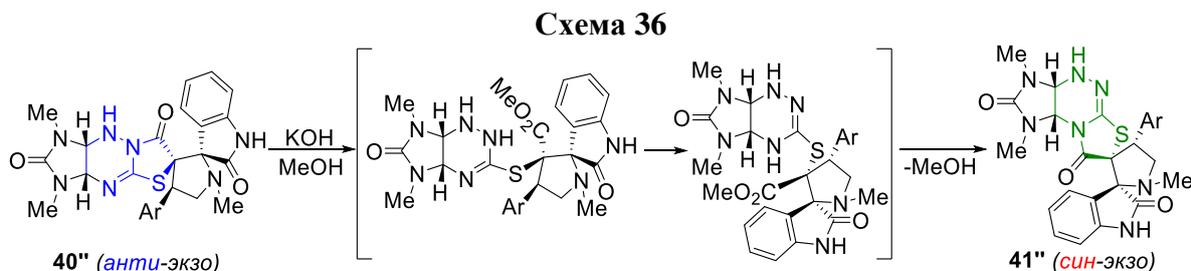
Рисунок 13



В соответствии с вышеизложенными данными о протекании реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиниладов различного строения к линейным и ангулярным изомерам имидазотиазолотриазинов можно сделать вывод о влиянии как структуры азометинилада, так и структуры субстрата на стереохимический результат процесса. Так, использование стерически незатрудненных генерируемых *in situ* азометиниладов приводит к низкой диастереоселективности, а реакция стерически затрудненных субстратов **5f,q** – к диастереоселективному получению продуктов *син-эндо*-конфигурации **49a-f**, чего ранее для илиденпроизводных имидазотиазолотриазинов не наблюдалось. Наиболее общим стереохимическим результатом циклоприсоединения при использовании стерически незатрудненных имидазотиазолотриазинов **1** и **5** и объемных азометиниладов является *анти-экзо*-циклоприсоединение.

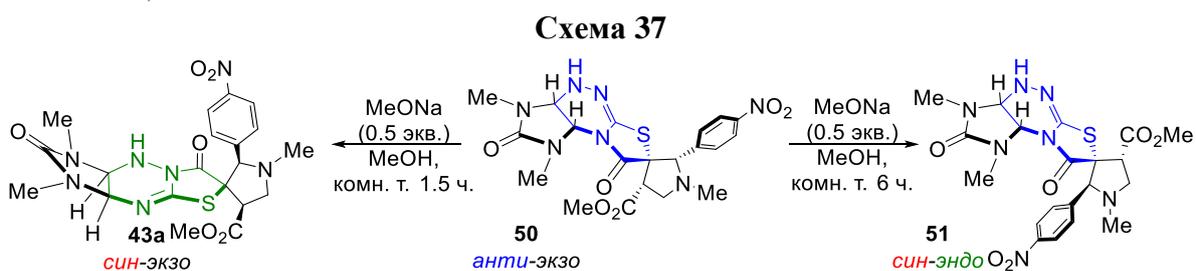
## 7 Основно-индуцируемые перегруппировки и трансформации спиро- и диспироциклических производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов

Как ранее было обнаружено в лаборатории, основно-индуцируемая трансформация линейных спиропирролидиноксиндольных производных имидазотиазолотриазина в их ангулярные изомеры приводила к скелетной перегруппировке в их ангулярные изомеры, но, что более важно, из линейных *анти-экзо*-диастереомеров **40''** образовывались ангулярные *син-экзо*-диастереомеры **41''**, в которых оксиндольный и имидазолидиноновый цикл располагаются по одну сторону плоскости тиазолотриазиновой системы (схема 36).



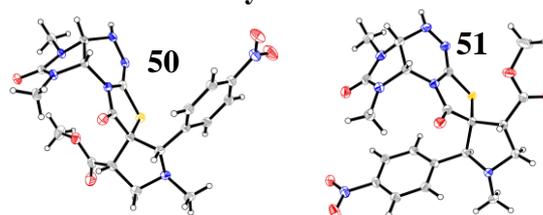
Аналогичный результат перегруппировки ожидался и для описанных выше спиро- и диспироциклических производных алкоксикарбонилметилензамещенных имидазотиазолотриазинов. С целью минимизации побочных реакций, для проведения перегруппировки вместо KOH использовали соответствующие сложноэфирному остатку субстрата алкоголяты натрия в соответствующих спиртах.

