

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

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 элементорганических 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 α -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.

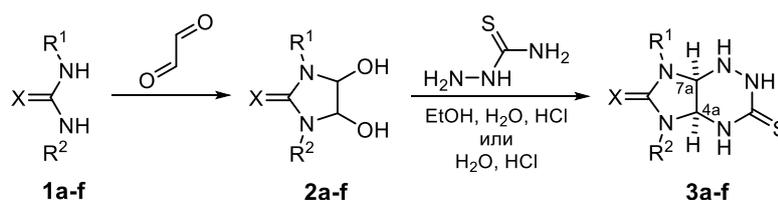
Личный вклад автора состоял в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме исследования, выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, выделении, очистке образующихся соединений, доказательстве их строения с помощью физико-химических и спектральных методов, сопоставлении и интерпретации 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, R¹,R²= Me (a), Et (b), Pr (c); X=S, R¹,R²= Me (d), Et (e); X=O, R¹=Me, R²=Ph (f)

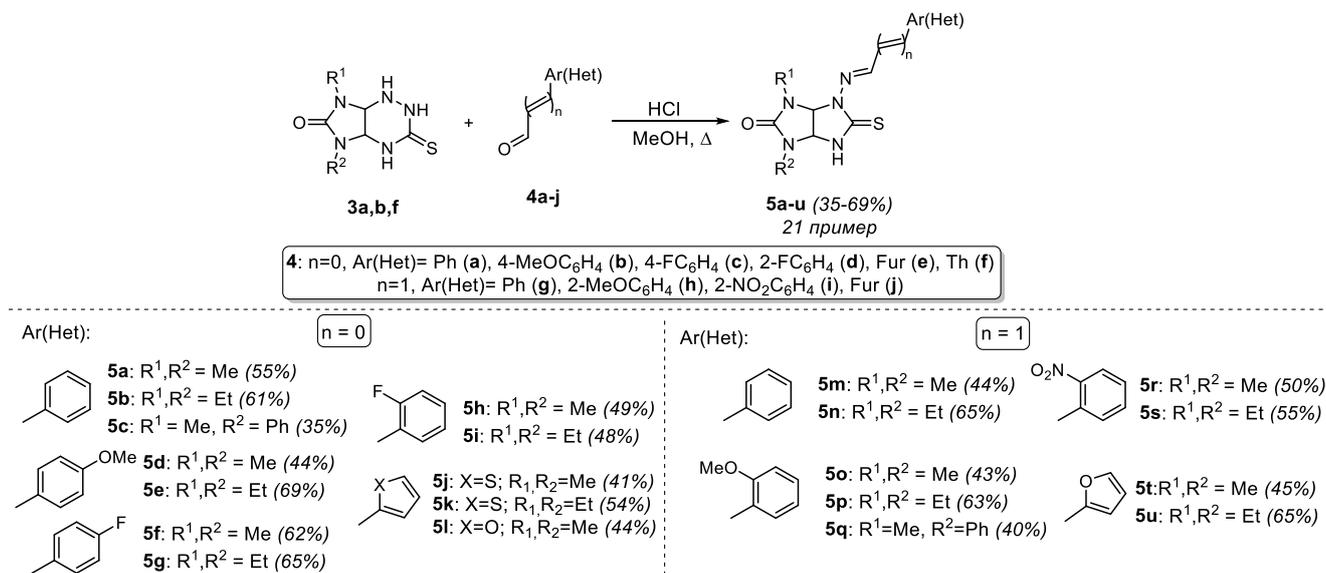
Полученные пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазины **3** содержат асимметрические атомы углерода C(4a), C(7a) в *цис*-конфигурации, и поэтому все образующиеся из них продукты представляют собой рацемические смеси.

