

Виноградова Екатерина Евгеньевна

Название диссертации *Синтез новых гетероциклических соединений в реакциях имидазотриазинтионов и N-аминогликолырилов с электрофильными реагентами*

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*



**Виноградова  
Екатерина Евгеньевна**

**СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В  
РЕАКЦИЯХ ИМИДАЗОТРИАЗИНТИОНОВ И  
N-АМИНОТИОГЛИКОЛЬУРИЛОВ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ  
РЕАГЕНТАМИ**

(1.4.3 — Органическая химия)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Москва — 2024**

Работа выполнена в лаборатории азотсодержащих соединений (№19)  
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

**Гагиева Галина Анатольевна**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор кафедры органической  
химии, зав. лаб. биологически активных органических  
соединений (БАОС) Химического факультета Московского  
государственного университета им. М.В. Ломоносова

**Белоглазкина Елена Кимовна**

доктор химических наук, заведующий лабораторией  
стереохимии металлоорганических соединений ФГБУН  
Институт элементоорганических соединений им. А.Н.  
Несмеянова

**Чусов Денис Александрович**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский  
технологический университет», Институт тонких химических  
технологий им. М.В. Ломоносова

Защита диссертации состоится 06 марта 2024 г. в 11:00 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, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте ИОХ РАН:  
<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. Гагиева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Гетероциклические соединения широко используются в современном органическом синтезе, химии материалов, агрохимии и медицинской химии. Особое место занимают азот- и серосодержащие гетероциклические структуры, обладающие рядом практически полезных свойств, прежде всего биологической активностью, включая антибактериальную, противовирусную, противогрибковую и антипролиферативную активность.

Производные циклических тиомочевин применяются в качестве средств защиты растений, ингибиторов коррозии, лекарственных препаратов. Ранее в лаборатории азотсодержащих соединений №19 ИОХ РАН на основе некоторых представителей данного класса – имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и производных N-аминотиогликольурилов – были получены соединения, обладающие высокой биологической активностью. Так, например, имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазины и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазины показали высокую антипролиферативную активность, а S-алкилпроизводные тиогликольурилов эффективно ингибировали рост мицелия грибов-фитопатогенов. Поэтому циклические тиомочевины являются перспективными субстратами в синтезе новых фармакологически активных соединений. Стоит также отметить, что с точки зрения молекулярной структуры данный класс соединений обладает несколькими нуклеофильными центрами и может служить перспективным объектом для исследования региоселективности реакций с электрофильными реагентами.

Таким образом, поиск синтетических стратегий для создания новых азот- и серосодержащих гетероциклических соединений на основе синтеза и трансформации циклических тиомочевин является **актуальной** задачей.

**Целью работы** стала разработка методов синтеза неизвестных ранее азот- и серосодержащих конденсированных гетероциклических соединений на основе реакций имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и N-аминотиогликольурилов с электрофильными реагентами, а также исследование биологической активности полученных соединений.

В соответствии с целью работы сформулированы следующие **задачи**:

1. Изучить взаимодействие имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и N-аминотиогликольурилов с электрофильными реагентами, включая  $\alpha$ -бромкетоны и производные хлоруксусной кислоты, а также алкил- и пропаргилбромиды;
2. Изучить возможность перегруппировки N-аминотиогликольурилов под действием кислот и оснований;
3. Исследовать биологическую активность синтезированных соединений.

### **Научная новизна и практическая значимость работы.**

Разработан оригинальный метод синтеза гидразонопроизводных имидазо[4,5-*d*]тиазола на основе кислотно-прототируемой перегруппировки типа Димрота N-(бензилиденамино)тиогликольурилов. Показана возможность получения целевых имидазотиазолов в одnoreакторном варианте исходя из имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и ароматических альдегидов без выделения промежуточных аминотиогликольурилов. Проведена первичная оценка антипролиферативной активности 2-гидразоноимидазо[4,5-*d*]тиазолов, и

выявлены наиболее перспективные соединения для дальнейшего изучения в качестве потенциальных противораковых средств.

Разработан региоселективный метод получения новых производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазина из имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и пропаргилбромидов в результате внутримолекулярной *5-экзо-диг*-циклизации образующихся *in situ* S-пропаргилзамещенных имидазотриазинов.

Предложен удобный способ получения труднодоступных производных имидазо[4,5-*d*]имидазолов, содержащих электрооакцепторную экзоциклическую C=C связь, используя реакцию сочетания по Эшенмозеру. Этот метод, в частности, позволил получить гибридные молекулы, содержащие фрагменты имидазо[4,5-*d*]имидазола и 1,2,5-оксадиазола.

В результате детального изучения взаимодействия N-аминотиогликольурилов с бромметил[арил(гетарил)]кетонами обнаружена каскадная реакция, приводящая к производным новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазола, обладающая высокой толерантностью к различным заместителям в структуре как реагента, так и субстрата.

Синтезирован ряд новых S-алкилпроизводных N-аминотиогликольурилов, показавших высокую фунгицидную активность в отношении различных фитопатогенов и *Candida albicans*, установлены корреляции «структура-активность».

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

1. Разработка метода синтеза 2-гидразоноимидазо[4,5-*d*]тиазолонов из N-аминотиогликольурилов на основе кислотно-прототируемой перегруппировки типа Димрота.
2. Разработка региоселективного метода получения ранее неизвестных производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазина, основанного на тандеме реакций алкилирования и *5-экзо-диг*-циклизации имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и пропаргилбромидов.
3. Синтез неизвестных ранее производных имидазо[4,5-*d*]имидазола с экзоциклической C=C связью на основе реакции сочетания по Эшенмозеру N-аминотиогликольурилов с бромметил[арил(гетарил)]кетонами.
4. Разработка метода синтеза производных новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазола – на основе новой каскадной реакции N-аминотиогликольурилов с бромметил[арил(гетарил)]кетонами.
5. Антипролиферативная активность 2-гидразоноимидазо[4,5-*d*]тиазолонов в отношении линий опухолевых клеток человека.
6. Фунгицидная и антипролиферативная активность S-пропил-, S-аллил- и S-бутилпроизводных N-аминотиогликольурилов.

**Структура и объем работы.** Представленная работа состоит из введения; литературного обзора, посвященного синтезу конденсированных гетероциклических структур взаимодействием циклических тиомочевин с электрофильными реагентами; обсуждения результатов; экспериментальной части; выводов; списка литературы. Материал диссертации изложен на 177 страницах машинописного текста, библиографический список включает в себя 177 наименований.

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались на международных и российских молодёжных конференциях.

**Публикации по теме диссертации.** Результаты проведённых исследований опубликованы в 5 статьях в ведущих отечественных и зарубежных журналах, рецензируемых ВАК, а также представлены в виде тезисов докладов 11 конференций.

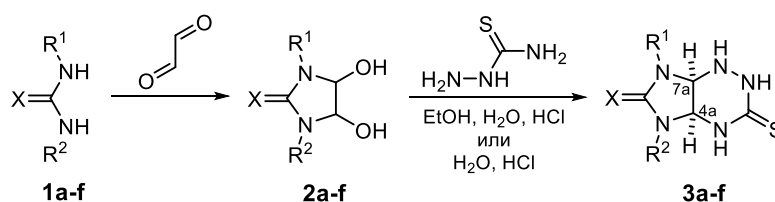
**Личный вклад автора** состоял в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме исследования, выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, выделении, очистке образующихся соединений, доказательстве их строения с помощью физико-химических и спектральных методов, сопоставлении и интерпретации результатов проведенных биологических испытаний. Соискатель осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 1 Синтез исходных 5,7-дизамещенных пергидроимидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-6-онов(тионов)

В соответствии с поставленными в работе задачами по изучению реакций имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов с электрофильными реагентами на первом этапе исследования было необходимо синтезировать соответствующие бициклические исходные соединения **3a-f**, ранее описанные в литературе. Последовательность реакций (схема 1) их получения включает синтез 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-(ти)онов **2a-f** по реакциям симметричных и несимметричных (тио)мочевин **1a-f** с 40%-ым водным раствором глиоксаля (для **2a,d,f**) или с его тримером дигидратом (для **2b,c,e**). Полученные с практически количественными выходами диолы **2a-f** представляли собой смеси *цис*- и *транс*-изомеров, в которых преобладающим является *транс*-изомер. Данные смеси в последующих реакциях использовались без разделения. Полученные таким образом диолы вводили в реакции с тиосемикарбазидом в кислых условиях при нагревании в водных спиртах (для **3a-c,f**) или в воде (для **3d,e**) с образованием пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов(тионов) с различными заместителями в мочевином фрагменте с выходами 54-80%.

Схема 1



1-3: X=O, R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>= Me (a), Et (b), Pr (c); X=S, R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>= Me (d), Et (e); X=O, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ph (f)

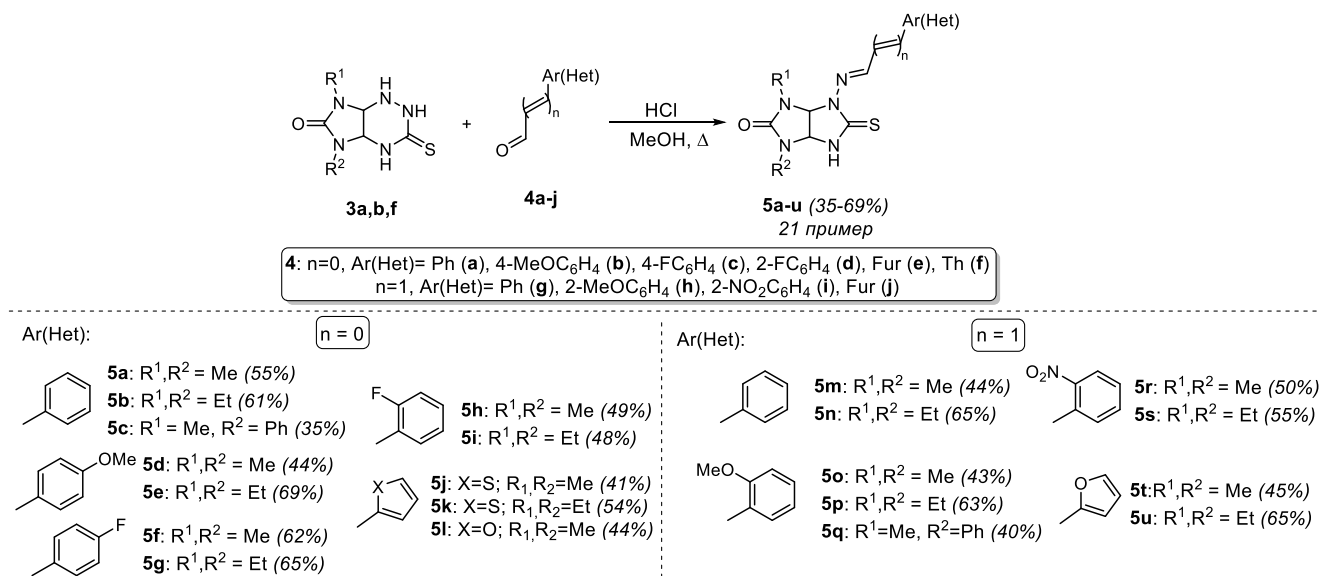
Полученные пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазины **3** содержат асимметрические атомы углерода C(4a), C(7a) в *цис*-конфигурации, и поэтому все образующиеся из них продукты представляют собой рацемические смеси.