Как наиболее простой с точки зрения строения субстрат перегруппировки изначально был выбран спиропирролидиновый *син-экзо*-продукт **43а**. Проведение реакции в метаноле при комнатной температуре в течение 1.5 часов приводило к ожидаемой перегруппировке с образованием *анти-экзо*-диастереомера ангулярного строения **50**, что фиксировалось по данным <sup>1</sup>H ЯМР-мониторинга. Однако при более длительном проведении реакции образующийся на первой стадии продукт **50** превращался в ангулярный диастереомер **51** (схема 37), имеющий иные химические сдвиги как протонов пирролидинового цикла, так и протонов мостиковых положений имидазольного цикла.



Такое протекание реакции подтверждается данными РСА соединений **50** и **51** (рисунок 14), указывающими на то, что в процессе второй стадии перегруппировки происходит разворот пирролидинового цикла относительно спироциклического узла и изменение конфигурации хирального центра при карбоксильной группе пирролидинового цикла.

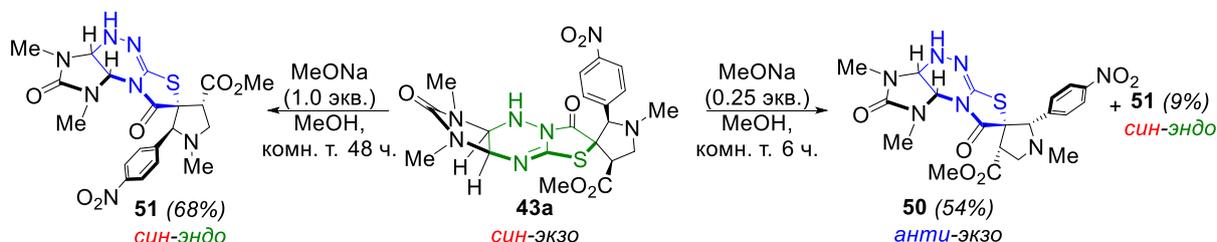
**Рисунок 14**



Варьирование количества используемого MeONa наряду с временем реакции позволило получать каждый из изомеров **50** и **51** с хорошими выходами. Так, оптимальным для направленного получения продукта **50** оказалось проведение реакции в метаноле при комнатной температуре в

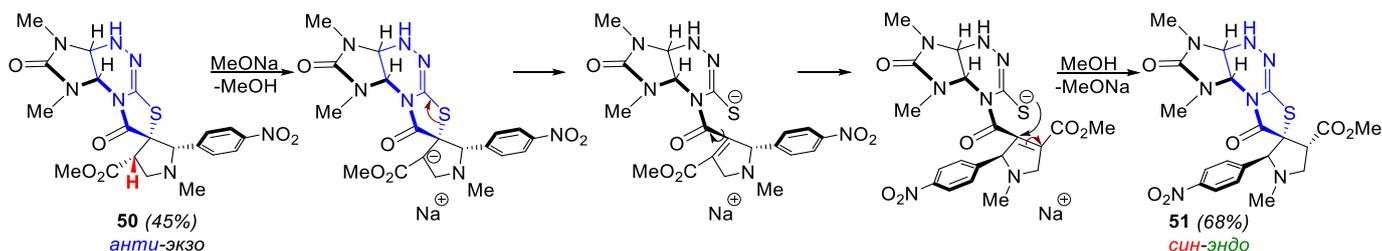
присутствии 0.25 экв. MeONa в течение 6 часов, тогда как для направленного получения продукта **51** требовалось проведение реакции также при комнатной температуре в метаноле, но в присутствии 1.0 экв. MeONa в течение 48 часов (схема 38). При проведении перегруппировки в метаноле в присутствии двукратного избытка триэтиламина при кипячении реакционной массы в течение 36 часов также наблюдалось полная конверсия исходного субстрата **43a**, однако преимущественно образовывался продукт **50** с выходом 46%, в то время как продукт **51** образовывался в значительно меньших количествах (13%).