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

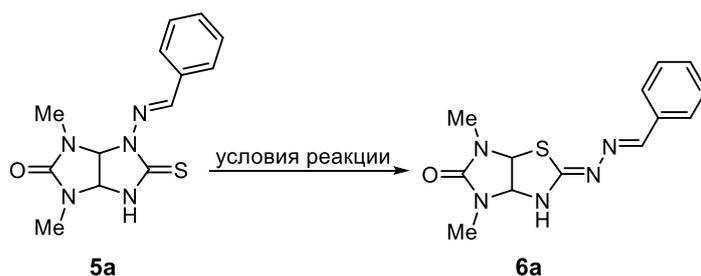


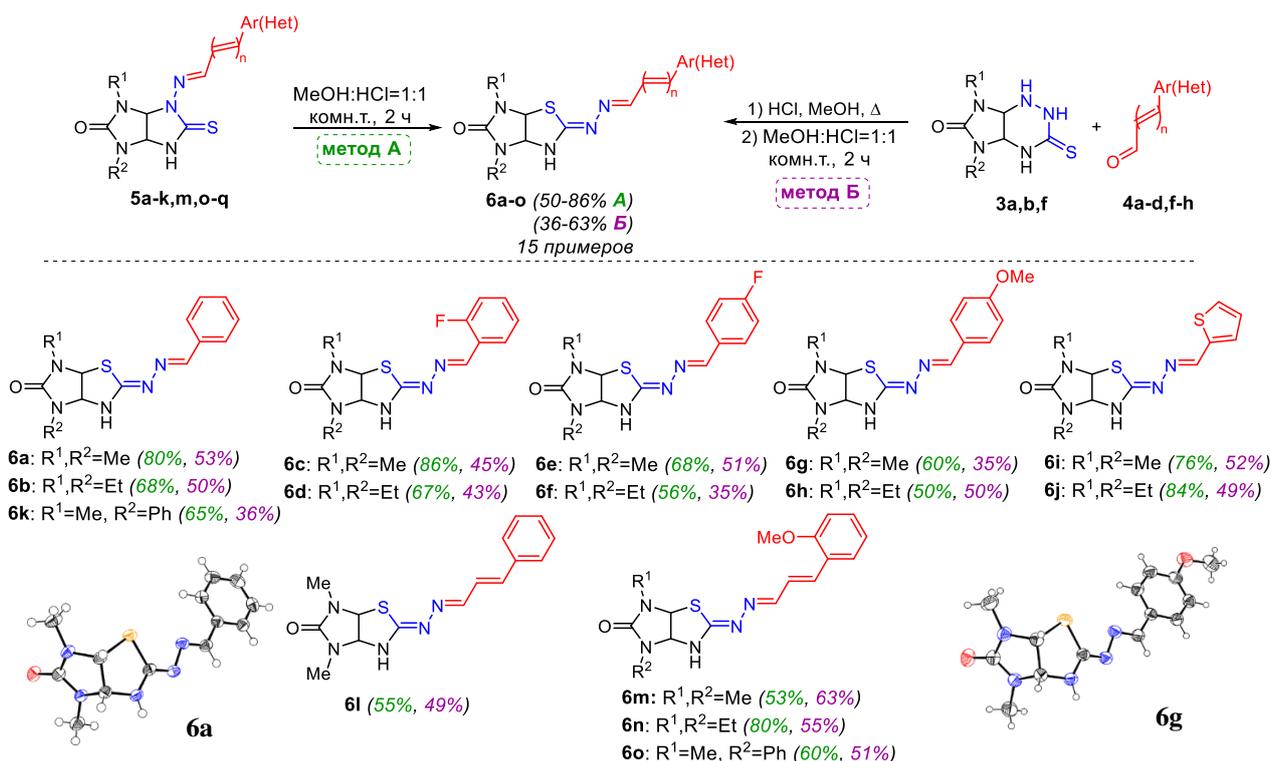
Таблица 1. Оптимизация условий перегруппировки тиогликользурила **5a**

№	Растворитель (основание/кислота)	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход 6a ^a , %
1	MeOH (MeONa)	комн. т.	2	0
2	MeOH (KOH)	комн. т.	2	0
3	HCl ^b	комн. т.	2	47
4	MeOH : HCl ^b =1:10	комн. т.	2	70
5	MeOH : HCl ^b =1:10	60	2	18
6	MeOH : HCl^b=1:1	комн. т.	2	80
7	MeOH : HCl ^b =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

^a выделенный выход; ^b $d = 1.170$, $C = 34.18\%$;

В оптимизированных условиях с хорошими выходами (50-86%) получены целевые 2-гидразоноимидазо[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