### 2 Синтез исходных замещенных N-аминотиогликольурилов

В качестве ключевых исходных соединений в данной работе использовали также замещенные N-аминотиогликольурилы **5**. Эти производные были синтезированы по ранее разработанной методике из имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов **3a,b,f** и (гетеро)ароматических альдегидов **4a-f**, а также производных 3-фенилакролеина **4g-j** (схема 2). Реакцию проводили в кипящем метаноле с использованием каталитических количеств HCl. Соответствующие

производные тиогликольурилов **5a-u** получены с выходами 35-69%, что подробно представлено на схеме 2.

Схема 2

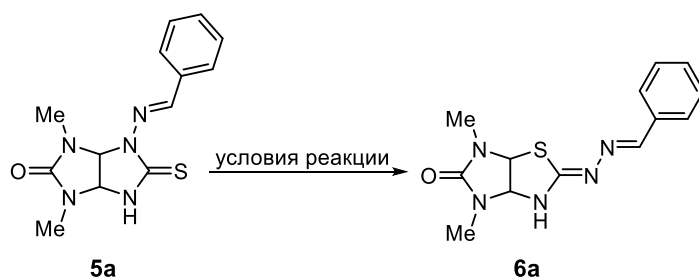


Все полученные производные N-аминотиогликольурилов **5** имеют *E*-конфигурацию N=CH и C=C связей, что подтверждается данными ЯМР спектроскопии, а также данными рентгеноструктурного анализа.

### 3 Перегруппировка типа Димрота N-аминотиогликольурилов в синтезе 2-гидразоимидазо[4,5-d]тиазолонов

С целью получения производных имидазотиазола исследована перегруппировка N-аминотиогликольурилов в различных условиях. На примере модельного субстрата **5a** (схема 3) варьировались такие условия, как растворитель, кислоты/основания, время и температура реакции (табл. 1). При использовании MeONa или KOH в MeOH в качестве оснований (табл. 1, строки 1,2) не удалось обнаружить продукта перегруппировки, проведение же реакции в концентрированной HCl позволило получить желаемый продукт с выходом 47% (табл. 1, строка 3). Наиболее оптимальными условиями оказались использование равных соотношений метанола и HCl при комнатной температуре (табл. 1, строка 6), в то время как использование меньшего количества кислоты, равно как и нагревание реакционной смеси существенно понижало выход (табл. 1, строки 4,5). Использование других кислот приводило либо к разложению исходного соединения, либо к его выделению в исходном виде (табл. 1, строки 8-11).

Схема 3



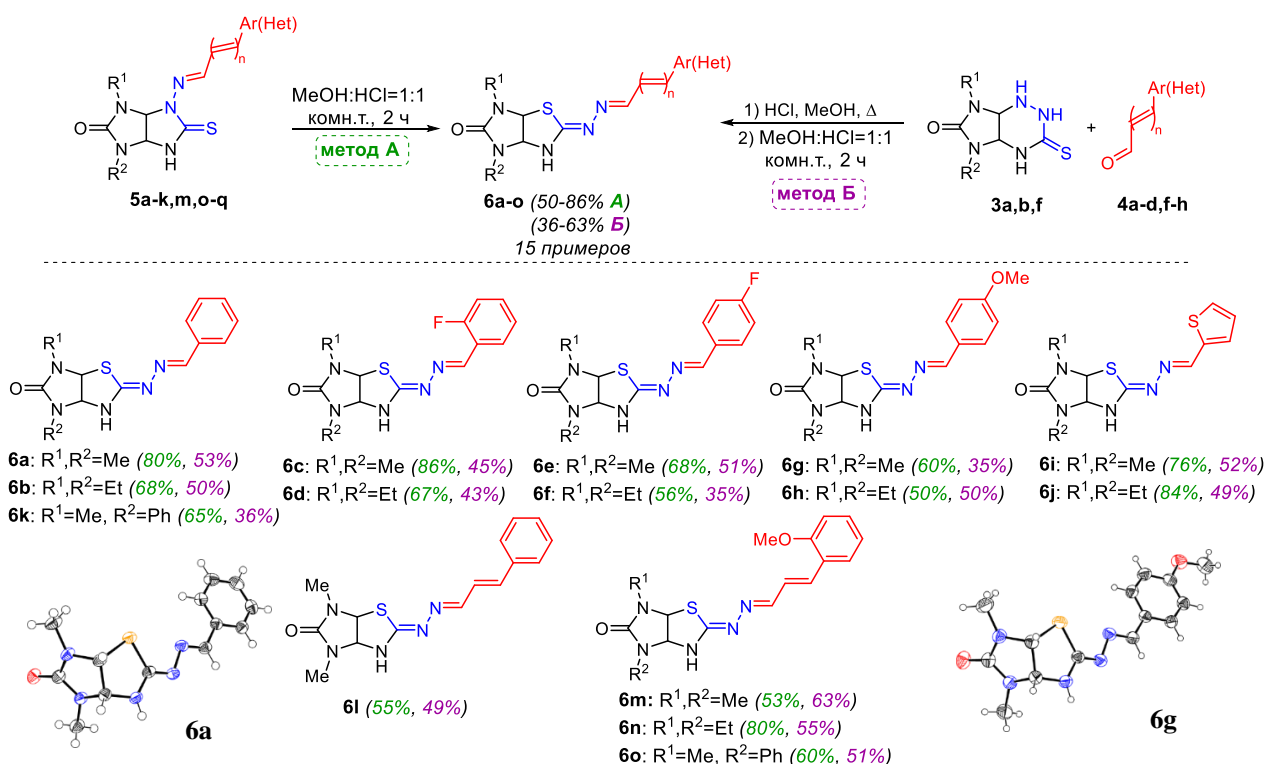
**Таблица 1.** Оптимизация условий перегруппировки тиогликользурила **5a**

№	Растворитель (основание/кислота)	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход <b>6a</b> <sup>a</sup> , %
1	MeOH (MeONa)	комн. т.	2	0
2	MeOH (KOH)	комн. т.	2	0
3	HCl <sup>b</sup>	комн. т.	2	47
4	MeOH : HCl <sup>b</sup> =1:10	комн. т.	2	70
5	MeOH : HCl <sup>b</sup> =1:10	60	2	18
<b>6</b>	<b>MeOH : HCl<sup>b</sup>=1:1</b>	<b>комн. т.</b>	<b>2</b>	<b>80</b>
7	MeOH : HCl <sup>b</sup> =1:1	комн. т.	3	78
8	AcOH	комн. т.	5	0
9	AcOH	60	2	0
10	AcOH	110	2	0
11	HCOOH	60	2	0

<sup>a</sup> выделенный выход; <sup>b</sup>  $d = 1.170$ ,  $C = 34.18\%$ ;

В оптимизированных условиях с хорошими выходами (50-86%) получены целевые 2-гидразоимидазо[4,5-*d*]тиазолы **6a-o**, содержащие как гетероциклический и 3-фенилаллилиденаминовый фрагмент, так и электронодонорные и электроноакцепторные заместители (схема 4, метод А).

**Схема 4**



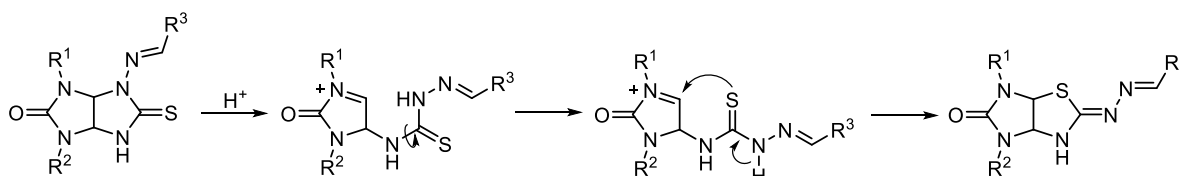
Перегруппировку тиогликользурилов **5** удалось реализовать в одnoreакторном варианте (схема 4, метод Б). Смесь имидазотриазина **3a,b,f**, соответствующего альдегида **4** в метаноле в присутствии соляной кислоты (кат. количества) кипятили при перемешивании 1.5 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли соляной кислотой в объемном соотношении 1:1 и перемешивали в течение 2 часов. Выходы имидазотиазолов **6a-o**, полученных одnoreакторным методом, оказались выше (36-63%) по сравнению с выходами 23-45%, полученными двухстадийным методом в расчете на исходный имидазотриазин **3**.



Строение полученных соединений **6** установлено методами ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР и HRMS анализа. Структуры **6a** и **6g** также были подтверждены с помощью рентгеноструктурного анализа (схема 4).

Предполагается, что при действии кислоты происходит раскрытие имидазольного цикла с последующим вращением связи C-N и сближением с иминиевым фрагментом другого нуклеофильного центра – серы, вследствие чего происходит замыкание в тиазольный цикл (схема 5).

Схема 5



#### 4 Региоселективный синтез новых имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов реакцией имидазотриазинов с пропаргилбромидами

Предложен региоселективный метод синтеза ряда новых имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов по реакции имидазотриазинов с пропаргилбромидами.

Изначально нами была выбрана двухстадийная стратегия, предполагающая синтез *S*-пропаргильных интермедиатов. Поэтому на первом этапе были оптимизированы условия модельной реакции *S*-алкилирования имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тиона **3a** (схема 6). Проварьированы такие основные параметры, как растворитель, основание и температура реакции (табл. 2). Обнаружено, что наиболее оптимальными условиями получения *S*-пропаргилпроизводных имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона **3a** является кипячение в ацетонитриле в течение 4 часов с использованием  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в качестве основания (табл. 2, строка 3). Использование более сильных оснований приводит к снижению выхода целевого соединения **7a** (табл. 2, строки 1 и 2), а снижение температуры до комнатной как в MeCN, так и в ДМФА не приводило к полной конверсии исходного **3a**, даже при увеличении времени реакции в 2 раза (табл. 2, строки 4 и 5).

Схема 6

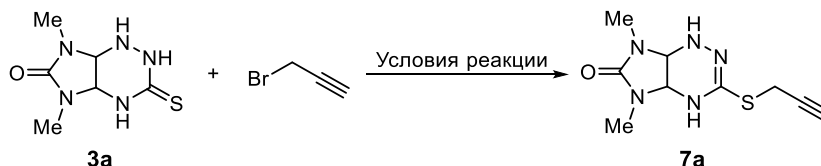


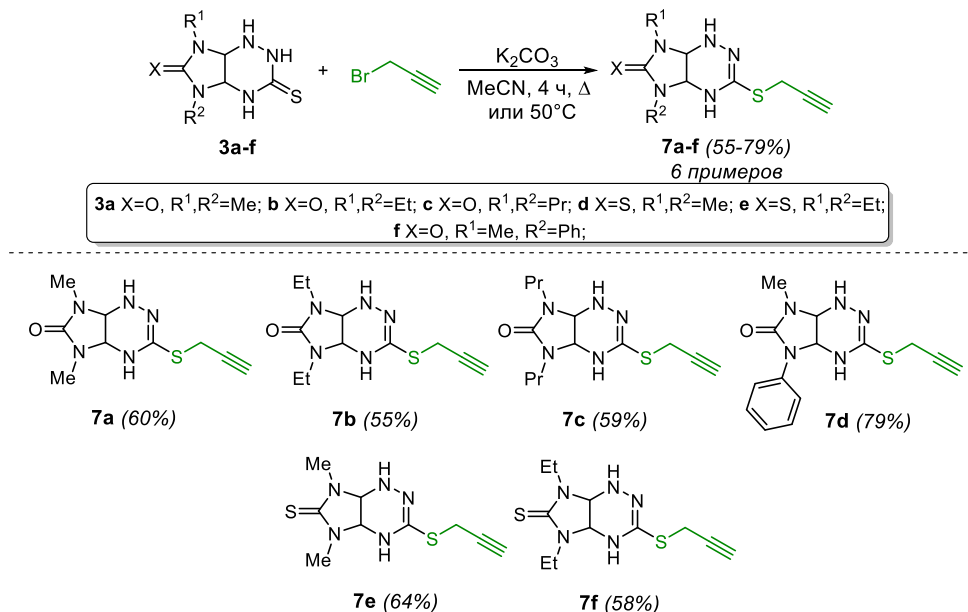
Таблица 2. Оптимизация условий реакции имидазотриазина **3a** с пропаргилбромидом

№	Растворитель	Основание	Температура, °C	Время, ч	Выход <b>7a</b> <sup>a</sup> , %
1	MeCN	KOH	81	4	42
2	MeCN	Et <sub>3</sub> N	81	4	45
<b>3</b>	<b>MeCN</b>	<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	<b>81</b>	<b>4</b>	<b>60</b>
4	MeCN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	25	8	20 <sup>b</sup>
5	ДМФА	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	25	8	35 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> выделенный выход; <sup>b</sup> неполная конверсия исходного **3a**

В оптимизированных условиях S-пропаргиллирование успешно протекает и с другими имидазотриазинтионами **3b,c,f** с различными заместителями в мочевином фрагменте, но для получения S-пропаргиллпроизводных **7e,f** потребовалось понижение температуры реакции до 50°C ввиду значительной деградации исходных соединений (схема 7).