Схема 38



Был предложен механизм протекания неизвестного ранее типа трансформации ангулярного продукта **50** в его стереоизомер **51**, заключающийся в отрыве протона из  $\alpha$ -положения карбоксильной группы, разрыве связи C-S тиазолидинонового цикла, провороте пирролидинового фрагмента относительно карбонильного атома углерода с последующей рециклизацией в тиазолидиноновую структуру (схема 39).

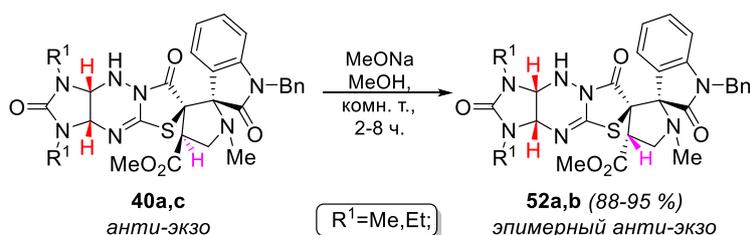
Схема 39



Далее была проверена возможность осуществления аналогичной последовательности основной-индуцируемой перегруппировки с последующей трансформацией диспироциклических производных имидазотиазолотриазина **40**, **46**, **48**.

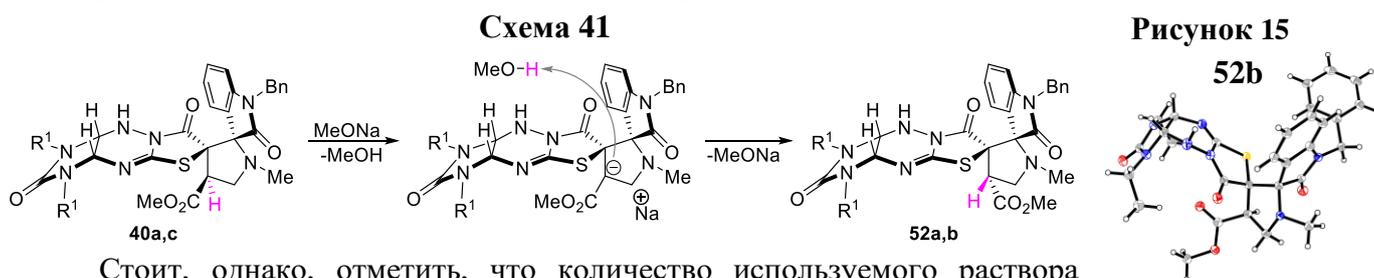
Так, проведение трансформаций продуктов **40a,c** в метаноле в присутствии 0.25 экв. MeONa при комнатной температуре, согласно найденным условиям не приводило к соответствующему ангулярному продукту скелетной перегруппировки. Вместо этого наблюдалось образование линейных диастереомерных продуктов **52a,b** (схема 40).