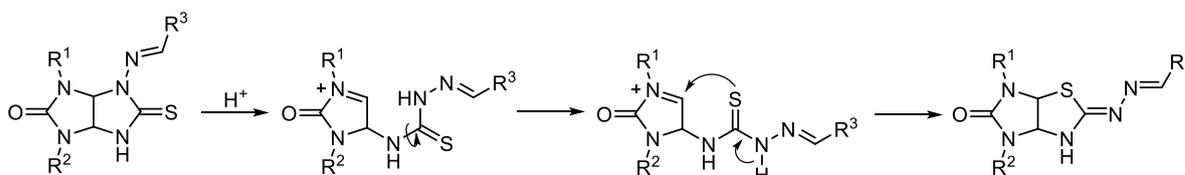


Перегруппировку тиогликользурилов **5** удалось реализовать в одnoreакторном варианте (схема 4, метод Б). Смесь имидазотриазина **3a,b,f**, соответствующего альдегида **4** в метаноле в присутствии соляной кислоты (кат. количества) кипятили при перемешивании 1.5 часа. Затем реакционную смесь охлаждали 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-, ^1H и ^{13}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 K_2CO_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

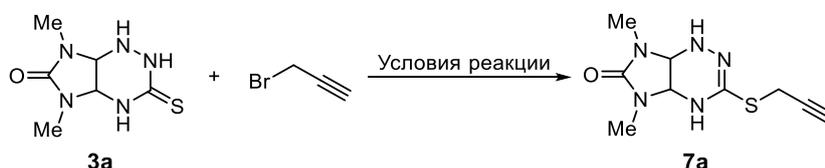


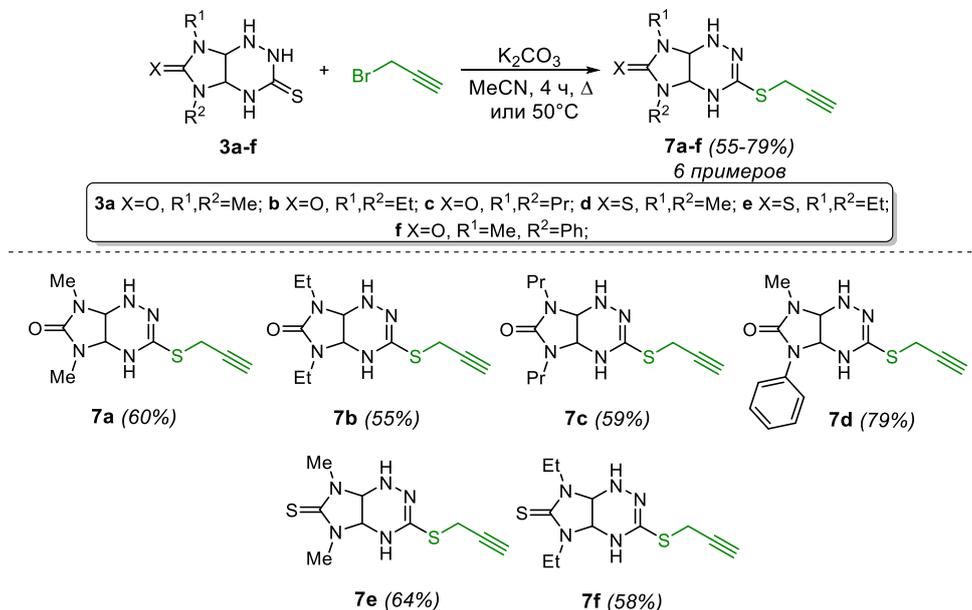
Таблица 2. Оптимизация условий реакции имидазотриазина **3a** с пропаргилбромидом

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

^a выделенный выход; ^b 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 K₂CO₃, мы исследовали возможность одностадийного синтеза имидазотриазинтионной системы (схема 8). Оказалось, что реакция имидазотриазинтиона **3a** с пропаргилбромидом в MeOH в присутствии основания K₂CO₃ 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 СНСl₃ приводит к неполной конверсии исходного вещества (табл. 3, строки 6 и 7).