### Схема 7



Поскольку дальнейшую циклизацию полученных соединений удалось реализовать в MeOH в присутствии того же основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, мы исследовали возможность одностадийного синтеза имидазотриазинтионной системы (схема 8). Оказалось, что реакция имидазотриазинтиона **3a** с пропаргилбромидом в MeOH в присутствии основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> дает исключительно продукт циклизации **8a** линейного строения с выходом 30% (табл. 3, строка 1) без примеси продукта алкилирования **7a**. Увеличение количества основания до 1.5 эквивалентов позволило увеличить выход до 59% (табл. 3, строка 3). Дальнейшая оптимизация показала, что использование других оснований в MeOH не увеличивает выход **8a** (табл. 3, строки 2, 4 и 5). Замена растворителя на ДМФА или СНСl<sub>3</sub> приводит к неполной конверсии исходного вещества (табл. 3, строки 6 и 7).

### Схема 8



Таблица 3. Оптимизация одnoreакторного получения **8a**

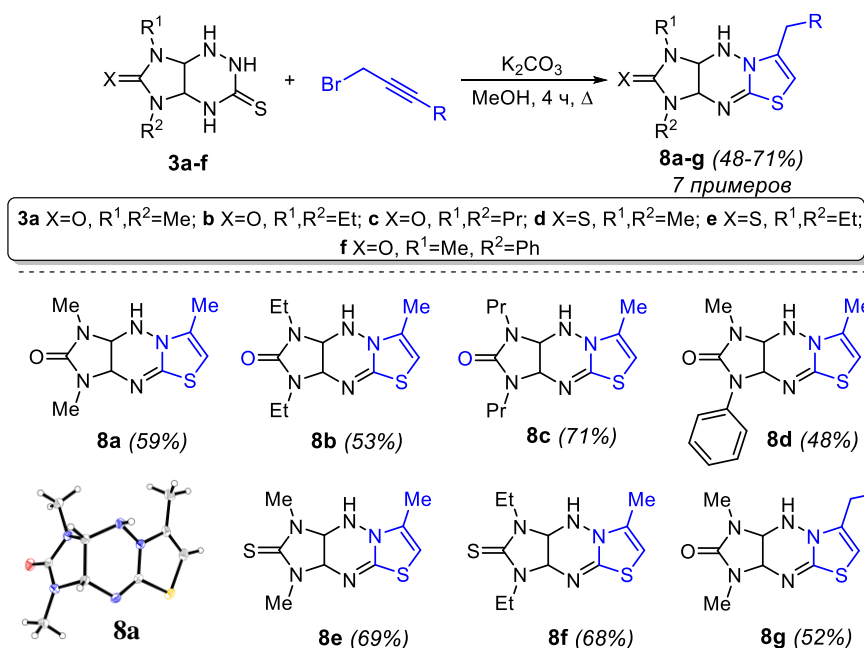
№	Растворитель	Основание (экв.)	Температура, °C	Время, ч	Выход <b>8a</b> <sup>a</sup> , %
1	MeOH	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	65	4	30
2	MeOH	KOH (2)	65	4	35
3	MeOH	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5)	65	4	59
4	MeOH	NEt <sub>3</sub>	65	4	35
5	MeOH	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	65	4	40
6	ДМФА	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	8	35 <sup>b</sup>
7	CHCl <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	61	8	45 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> выделенный выход; <sup>b</sup> неполная конверсия исходного **3a**

Выход циклического продукта **8a** в двухстадийной реакции в расчете на исходный имидазотриазинтион составил 42%, тогда как выход, полученный одnoreакторным методом, составил 59%. Очевидно, что одnoreакторный метод позволяет получить продукт **8a** с более высоким выходом, поэтому данная стратегия была выбрана в качестве основной для синтеза циклических продуктов.

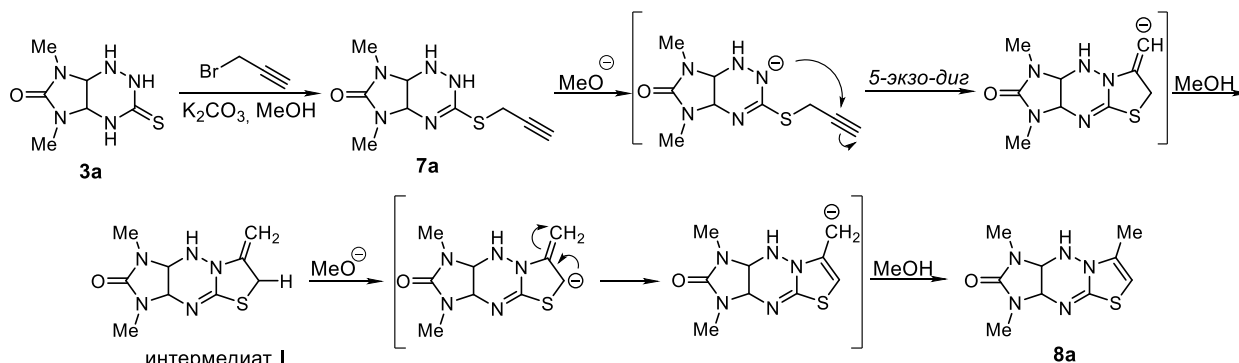
Аналогичные имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]-триазины **8b-f** получены по оптимизированной методике с умеренными и хорошими выходами 48–71% (схема 9). Разработанный одnoreакторный метод также применим к замещенным пропаргилбромидам. Так, при взаимодействии имидазотриазина **3a** с 3-бром-1-фенилпропином в тех же условиях (табл. 3, строка 3) был получен имидазотиазолотриазин **8g** с хорошим выходом (схема 9).

### Схема 9



Проведенный контрольный эксперимент с использованием  $\text{MeOH-d}_4$  в качестве растворителя позволяет сделать предположение о механизме образования имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиновой системы (схема 10). Так, на первой стадии образуется *S*-пропаргилпроизводное **7a**, которое далее подвергается депротонированию по атому азота образующимся *in situ* метилат-анионом. Далее за счет 5-экзо-*диг*-циклизации образуется интермедиат I с последующим его превращением в более термодинамически стабильный продукт.

### Схема 10



## 5 S-Алкилирование производных N-аминотиогликольурилов $\alpha$ -бромкетонами с последующей реакцией сочетания по Эшенмозеру

Реакция сочетания по Эшенмозеру является общим методом создания C=C связи в производных циклических тиомочевин. На первом этапе исследования получены исходные соединения для данной реакции – S-алкилированные производные тиогликольурилов **5**. На примере модельного тиогликольурила **5a** были проварьированы условия его алкилирования феноцилбромидом **9a**. Оказалось, что использование  $K_2CO_3$  как в MeOH, так и в MeCN обеспечивает посредственный выход продукта **10a** (табл. 4, строки 1-3). Замена основания на  $NaHCO_3$  позволила получить продукт с высоким выходом (табл. 4, строка 4).

Схема 11

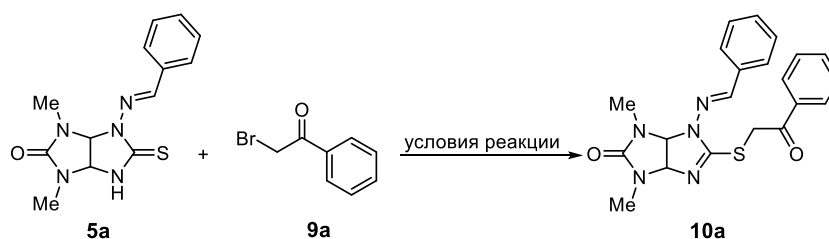


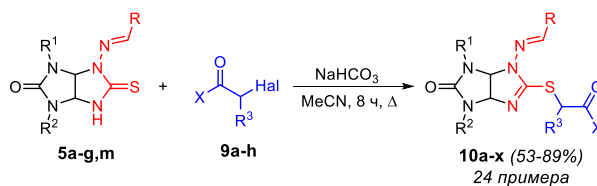
Таблица 4. Оптимизация условий реакции тиогликольурила **5a** с феноцилбромидом **9a**

№	Растворитель	Основание (экв.)	Выход <b>10a</b> <sup>a</sup> , %
1	MeOH	$K_2CO_3$ (1)	20
2	MeOH	$K_2CO_3$ (2)	25
3	MeCN	$K_2CO_3$ (1)	60
4	MeCN	$NaHCO_3$ (3)	81
5	MeCN	-	20 <sup>b</sup>
6	$CHCl_3$	-	15 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> выделенный выход; <sup>b</sup> продукт **10a**·HBr

В оптимизированных условиях были получены S-алкилированные производные **10b-u** по реакции тиогликольурилов **5a-g,m** с различными  $\alpha$ -бромметил(арил)кетонами **9a-e** (рис. 1, схема 12). Данные условия показали себя эффективными в синтезе S-алкилированных производных **10v-x** с использованием бромацетона **9f** и производными хлоруксусной кислоты **9g,h**.