Схема 40



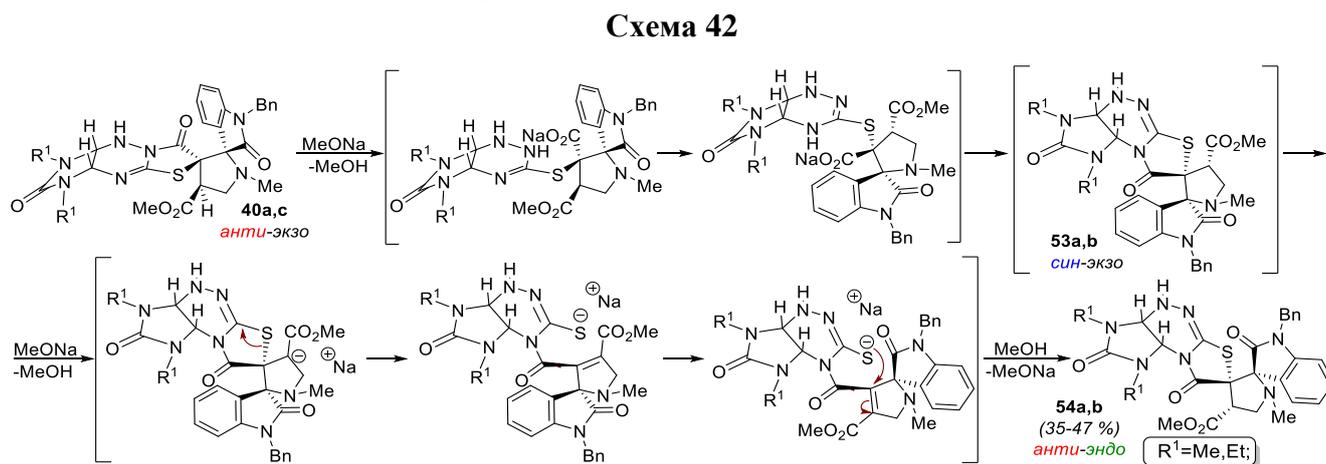
Исходя из полученных данных ЯМР-спектроскопии, можно сделать вывод об образовании эпимеров по сложноэфирной группе **52a,b**, что можно объяснить отрывом кислого протона при сложноэфирной группе с образованием карбаниона. Последующее отщепление протона от молекулы растворителя и его присоединение к карбаниону с другой стороны от исходного

положения протона приводит к эпимеру **52** (схема 41). Стереохимический результат трансформации подтверждают данные РСА для соединения **52b** (рисунок 15).



Стоит, однако, отметить, что количество используемого раствора MeONa, как и объем используемого метанола зависит главным образом от растворимости исходного субстрата **40**, а именно в случае субстрата **40a** потребовалось использование 0.5 экв. 30%-ого метанольного раствора MeONa, тогда как для более растворимого субстрата **40c** потребовалось 0.25 экв. 30%-ого метанольного раствора MeONa.

С целью получения ангулярных продуктов реакционные массы субстратов **40a,c** кипятили в метаноле в присутствии того же количества MeONa (0.25 экв). Данные условия позволили получить *анти-эндо*-диастереомеры **54a,b** (схема 42), стереохимически соответствующие последовательности реакций скелетной перегруппировки и последующему провороту спироциклического фрагмента аналогично реакции получения **51** из **43a**, что подтверждается данными РСА для соединения **54a** (рисунок 16).



Выделить и даже зафиксировать по данным  $^1\text{H}$  ЯМР-мониторинга *син-экзо*-продукты **53a,b** не удалось, вероятно, они сразу же подвергаются трансформации в соединения **54a,b** ввиду стерической напряженности имидазольного и оксиндольного циклов, расположенных по одну сторону плоскости тиазолотриазинового системы в промежуточных ангулярных продуктах **53a,b**. Также стоит заметить, что направленное получение продукта **54a** без примеси эпимерного **52a** требовало кипячения реакционной массы в течение 4 часов, в то время как для получения **54b** требовалось проведение реакции при комнатной температуре в течение 24 часов. Связано это как с меньшей растворимостью **40a** в сравнении с **40c**, так и с тем, что попытки получения **54a** при комнатной температуре вне зависимости от времени реакции приводили к образованию эпимерного продукта **52a** или его смеси с ангулярным продуктом **54a**, что можно объяснить конкуренцией данных основно-индуцируемых превращений.

Проведение аналогичных превращений для **46a** при комнатной температуре в присутствии 0.25 экв. MeONa в метаноле не приводило к образованию эпимерного линейного продукта, вместо

чего, вне зависимости от времени реакции, образуется смесь исходного **46a** и ангулярного *анти-эндо*-продукта двойной основно-индуцируемой перегруппировки **55**. Для его направленного получения использовали описанные выше условия кипячения в метаноле в присутствии 0.25 экв. MeONa, что позволило получить желаемый продукт с хорошим выходом (схема 43). Структура ангулярного *анти-эндо*-продукта **55** была подтверждена данными РСА (рисунок 17).

Схема 43

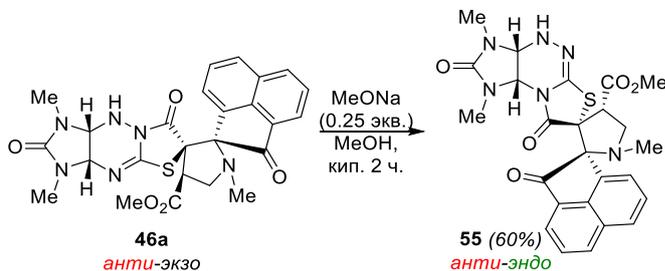
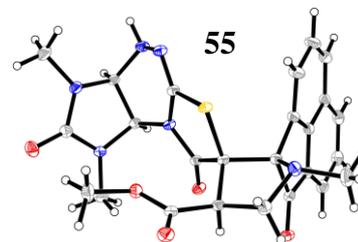
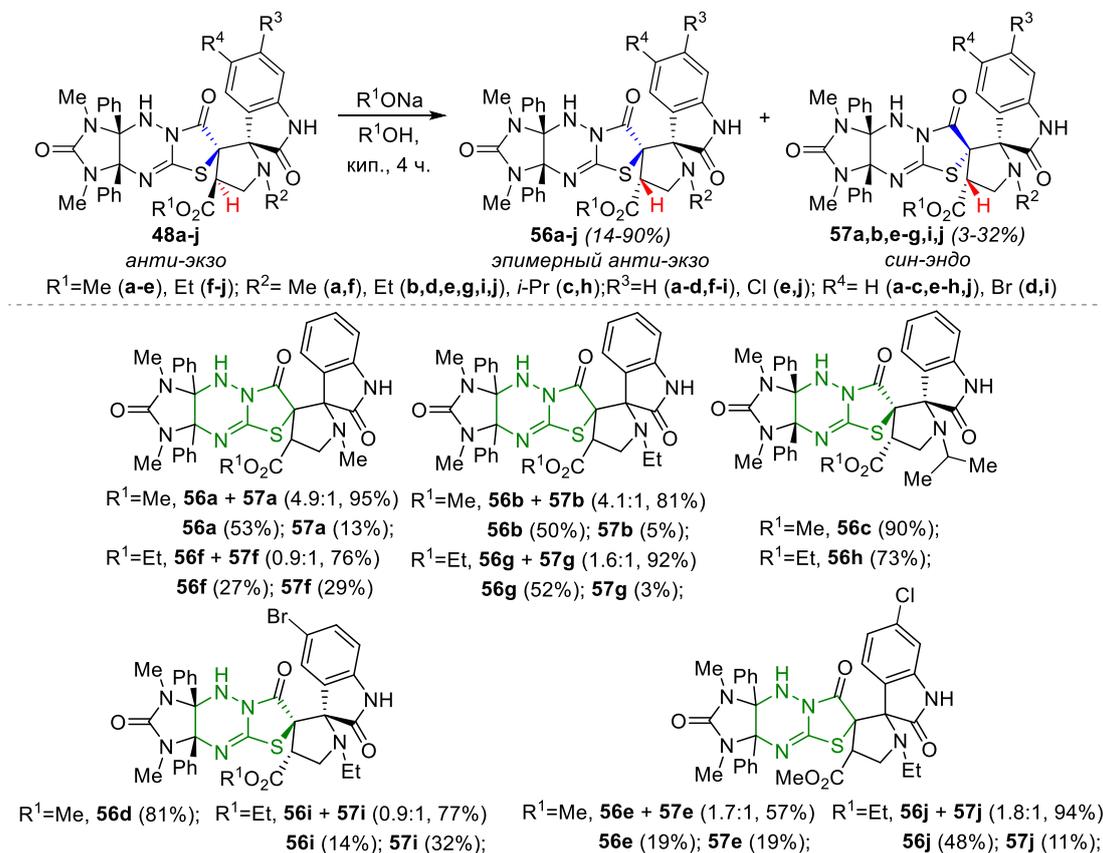