Схема 12



9: X = Ph (a), 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), Me (f), NH<sub>2</sub> (g), OEt (h); R<sup>3</sup> = H (a-d, f-h), Me (e); Hal = Br (a-f), Cl (g,h)

10a: R = Ph; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me (81%)

10b: R = Ph; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et (77%)

10c: R = Ph; R<sup>1</sup> = Me R<sup>2</sup> = Ph (73%)

10d: R = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me (64%)

10e: R = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et (76%)

10f: R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me (72%)

10g: R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et (72%)

10t: R = HC=CH-Ph; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me (53%)

10l: R = Ph; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me (53%)

10m: R = Ph; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et (59%)

10n: R = Ph; R<sup>1</sup> = Me R<sup>2</sup> = Ph (60%)

10o: R = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me (60%)

10p: R = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et (61%)

10q: R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me (56%)

10r: R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et (56%)

10v: R = Ph; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me (72%)

10w: R = Ph; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me (84%)

10h: R = Ph; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me (83%)

10i: R = Ph; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et (63%)

10j: R = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me (67%)

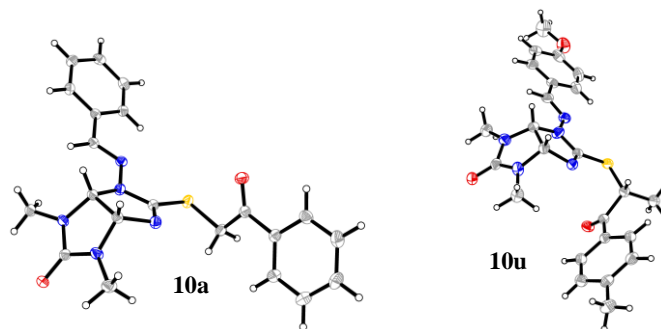
10k: R = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et (81%)

10s: R = Ph; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me (55%)

10u: R = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me (66%)

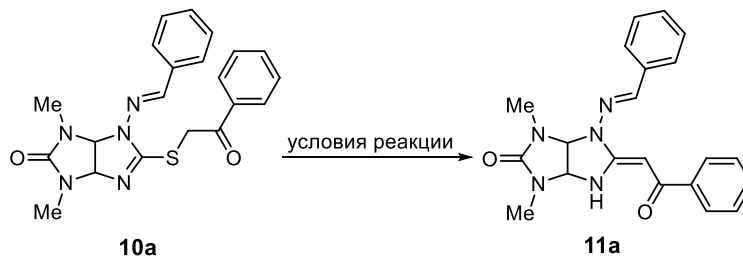
10x: R = Ph; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me (89%)

**Рисунок 1.** Молекулярное строение соединений **10a**, **10u**



На следующем этапе оптимизированы условия для реакции сочетания по Эшенмозеру полученных S-алкилированных производных **10**. В качестве основного критерия при оптимизации модельной реакции (схема 13) используется соотношение интегральных интенсивностей сигналов исходного S-алкилированного производного **10a** к продукту **11a**, согласно данным  $^1\text{H}$  ЯМР-мониторинга реакционных масс. В процессе оптимизации варьировались главным образом такие параметры, как время реакции и используемые основания. Использование оснований  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{Et}_3\text{N}$  привело лишь к незначительной конверсии **10a** (табл. 5, строки 1,2). Использование сильных оснований DABCO/DBN увеличивает конверсию **10a**, но приводит к большому количеству побочных процессов (табл. 5, строки 3,4). Использование 3 эквивалентов ненуклеофильного основания DIPEA позволяет достичь полной конверсии исходного **10a** за 48 часов с минимальным количеством побочных продуктов (табл. 5, строка 6).

**Схема 13**



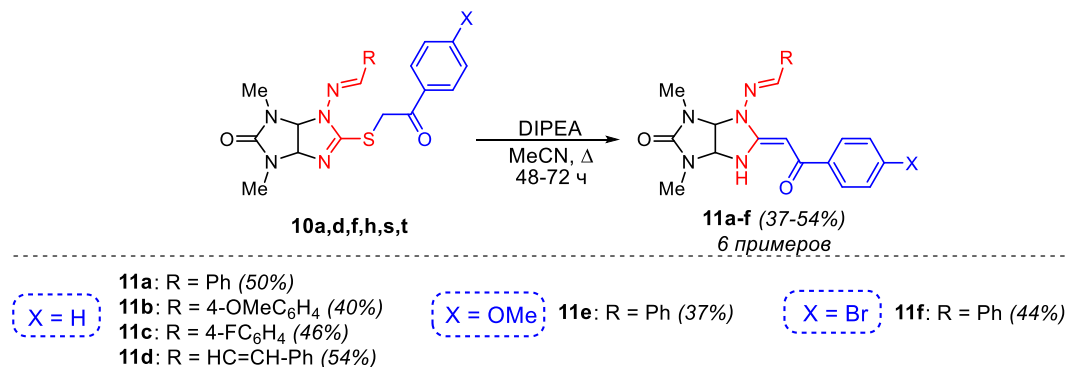
**Таблица 5.** Оптимизация условий получения **11a**

№	Растворитель	Основание (экв.)	Время реакции, ч	Соотношение 10a:11a <sup>b</sup>
1	MeCN	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (2)	12	1:0.4
			24	1:0.5
2	MeCN	$\text{Et}_3\text{N}$ (2)	6	1:0.5
			24	1:1
3	MeCN	DABCO (2)	8	1:0.3
			18	0.5:1
			24	0.25:1
4	MeCN	DBN (2)	6	0:1
5	MeCN	DIPEA (2)	5	1:0.15
			24	0.6:1
			48	0.15:1
6	MeCN	DIPEA (3)	5	1:0.3
			24	0.7:1
			<b>48</b>	<b>0:1</b>
7	MeCN	$\text{Et}_3\text{N}$ (2) <sup>a</sup>	24	1:0.12

<sup>a</sup> добавление тиофила  $\text{Ph}_3\text{P}$ ; <sup>b</sup> используется соотношение интегральных интенсивностей в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах

Таким образом, в оптимизированных условиях были получены продукты сочетания по Эшенмозеру **11a-f** (схема 14). Однако для производного **11e**, содержащего OMe-группу, необходимо было увеличение времени реакции до 72 часов, вероятно, вследствие менее выраженных электроноакцепторных свойств арильного заместителя.

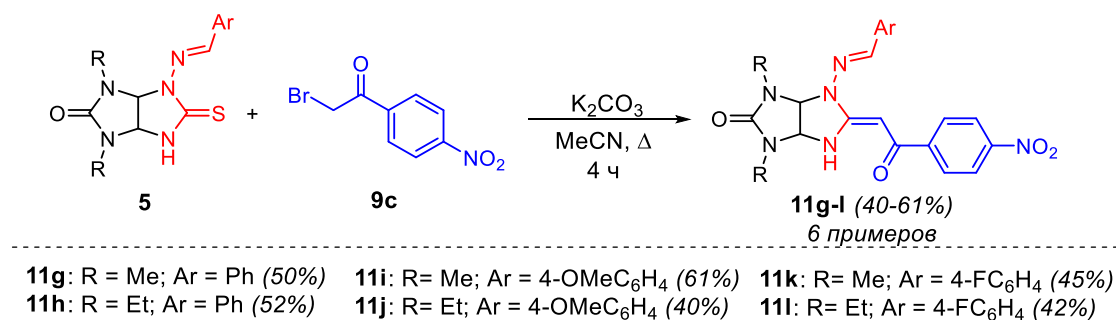
Схема 14



Использование оптимальных условий для получения производных с тетра-замещенной экзоциклической C=C-связью (из **10u**), а также имеющих ацетильный, амидный или сложноэфирный фрагменты (из **10v-x**), не обеспечивает образование желаемых продуктов даже в следовых количествах.

Для соединений **11g-l**, содержащих электроноакцепторную NO<sub>2</sub>-группу, удалось подобрать условия их одnoreакторного получения, используя в качестве основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. В этих условиях было получено 6 производных с различными заместителями в арилметиленаминовом фрагменте (схема 15).

Схема 15



Условия одnoreакторного получения целевых соединений **11g-l** были распространены на производные **11a-f**, полученные по двухстадийной методике. Однако проведение реакции сочетания по Эшенмозеру для получения производных **11a-f** в одnoreакторном варианте не представляется целесообразным, поскольку реакция протекает с большим количеством побочных продуктов, а также с неполным превращением образующихся *in situ* алкилированных интермедиатов. А для производных, получаемых по реакции с 4-метоксифенацилбромидом **9b**, даже длительное кипячение в MeCN в основных условиях обеспечивает образование целевых соединений лишь в следовых количествах.

С целью введения гетероциклического фрагмента в структуру продуктов сочетания по Эшенмозеру были использованы α-бромкетоны, содержащие 1,2,5-оксадиазольный фрагмент. На примере модельной реакции тиогликолыурилы **5a** и фуросана **12a** (схема 16) попытки получить S-алкилированное производное в оптимальных условиях (табл. 6, строка 7) не привели к желаемому

результату. В этих условиях сразу происходит образование продукта **13a** без промежуточного выделения S-алкилированного интермедиата. К тому же оказалось, что использование MeCN в качестве растворителя и NaHCO<sub>3</sub> в качестве основания является и наиболее оптимальным для образования **13a** с выходом 65%.

Схема 16

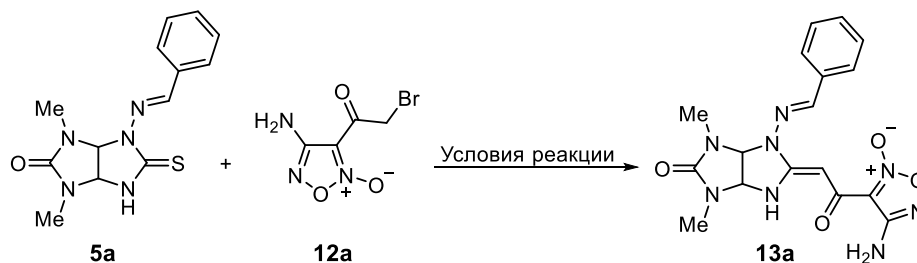


Таблица 6. Оптимизация условий реакции тиогликольурила **5a** с 4-аминофуросаном **12a**

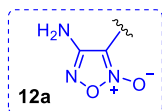
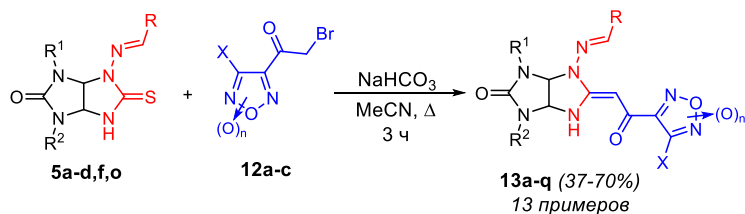
№	Растворитель	Основание (экв.)	Время реакции, ч	Выход <b>13a</b> <sup>a</sup> , %
1	MeOH	-	4	-
2	MeOH	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	4	-
3	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	10	20 <sup>b</sup>
4	MeCN	NEt <sub>3</sub> (2)	8	следы <sup>b,c</sup>
5	MeCN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	6	25 <sup>b</sup>
6	MeCN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	6	40
7	MeCN	NaHCO <sub>3</sub> (3)	4	65
8	MeCN	NaHCO <sub>3</sub> (3) <sup>d</sup>	7	45 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> выделенный выход; <sup>b</sup> неполная конверсия **5a**; <sup>c</sup> замена C=S на C=O; <sup>d</sup> добавление Ph<sub>3</sub>P (3 экв.)

Так, варьирование условий проведения данной реакции (табл. 6) показало, что при использовании MeOH без основания продукт не образуется, а при добавлении K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> происходит количественное образование соответствующего гликольурила (замена C=S на C=O). Замена растворителя на DMF позволяет получить продукт **13a** с выходом 20%, но даже увеличение времени реакции не приводит к полной конверсии исходного **5a**. Немного бóльшего выхода удается достичь при использовании двукратного избытка K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в MeCN, однако замена основания на NEt<sub>3</sub> ведет только к следовым количествам соединения **13a**.

Найденные условия показали себя эффективными в получении продуктов сочетания по Эшенмозеру не только при использовании производного 4-аминофуросана (**12a**), но и при использовании α-бромкетонов с более стерически затрудненным 3-фенилфуросанильным заместителем (**12b**) и не содержащим N-оксидного фрагмента 4-метилфуразанильным заместителем (**12c**) (схема 17).