Рисунок 17



Направление протекания обнаруженной перегруппировки также зависит и от стерической загруженности имидазотиазолотриазинового системы. Так, проведение аналогичных реакций на соединениях **48a-j**, содержащих фенильные заместители в мостиковых положениях при кипячении в соответствующих спиртах в присутствии 0.25 экв. алкоголятов натрия приводило к образованию смесей двух типов диастереомерных продуктов, одни из которых – эпимерные производные линейного строения **56a-j**, в то время как другие продукты в <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах имеют сильный слабопольный сдвиг сигнала протона при сложноэфирной группе, что характерно для ангулярных соединений *син-эндо*-конфигурации **49a-f**. Учитывая вышеописанный двухстадийный процесс перегруппировки и трансформации, приводящей к формальному изменению типа присоединения было предположено образование линейных *син-эндо*-продуктов **57a,b,e-g,i,j** (схема 44). Структура эпимерного продукта **56b** и *син-эндо*-продукта **57a** подтверждены данными РСА (рисунок 18).

Схема 44



Образование в общем случае смесей соединений **56** и **57** в широком диапазоне их соотношений говорит о конкуренции при образовании соответствующих продуктов, что также подтверждается

преимущественным образованием продуктов **56c,d,h**, в то время как соответствующие *син*-эндо-продукты **57c,d,h** либо не образуются вовсе, либо образуются в настолько малых количествах, что выделить их не удастся.

Конкуренция реакций при образовании продуктов **56** и **57** согласуется с предположением об общем механизме процесса, согласно которому эти продукты образуются из одного и того же депротонированного основанием интермедиата (**D**) (схема 45). Также стоит отметить, что попытки получения *син*-эндо-продуктов **57** из эпимерных соединений **56** не приводили к желаемому результату. При обработке конечных *син*-эндо-продуктов **57** алкоголями натрия при кипячении в спиртах образования соответствующих ангулярных изомеров **58** не наблюдалось, а соединения **57** выделялись в неизменном виде.

Рисунок 18

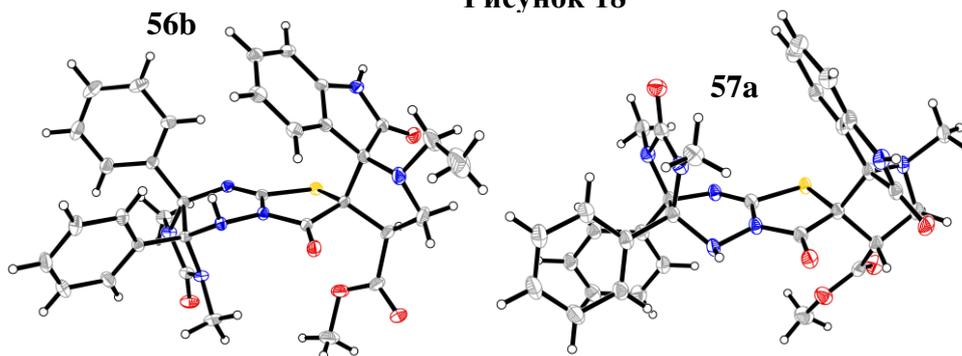
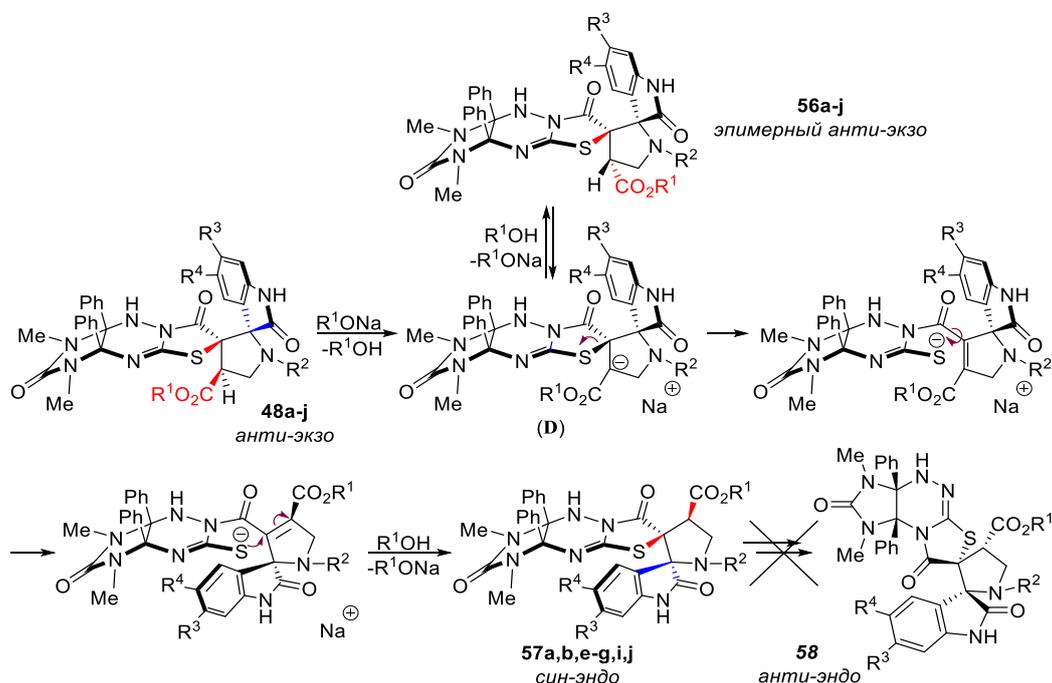


Схема 45



Суммируя вышеизложенное можно сказать, что наличие сложноэфирной группы в структуре моно- и диспироциклических продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинам позволяет направлять реакции основно-индуцируемых трансформаций по ранее неизвестным направлениям с образованием стереоизомерных продуктов, недоступных для получения по прямой реакции циклоприсоединения, что открывает перспективы для дальнейшего изучения биологической активности полученных стереоизомеров.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза новых функционализированных производных имидазотиазолотриазина и имидазотиазинотриазина на основе реакций пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с биелектрофильными реагентами и изучения химических свойств полученных соединений.

2. Предложены методы направленного синтеза алкоксикарбонилметиленпроизводных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина на основе реакций имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с диалкилацетилендикарбоксилатами и основно-индуцируемой перегруппировки тиазолотриазинового фрагмента.

3. Обнаружена неизвестная ранее реакция пиридиниевых илидов с тризамещёнными электронодефицитными серосодержащими алкенами, на основе которой разработан универсальный препаративный метод замещения водорода при двойной связи для субстратов как циклического, так и ациклического строения.

4. Разработаны общие методы синтеза неизвестных ранее имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7-карбоксилатов посредством индуцируемой основаниями трансформации алкоксикарбонилметиленпроизводных имидазотиазолотриазинов линейного и ангулярного строения.

5. Впервые показана возможность трансформации 7-(алкоксикарбонилметилен)имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинов в производные 6-(карбоксиметилен)имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина, протекающей через промежуточное раскрытие тиазолидинового цикла под действием КОН с последующей обработкой кислотой в водной среде.

6. Разработан метод синтеза 7-фенилзамещённых имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазинов на основе взаимодействия имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с этилфенилпропиолатом. Обнаружено, что при наличии фенильных заместителей в положениях 4а,7а имидазотриазинтиона реакция протекает нетипично с образованием первого представителя имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазинов.

7. Предложен региоселективный метод синтеза 7-арилзамещённых имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов посредством взаимодействия имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с фенацилбромидами.

8. Разработаны регио- и диастереоселективные методы синтеза полигетероциклических моно- и диспироциклических соединений, содержащих фрагменты замещённого пирролидина,  $\alpha,\beta'$ -спиропирролидиноксиндола или спиропирролидинаценафтиленона в комбинации с имидазотиазолотриазинном линейного или ангулярного строения, основанные на реакции [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов, генерируемых *in situ* из карбонильных соединений и *N*-замещённых  $\alpha$ -аминокислот, к алкоксикарбонилметиленпроизводным имидазотиазолотриазина. Установлено, что стереоселективность циклоприсоединения зависит от структуры как производного имидазотиазолотриазина, так и генерируемых азометинилидов.