## Схема 17



**13a:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R = Ph (65%)

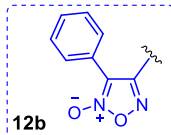
**13b:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et; R = Ph (42%)

**13c:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph; R = Ph (55%)

**13d:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (42%)

**13e:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (40%)

**13f:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R = HC=CH-2-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (58%)



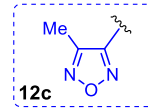
**13g:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R = Ph (70%)

**13h:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et; R = Ph (45%)

**13i:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (53%)

**13j:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (50%)

**13k:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R = HC=CH-2-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (44%)



**13l:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R = Ph (58%)

**13m:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et; R = Ph (43%)

**13n:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph; R = Ph (37%)

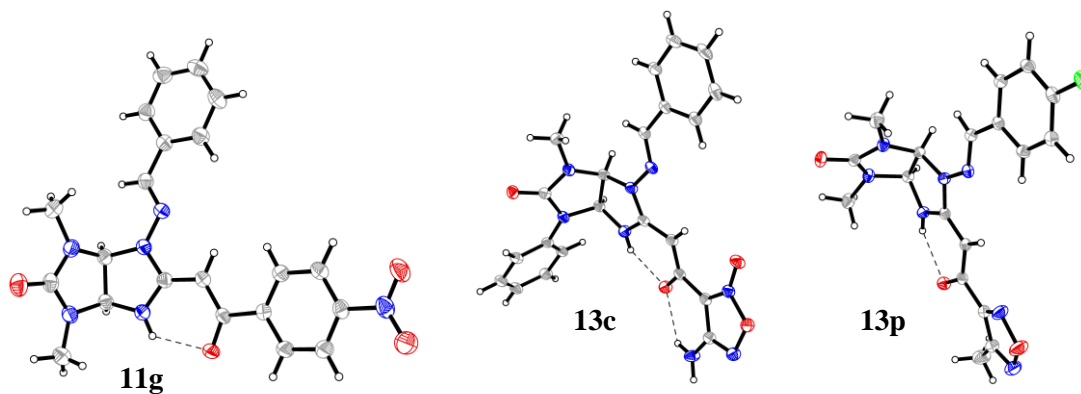
**13o:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (56%)

**13p:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (50%)

**13q:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R = HC=CH-2-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (52%)

Структура полученных функционализированных имидазо[4,5-*d*]имидазолов **11** и **13** подтверждена данными ИК-, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Также структура соединений **11g**, **13c** и **13p** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис. 2). Экзоциклическая C=C связь в полученных соединениях имеет исключительно *E*-конфигурацию ввиду образования внутримолекулярной водородной связи между C=O-группой и NH-фрагментом имидазольного цикла, дополнительно стабилизирующей данный изомер.

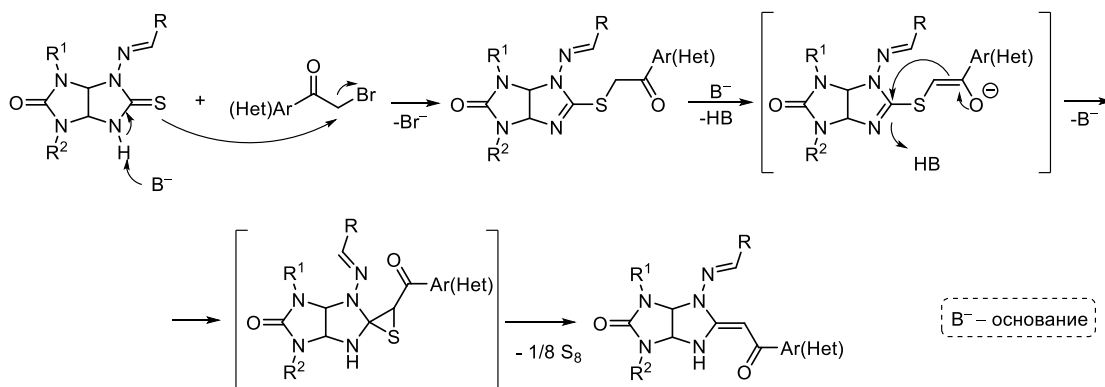
**Рисунок 2.** Молекулярное строение соединений **11g**, **13c** и **13p**



Реакция сочетания по Эшенмозеру широко представлена в литературе и, хотя в большинстве случаев предполагается использование акцепторов серы, также описаны примеры и без их использования. В данном исследовании для образования производных **11** и **13** не предполагается использование таких добавок, однако механизм экструзии серы в этом случае практически не обсуждается. На схеме 18 представлен общий механизм реакции, который заключается в образовании S-алкилпроизводного с последующим образованием эписульфидного интермедиата и экструзии серы с образованием экзоциклической C=C связи. К сожалению, нам не удалось выделить какие-либо серосодержащие продукты реакции, чтобы более детально подтвердить механизм реакции.



### Схема 18



### 6 Каскадная реакция тиогликольурилов с $\alpha$ -бромкетонами в синтезе новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазолов

При исследовании взаимодействия N-аминотиогликольурилов **5** с  $\alpha$ -бромкетонами были получены первые представители ранее неизвестной гетероциклической системы – имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазолы. Проведение модельной реакции, представленной на схеме 19, в ДМФА при нагревании до 60 °С без использования основания привело к образованию конденсированного продукта с низким выходом 25% (табл. 7, строка 4). Добавление эквимолярного количества  $K_2CO_3$  ведет лишь к S-алкилированному производному тиогликольурила **10a** (табл. 7, строки 3, 6). Наибольшего выхода 70% удалось достичь при снижении количества использованного основания  $K_2CO_3$  до 0.5 эквивалентов в ДМФА при нагревании до 60 °С (табл. 7, строка 5). Дальнейшие попытки проведения реакции при кипении ДМФА приводили лишь к снижению выхода целевого продукта **14a**. На схеме 19 также обозначен побочный моноциклический продукт **15a**, который удалось выделить при проведении модельной реакции.

### Схема 19

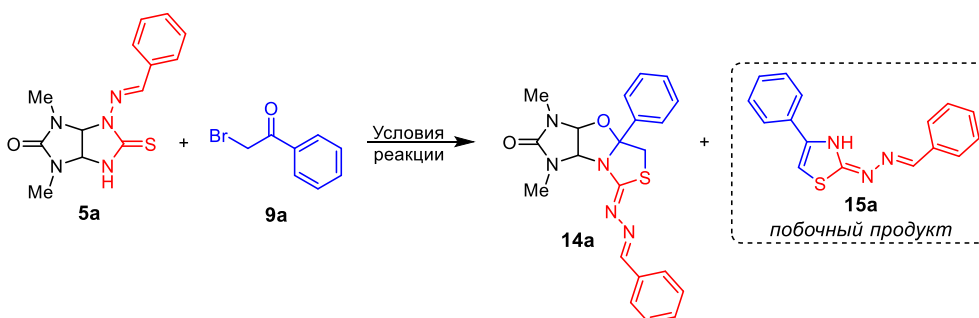


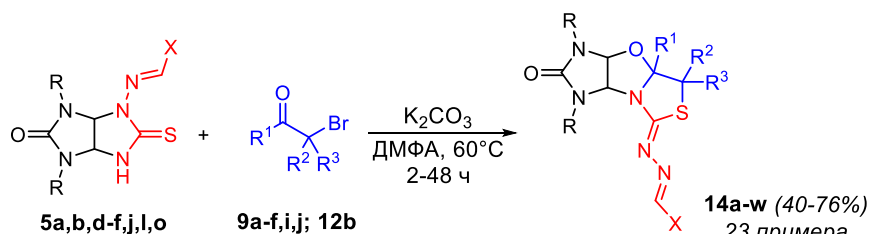
Таблица 7. Оптимизация условий получения имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазола **14a**

№	Растворитель	Основание (экв.)	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход <b>14a</b> <sup>a</sup> , %
1	MeOH	-	65	4	—
2	MeOH	-	40	4	—
3	MeCN	$K_2CO_3$ (1)	82	4	— <sup>b</sup>
4	ДМФА	-	60	5	25
<b>5</b>	<b>ДМФА</b>	<b><math>K_2CO_3</math> (0.5)</b>	<b>60</b>	<b>5</b>	<b>70</b>
6	ДМФА	$K_2CO_3$ (1)	60	5	— <sup>b</sup>
7	ДМФА	$K_2CO_3$ (0.5)	153	5	42

<sup>a</sup> выделенный выход; <sup>b</sup> образование производного **10a**

Оптимизированные условия удалось успешно распространить на другие исходные тиогликольурилы **5a,b,d-f,j,l,o** в их реакциях с  $\alpha$ -бромкетонами **9a-f,i,j** и **12b** (схема 20). В отличие от модельного фенацилбромида **9a**, где реакция проходила за 5 часов, для получения производных **14**, содержащих электронодонорные или стерически загруженные заместители требовалось увеличение времени реакции до 24 или 48 часов, в то время как наличие электроноакцепторных и стерически незагруженных заместителей позволяет снизить время реакции до 2 часов.

Схема 20



**9:** R<sup>1</sup> = Ph (**a**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e, i**), Me (**f**), 2,4-диметилтиазол-5-ил (**j**),  
R<sup>2</sup> = H (**a-f,j**), Me (**i**); R<sup>3</sup> = H (**a-d, f,j**), Me (**e, i**)  
**12b:** R<sup>1</sup> = 3-фенилфуросанил; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H

**R<sup>1</sup> - ароматические заместители**

- 14a:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = Ph (70%)  
**14b:** R = Et; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = Ph (65%)  
**14c:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (73%)  
**14d:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (76%)  
**14e:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = тиофен-2-ил (54%)  
*E/Z* = 2:1  
**14f:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = фуран-2-ил (45%)  
*E/Z* = 3:1  
**14g:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = HC=CH-2-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (42%)

- 14k:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = Ph (50%)  
**14l:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (56%)  
**14m:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (68%)  
**14n:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = Ph (52%)  
**14o:** R = Et; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = Ph (68%)  
**14p:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (67%)  
**14q:** R = Et; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (65%)

**Замещенная метиленовая группа**

- 14t:** R = Me; R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me, X = Ph (45%) *dr* = 2:1  
**14u:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = Me, X = Ph (40%)

**R<sup>1</sup> - алифатическое заместители**

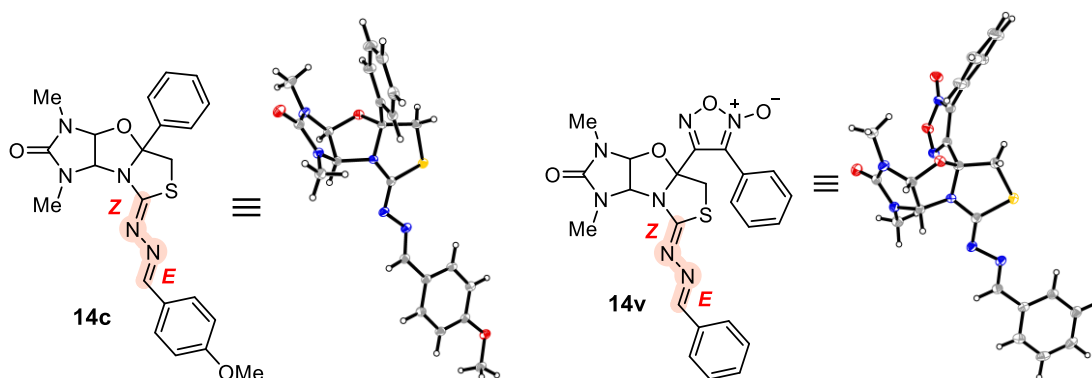
- 14r:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = Ph (51%)

**R<sup>1</sup> - гетероароматические заместители**

- 14s:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = Ph (52%)  
**14v:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = Ph (50%)  
**14w:** R = Me; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, X = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (47%)

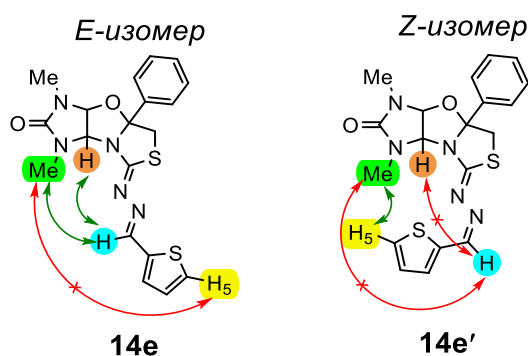
Строение полученных имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазолов **14** было подтверждено данными ИК-, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. Все полученные имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазолы **14** образуются в виде одного *Z,E* изомера, что однозначно подтверждается данными рентгеноструктурного анализа соединений **14c** и **14v** (рис. 3). Исключение составляют соединения, содержащие гетероарильный фрагмент X, где образуется смесь изомеров *Z,E/Z,Z* в соотношении 2:1 и 3:1 для продуктов **14e** и **14f** соответственно.

**Рисунок 3.** Молекулярное строение соединений **14c** и **14v**



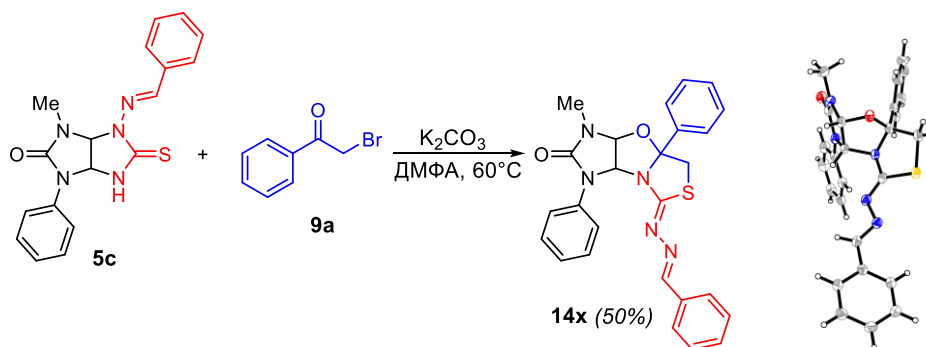
Для однозначного установления строения получаемых изомеров смесь **14e/14e'** была разделена колоночной хроматографией, и каждое из выделенных соединений было охарактеризовано с помощью двумерной  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектроскопии (рис. 4).

**Рисунок 4.** Корреляции в  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектре изомеров **14e/14e'**



Для исследования механизма протекания реакции проведен контрольный эксперимент с несимметрично замещенным тиогликольурилом **5c** в оптимизированных условиях (табл. 7, строка 5). Получено производное **14x**, строение которого было однозначно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (схема 21).

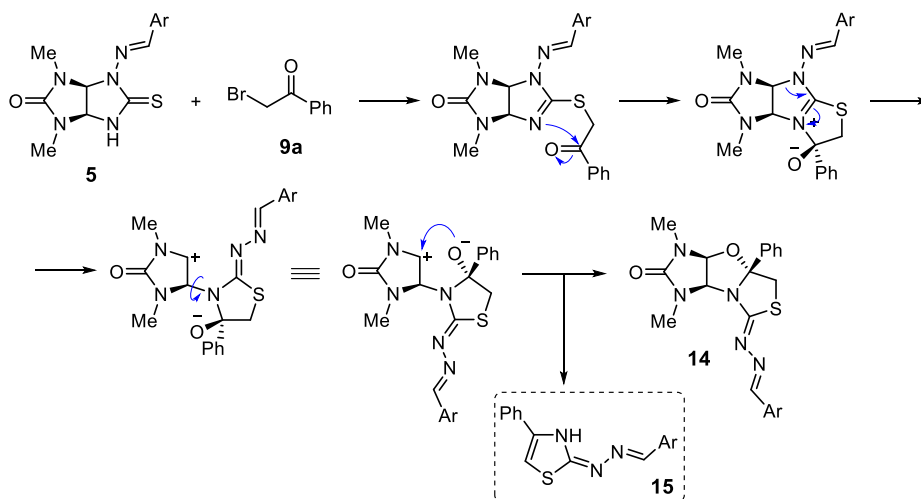
**Схема 21**



На примере модельной реакции был предложен механизм протекающей внутримолекулярной перегруппировки (схема 22). На первой стадии процесса при взаимодействии тиомочевинного фрагмента тиогликольурила **5a** с галогенкетонем **9a** происходит образование S-алкилированного интермедиата, количественное образование которого подтверждается с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР мониторинга. Вероятно, дальнейшая нуклеофильная атака азота имидазольного цикла по карбонильному атому углерода приводит к образованию тиазольного цикла с

последующим разрывом связи C-N. Можно предположить, что именно на этой стадии происходит элиминирование побочного моноциклического тиазола **15**, образование которого в незначительных количествах наблюдается в каждой реакции. Последующее вращение одинарной C-N связи обеспечивает сближение с карбокатионом другого нуклеофильного центра и его атаку по имидазолидиноновому циклу с образованием целевой имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазольной системы **14**.

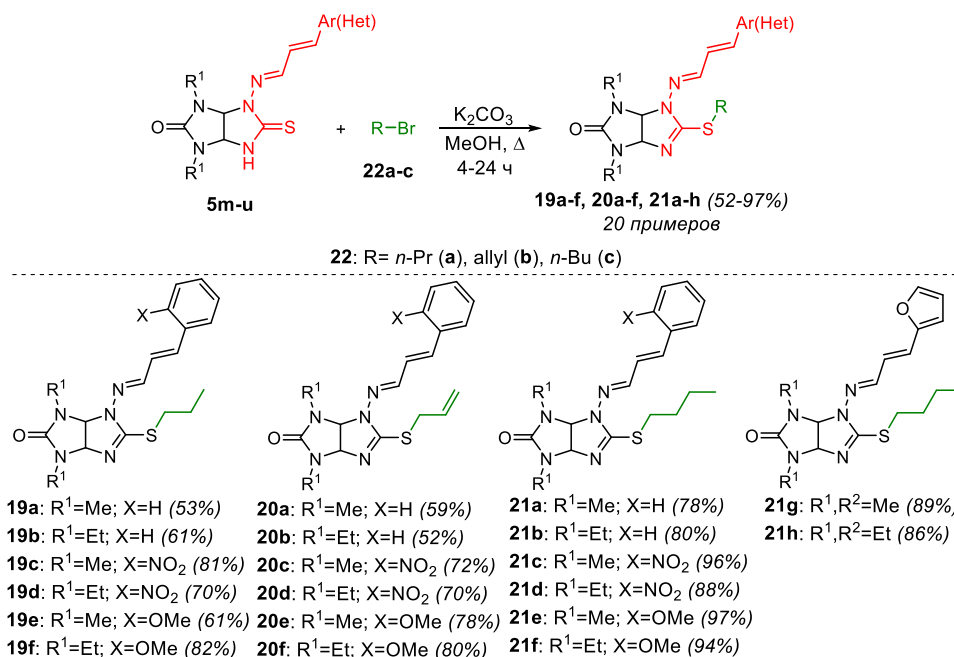
Схема 22



### 7 Синтез S-алкилзамещенных производных N-аминотиоглицолюрилов 19-21

Для исследования биологической активности были получены S-алкилтиоглицолюрилы **19-21** по реакции алкилирования соответствующих производных N-аминотиоглицолюрилов **5m-u** с *n*-пропилбромидом (**22a**), 2-пропенилбромидом (аллилбромидом) (**22b**) и *n*-бутилбромидом (**22c**) (схема 23). Реакцию проводили в стандартных условиях для такого типа реакций – в MeOH с добавлением эквимольного количества основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Схема 23



Строение соединений **19-21** подтверждено спектральными данными ИК, <sup>1</sup>H ЯМР, <sup>13</sup>C ЯМР, а также данными масс-спектрометрии высокого разрешения. Константы вицинального

взаимодействия протонов фрагмента  $\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}$  производных **19-21** лежат в диапазоне 15.8–16.1 Гц, что характерно для *транс*-расположения заместителей при двойной связи.

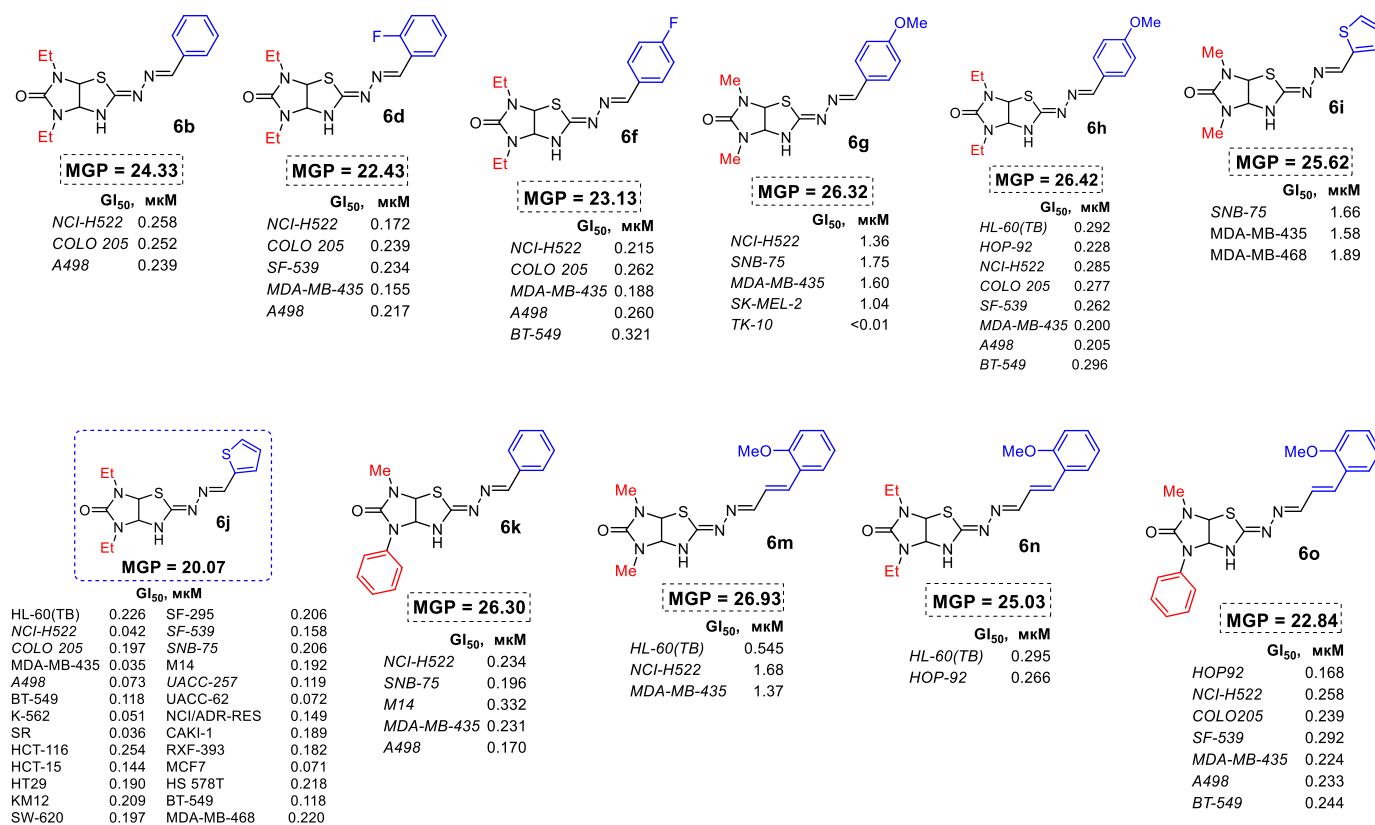
## 8 Исследование биологической активности синтезированных соединений