9. Исследованы неизвестные ранее основно-индуцируемые трансформации моно- и диспироциклических производных имидазотиазолотриазинов, приводящие к образованию новых стереоизомерных продуктов, недоступных по реакции циклоприсоединения.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

### Публикации в научных журналах

1. Izmet'sev A.N., Vinogradov D.B., Kolotyrykina N.G., Kravchenko A.N., Gazieva G.A. Synthesis of functionalized imidazo[4,5-*e*]thiazolo[3,2-*b*]triazines by condensation of imidazo[4,5-*e*]triazinethiones with DMAD or DEAD and rearrangement to imidazo[4,5-*e*]thiazolo[2,3-*c*]triazines // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2021. – V. 17. – P. 1141–1148.
2. Izmet'sev A.N., Motornov V.A., Vinogradov D.B., Ioffe S.L., Kravchenko A.N., Gazieva G.A. Tandem Michael addition/elimination – novel reactivity of pyridinium ylides in reaction with electron-deficient alkenes // *Org. Chem. Front.* – 2022. – V. 9. – P. 4998–5004.
3. Vinogradov D.B., Izmet'sev A.N., Kravchenko A.N., Gazieva G.A. A regioselective synthesis of imidazothiazolotriazines based on the cyclization of imidazotriazinethiones with phenacyl bromides // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2022. – V. 58. – №10. – P. 524-530.
4. Vinogradov D.B., Izmet'sev A.N., Kravchenko A.N., Strelenko Yu.A., Gazieva G.A. Synthesis of imidazo[4,5-*e*][1,3]thiazino[2,3-*c*][1,2,4]triazines via a base-induced rearrangement of functionalized imidazo[4,5-*e*]thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazines // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2023. – V. 19. – P. 1047-1054
5. Vinogradov D.B., Izmet'sev A.N., Kravchenko A.N., Kolotyrykina N.G., Gazieva G.A. Regioselective synthesis of new imidazo[4,5-*e*][1,3]thiazino[2,3-*c*][1,2,4]triazines via reaction of imidazo[4,5-*e*][1,2,4]triazinethiones with ethyl phenylpropiolate // *J. Heterocycl. Chem.* – 2023. – DOI: 10.1002/jhet.4753.
6. Izmet'sev A.N., Vinogradov D.B., Kravchenko A.N., Kolotyrykina N.G., Gazieva G.A. Diastereoselective synthesis of dispiro[imidazothiazolotriazine-pyrrolidin-oxindoles] and their isomerization pathways in basic medium // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24. – № 22. – 16359.

### Тезисы докладов конференций

1. Виноградов Д.Б. Синтез функционализированных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов и пути их направленной трансформации в основных средах / Виноградов Д.Б., Изместьев А.Н., Газиева Г.А. // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней», Сочи – 2021. – С. 25.
2. Виноградов Д.Б. Региоселективность реакции имидазотриазинтионов с этилфенилпропиолатом / Виноградов Д.Б., Изместьев А.Н., Газиева Г.А. // Всероссийский конгресс «KOST-2021» по химии гетероциклических соединений, Сочи – 2021. – С. 179.
3. Виноградов Д.Б. Пути направленного аннелирования имидазотриазинов в реакциях с диалкилацетилендикарбоксилатами / Виноградов Д.Б., Изместьев А.Н., Газиева Г.А. // IX Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва – 2021. – С. 16.
4. Vinogradov D.B. Study of stereoselectivity of the [3+2] cycloaddition reaction of carboxymethylideneimidazothiazolotriazines with azomethine ylides / Vinogradov D.B., Izmet'sev A.N., Gazieva G.A. // The Sixth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing», Moscow – 2022. – P. 131.
5. Виноградов Д.Б. Синтез и основно-индуцируемые перегруппировки спироциклических производных имидазотиазолотриазинов / Виноградов Д.Б., Изместьев А.Н., Газиева Г.А. // Лучшие катализаторы для органического синтеза, Москва – 2023. – С. 52.

и другие