### 8.1 Исследование антипролиферативной активности гидразоновых производных имидазо[4,5-*d*]тиазолов

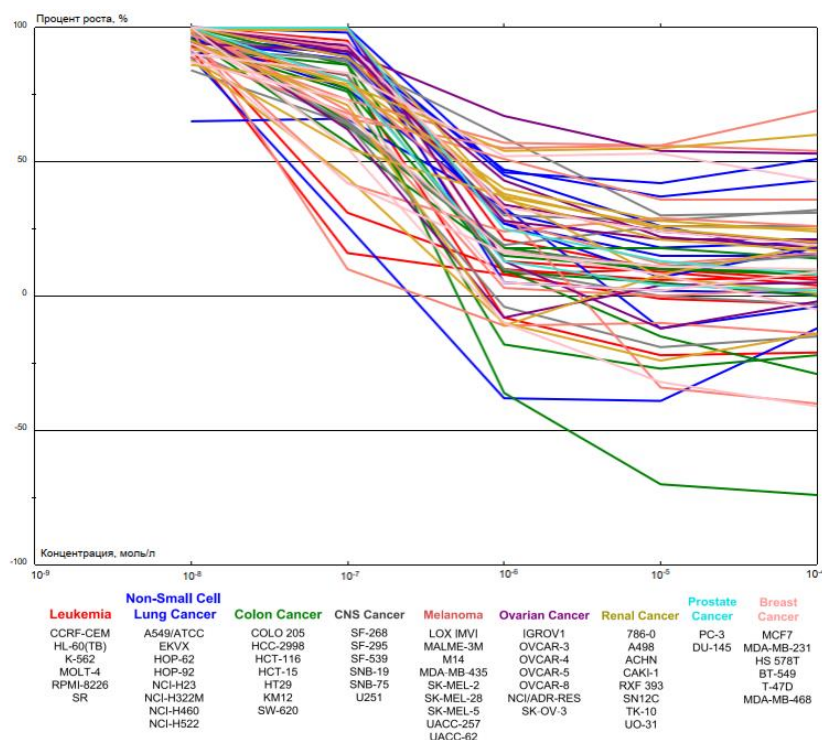
В Национальном институте рака США проведено исследование антипролиферативной активности производных имидазо[4,5-*d*]тиазолов **6** на 60 линиях раковых клеток человека (лейкемия, меланома, рак легких, толстой кишки, ЦНС, яичников, почки, простаты и молочной железы) с использованием теста с сульфородамино В. На первом этапе изучалась цитотоксичность соединений в отношении раковых клеток в концентрации 10 мкмоль/л, в результате чего рассчитывался средний процент роста раковых клеток (MGP = Mean Growth Percent). Для следующего этапа исследования были выбраны соединения **6b,d,f-k,m-o** со средним процентом роста <27% относительно контроля, в то время как соединения **6a,c,e,l**, имеющие MGP >40%, оказались неперспективными для дальнейшего изучения (рис. 5).

На следующем этапе проведено исследование противораковой активности выбранных соединений на 5 различных концентрациях. На рисунке 5 представлены наилучшие значения  $\text{GI}_{50}$  для различных клеточных линий. Протестированные соединения **6b,d,f,h,j,k,n,o** показали высокую цитотоксичность в пределах 0.035–0.332 мкМ. Несколько меньшую активность показали соединения **6g,i,m**, цитотоксичность которых находится в пределах 0.545–1.89 мкМ.

Рисунок 5. Антипролиферативная активность соединений **6a-o**



**Рисунок 6. Цитостатическая активность соединения бj**



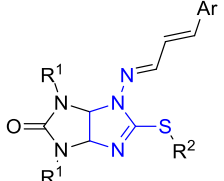
Как видно из рисунка 5, среди протестированных соединений наилучшие показатели цитотоксичности на широком ряде клеточных линий имеет соединение бj. На рисунке 6 представлен график зависимости роста клеточных линий от концентрации бj. Анализ графических данных (рис. 6) показывает, что рост антипролиферативной активности для большинства клеточных линий наблюдается в пределах  $10^{-7}$  –  $10^{-6}$  моль/л. Дальнейшее увеличение концентрации не оказывает значительного влияния на рост антипролиферативной активности, хотя для некоторых клеточных линий (например, клеточная линия COLO 205 рака толстой кишки) рост активности продолжается вплоть до концентрации  $10^{-4}$  моль/л.

Результаты проведенных исследований позволили сформулировать основные закономерности структура-активность. Наиболее активными оказались соединения, содержащие Et-заместители в мочевином фрагменте, в то время как соединения с Me-заместителями либо не были выбраны для исследования на 5 концентрациях, либо показывали значительно меньшую антипролиферативную активность. К увеличению антипролиферативной активности приводит также введение донорных заместителей в фенильное кольцо в арилиденовом фрагменте. К значительному возрастанию активности приводит замена арилиденового фрагмента на гетероарилиденовый.

## 8.2 Исследование биологической активности S-алкилзамещенных тиогликольбурилов

Синтезированные алкилтиопроизводные 19-21 были протестированы *in vitro* по общепринятой методике с шестью фитопатогенными грибами, характеризующимися высоким влиянием на урожайность сельскохозяйственных культур: *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium moniliforme*, *Bipolaris sorokiniana* и *Sclerotinia sclerotiorum*. Влияние тестируемых соединений на радиальный рост мицелия на картофельно-сахарозном агаре измеряли в концентрации 30 мкг/мл. В качестве эталонного соединения использовали триадимефон (таблица 8).

**Таблица 8.** Фунгицидная активность (*in vitro*) соединений **19a-e**, **20c-f** и **21a-f** против *Venturia inaequalis* (*V. i.*), *Rhizoctonia solani* (*R. s.*), *Fusarium oxysporum* (*F. o.*), *Fusarium moniliforme* (*F. m.*), *Bipolaris sorokiniana* (*B. s.*), *Sclerotinia sclerotiorum* (*S. s.*).

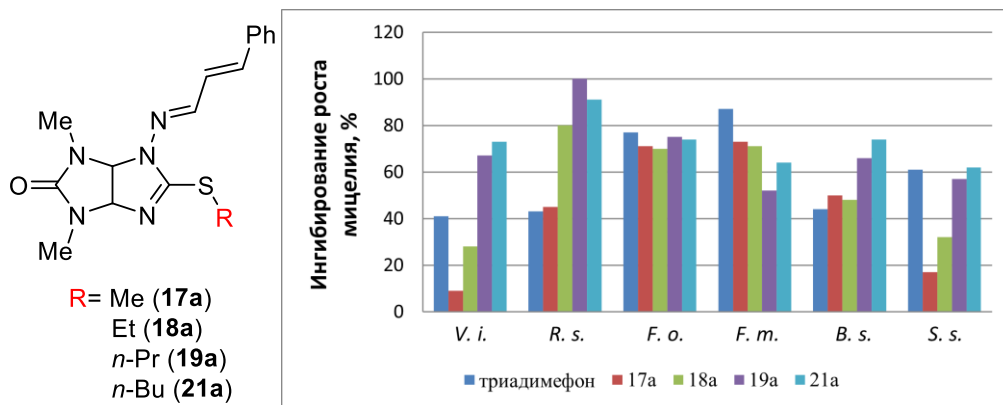
№				Ингибирование роста мицелия, % (C = 30 мкг/мл)						
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar	<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>	
1	<b>19a</b>	Me	<i>n</i> -Pr	Ph	<b>67</b>	<b>100</b>	75	52	<b>66</b>	57
2	<b>19b</b>	Et	<i>n</i> -Pr	Ph	<b>44</b>	<b>58</b>	43	57	<b>57</b>	23
3	<b>19c</b>	Me	<i>n</i> -Pr	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	22	39	21	21	38	16
4	<b>19d</b>	Et	<i>n</i> -Pr	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	33	34	29	38	<b>46</b>	7
5	<b>19e</b>	Me	<i>n</i> -Pr	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42</b>	<b>74</b>	60	38	<b>62</b>	53
6	<b>20c</b>	Me	All	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	22	34	16	23	38	7
7	<b>20d</b>	Et	All	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	22	32	26	42	39	10
8	<b>20e</b>	Me	All	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>47</b>	<b>43</b>	49	47	<b>52</b>	26
9	<b>20f</b>	Et	All	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>56</b>	<b>85</b>	72	48	<b>57</b>	57
10	<b>21a</b>	Me	<i>n</i> -Bu	Ph	<b>73</b>	<b>91</b>	74	64	<b>74</b>	<b>62</b>
11	<b>21b</b>	Et	<i>n</i> -Bu	Ph	<b>58</b>	<b>54</b>	51	57	<b>62</b>	26
12	<b>21c</b>	Me	<i>n</i> -Bu	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25	<b>43</b>	58	25	14	18
13	<b>21d</b>	Et	<i>n</i> -Bu	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	28	<b>45</b>	19	34	<b>56</b>	17
14	<b>21e</b>	Me	<i>n</i> -Bu	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>55</b>	<b>68</b>	64	66	<b>75</b>	55
15	<b>21f</b>	Et	<i>n</i> -Bu	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>45</b>	<b>57</b>	32	50	<b>63</b>	21
16	<b>21g</b>	Me	<i>n</i> -Bu	2-фурил	<b>75</b>	<b>93</b>	71	63	<b>64</b>	54
17	<b>21h</b>	Et	<i>n</i> -Bu	2-фурил	<b>100</b>	<b>78</b>	46	64	<b>73</b>	36
18	<b>Триадимефон</b>				<b>41</b>	<b>43</b>	<b>77</b>	<b>87</b>	<b>44</b>	<b>61</b>

С точки зрения связи структура-активность соединения **19–21** различаются заместителями при атомах азота N(1), N(3) и атоме серы, а также ароматическим фрагментом. Заместители при атомах азота N(1) и N(3) не оказывают определенного влияния на активность соединений. В ряде случаев 1,3-диметилзамещенные производные **19a**, **21a** и **21e** были более активны, чем соответствующие 1,3-диэтилпроизводные **19b**, **21b** и **21f**. В то же время 1,3-диэтилзамещенные соединения **20f** и **21h** оказались более активными, чем соответствующие 1,3-диметилпроизводные **20e** и **21g**. Во всех остальных парах соединений однозначно установить тенденции невозможно.

Среди S-алкилпроизводных, с учетом известных производных **17a** и **18a**, в целом активность возрастала с увеличением длины алкильной цепи (рис. 7, табл. 8), что вполне вероятно связано с увеличением липофильности соединений при удлинении алкильной цепи. Активность S-аллильных производных **20c-e** находилась на уровне S-пропильных производных **19c-e** или была несколько ниже (табл. 8).

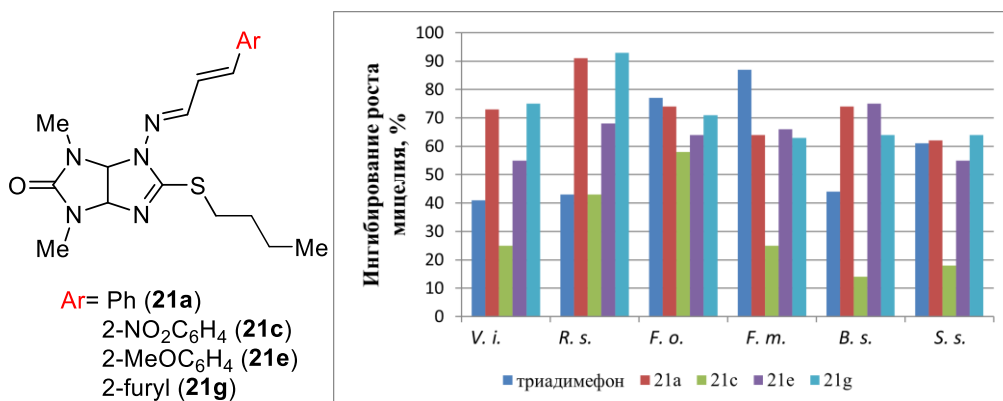


Рисунок 7



Ароматический фрагмент также оказывал влияние на активность тестируемых соединений. Соединения, содержащие фенильное кольцо с электронодонорной *OMe*-группой, обладали активностью от умеренной до значительной (**19e**, **20e**, **20f**, **21e**, **21f**). Введение электроноакцепторной *NO<sub>2</sub>*-группы в орто-положении ароматического фрагмента приводило к значительному снижению активности (**19c,d**, **20c,d**, **21c,d**). Наиболее активны производные, содержащие незамещенное фенильное или фурильное кольцо (**19a**, **21a**, **21g**, **21h**) (рис. 8, табл. 8). Возможно, помимо электронных эффектов заместителей арильного кольца на активность могут влиять и стерические.

Рисунок 8



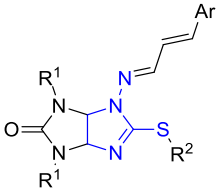
Таким образом, мы обнаружили некоторые корреляции структура-активность:

- 1) увеличение длины алкильной цепи при атоме серы приводит к увеличению активности;
- 2) в зависимости от арилметиленовых фрагментов соединения можно расположить по убыванию активности следующим образом: *Ph*-замещенные  $\geq$  *2-фурил*-замещенные > *2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>*-замещенные  $\gg$  *2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>*-замещенные.

Некоторые S-алкилпроизводные, как новые, так и ранее синтезированные, были оценены на противогрибковую активность COADD (Community for Antimicrobial Drug Discovery). S-Метил (**17a,b,e**), S-этил (**18d,e,g**), S-пропил (**19a,d**) и S-бутилтиогликолурилы (**21b**) были протестированы на ингибирующую активность против двух дрожжевых грибов (*Candida albicans* ATCC 90028 и *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* ATCC 208821). Все тестируемые соединения не обладали значимой активностью против *Cryptococcus neoformans* в концентрации 32 мкг/мл (ингибирование роста мицелия <50%, значения МИК >32 мкг/мл для (**18e,g**). Результаты анализа активности против *Candida albicans* представлены в таблице 9.



**Таблица 9.** Фунгицидная активность (*in vitro*) соединений **17a,b,e, 18d,e,g, 19a,d** и **21b** против *C. albicans*. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) и цитотоксичность в отношении клеток эмбриональной почки человека (НЕК-293, CC<sub>50</sub>) и эритроцитов человека (RBC, HC<sub>10</sub>) выражали в мкг/мл.

№					<i>C. albicans</i> ингибирование роста мицелия, % (C = 32 мкг/мл)	МИК <i>C.a.</i>	HC <sub>10</sub>	CC <sub>50</sub>
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar					
1	<b>17a</b>	Me	Me	Ph	11.46	-	-	-
2	<b>17b</b>	Et	Me	Ph	7.44	-	-	-
3	<b>17e</b>	Me	Me	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.69	-	-	-
4	<b>18d</b>	Et	Et	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.78	-	-	-
5	<b>18e</b>	Me	Et	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98.45	>32	>32	13.52
6	<b>18g</b>	Me	Et	2-фурил	98.78	8	>32	>32
7	<b>19a</b>	Me	Pr	Ph	11.42	-	-	-
8	<b>19d</b>	Me	Pr	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	21.77	-	-	-
9	<b>21b</b>	Et	Bu	Ph	5.64	-	-	-
10	<b>Флюконазол</b>					0.125		

Для наиболее активных S-этилпроизводных **18e,g** оценены также цитотоксичность в отношении здоровых клеток человека и эритроцитов. Наиболее перспективным оказалось соединение **18g**, активное против *C. albicans* наряду с низкой токсичностью.

Цитотоксическую активность соединений **19b** и **20d-f** изучали в концентрации 10<sup>-5</sup> М на линиях раковых клеток в Национальном Институте Рака США. Установлено, что соединения **19b** и **20d,e** не проявляют цитотоксической активности в отношении всех протестированных линий раковых клеток. Средний рост клеточных линий составил 94.44–95.93%. Соединение **20f** в концентрации 10<sup>-5</sup> М было несколько более активным, ингибируя рост клеток HL-60(TB), K562, SR (лейкемия), MDA-MB-435 (меланома) и MCF-7, MDA-MB-468 (рак молочной железы). Значения процента роста для этих клеточных линий составляли 2.79-45.58%. В целом можно заключить, что синтезированные соединения **19b** и **20d-f** практически не обладают цитотоксичностью.

## ВЫВОДЫ

1. Предложены общие подходы к синтезу неизвестных ранее азот- и серосодержащих конденсированных гетероциклических соединений на основе реакций имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и N-аминотиогликольурилов с электрофильными реагентами.

2. Разработаны оригинальные методы синтеза 2-гидразаноимидазо[4,5-*d*]тиазолонов на основе кислотно-прототируемой перегруппировки типа Димрота как из N-арилметиленаминоили N-[(3-арилпроп-2-енилиден)амино]тиогликольурилов, так и в однореакторном варианте из производных имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазинтиона и бензальдегида или 3-фенилакролеина без выделения промежуточных тиогликольурилов.

3. Предложен региоселективный метод синтеза новых производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов, представляющий собой тандем реакций алкилирования имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов пропаргилбромидами и 5-экзо-диг-циклизации.

4. Подобраны универсальные условия S-алкилирования производных N-аминотиогликольурилов различными α-бромкетонами, а также производными хлоруксусной кислоты.

5. Впервые исследована реакция сочетания по Эшенмозеру N-аминотиогликольурилов с бромметил[арил(гетарил)]кетонами, протекающая в присутствии основания без использования тиофила для связывания серы. Установлено, что в случае кетонов с электронодонорными арильными заместителями требуется предварительное S-алкилирование тиогликольурила α-бромкетонами, тогда как реакция с α-бромкетонами, содержащими электроноакцепторный (гет)арильный заместитель, протекает в одnoreакторном варианте.

6. Синтезированы представители новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазола – на основе каскадной реакции N-аминотиогликольурилов с бромметил[арил(гетарил)]кетонами. В данное превращение удалось ввести α-бромкетоны, содержащие ароматический или гетероароматический фрагменты.

7. Показано, что синтезированные 2-гидразоноимидазо[4,5-*d*]тиазолы проявляют высокую антипролиферативную активность на различных линиях раковых клеток человека.

8. Получены S-пропил-, S-аллил- и S-бутилпроизводные N-аминотиогликольурилов, которые обладают заметной фунгицидной активностью в отношении шести фитопатогенов и *Candida albicans*. Обнаружены закономерности структура-активность, в частности выявлено повышение активности при увеличении длины алкильной цепи при атоме S.

### СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. **Vinogradova E. E.**, Gazieva G. A., Izmet'ev A. N., Karnoukhova V. A., Kravchenko A. N. Dimroth-type N/S-interchange of N-aminothioglycolurils in the synthesis of 2-hydrazoneimidazo[4,5-*d*]thiazolones // RSC Adv. – 2021. – V. 11. – №. 45. – P. 28395–28400.

2. Купцова А. О., **Виноградова Е. Е.**, Кравченко А. Н., Газиева Г. А. Методы замещения тиоксогруппы на оксогруппу в производных имидазолидин-2-тиона (Обзор) // Изв. АН, сер. хим. – 2022. – №. 5. – С. 885–904.

3. **Vinogradova E. E.**, Kravchenko A. N., Gazieva G. A. One-pot regioselective synthesis of new imidazo[4,5-*e*]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazines by reaction of imidazotriazines with propargyl bromide // J. Heterocycl. Chem. – 2023. – V. 60. – №. 9. – P. 1609–1618.

4. **Vinogradova E. E.**, Alekseenko A. L., Popkov S. V., Kolotyorkina N. G., Kravchenko A. N., Gazieva G. A. Synthesis and evaluation on the fungicidal activity of S-alkyl substituted thioglycolurils // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – V. 24. – №. 6. – 5776.

5. **Vinogradova E. E.**, Larin A. A., Gazieva G. A. Synthesis of hybrid molecules based on thioglycolurils and 1,2,5-oxadiazoles via Eschenmoser sulfide contraction // Mendeleev Commun. – 2024. – V. 34. – P. 122–125.

6. **Виноградова Е. Е.** Перегруппировка производных тиогликольурилов в синтезе имидазотиазолов / Виноградова Е. Е. // Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2021», Москва – 2021. – С. 530.
7. **Виноградова Е. Е.** Перегруппировка Димрота производных тиогликольурилов в синтезе гидразиоимидазо[4,5-*d*]тиазолонов / Виноградова Е. Е., Газиева Г. А. // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней», Сочи – 2021. – С. 26.
8. **Виноградова Е. Е.** Синтез новых производных имидазотиазолотриазинов / Виноградова Е. Е., Газиева Г. А. // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021», Сочи – 2021. – С. 180.
9. Газиева Г. А. Имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазины в синтезе новых гетероциклических соединений / Газиева Г.А., Изместьев А.Н., **Виноградова Е.Е.**, Виноградов Д.Б., Купцова А.О. // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021», Сочи – 2021. – С. 96.
10. **Виноградова Е. Е.** Дизайн гидразоимидазотиазолонов с антипролиферативной активностью / Виноградова Е. Е., Газиева Г. А. // IX Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва – 2021. – С. 57.
11. **Виноградова Е. Е.** Синтез производных имидазотиазолотриазинов с эндо- и экзоциклической двойной связью в тиазольном цикле / Виноградова Е. Е., Плазониц Д., Газиева Г. А. // Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022», Москва – 2022. – С. 458.
12. **Виноградова Е. Е.** Синтез и биологическая активность гидразоимидазо[4,5-*d*]тиазолонов на основе производных тиогликольурилов / Виноградова Е. Е., Газиева Г. А. // XXV Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием), Нижний Новгород – 2022. – С. 48.
13. **Vinogradova E. E.** Unexpected result of the reaction of thioglycolurils derivatives with bromoacetophenone / Vinogradova E. E., Gazieva G. A. // The Sixth International Conference «Advances in Synthesis and Complexing», Москва – 2022. – С. 132.
14. Gazieva G. A. Imidazo[4,5-*e*]-1,2,4-triazine-3-thiones as precursors in the synthesis of N-, S-, and O-containing heterocycles / Gazieva G. A., **Vinogradova E. E.**, Ismest'ev A. N. // The Sixth International Conference «Advances in Synthesis and Complexing», Москва – 2022. – С. 83.
15. **Виноградова Е. Е.** Синтез и фунгицидная активность S-алкилзамещенных тиогликольурилов / Виноградова Е. Е., Газиева Г. А. // Лучшие катализаторы для органического синтеза (Best in Catalysis: Representative OrgSyn Achievements), научная конференция-школа, Москва – 2023. – С. 53.
16. **Виноградова Е. Е.** Применение реакции Эшенмозера в синтезе производных имидазо[4,5-*d*]имидазолов / Виноградова Е. Е., Ларин А. А., Газиева Г. А. // X Молодежная конференция ИОХ РАН, к 300-летию Российской академии наук и 90-летию Института органической химии им. Н. Д. Зелинского, Москва – 2023. – С. 122.