Схема 8



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

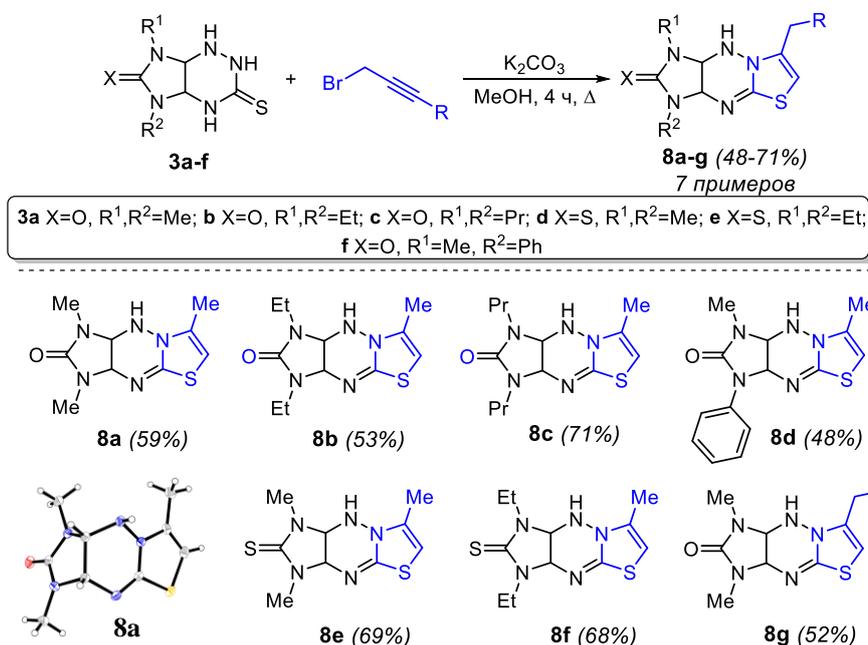
№	Растворитель	Основание (экв.)	Температура, °C	Время, ч	Выход 8a ^a , %
1	MeOH	K ₂ CO ₃ (1)	65	4	30
2	MeOH	KOH (2)	65	4	35
3	MeOH	K ₂ CO ₃ (1.5)	65	4	59
4	MeOH	NEt ₃	65	4	35
5	MeOH	Cs ₂ CO ₃	65	4	40
6	ДМФА	K ₂ CO ₃	80	8	35 ^b
7	CHCl ₃	K ₂ CO ₃	61	8	45 ^b

^a выделенный выход; ^b 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.

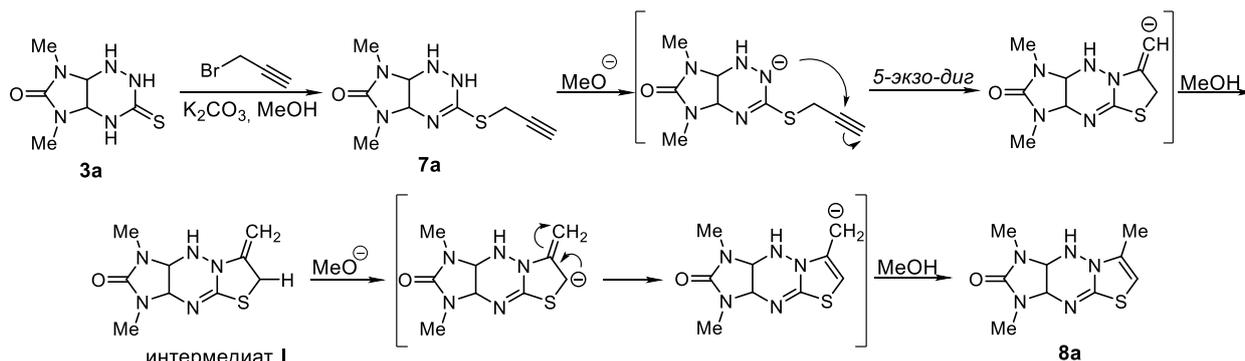
Аналогичные имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]-триазины **8b-f** получены по оптимизированной методике с умеренными и хорошими выходами 48–71% (схема 9). Разработанный одnoreакторный метод также применим к замещенным пропаргилбромидам. Так, при взаимодействии имидазотриазина **3a** с 3-бром-1-фенилпропином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

Схема 9



Проведенный контрольный эксперимент с использованием *MeOH-d₄* 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 α -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

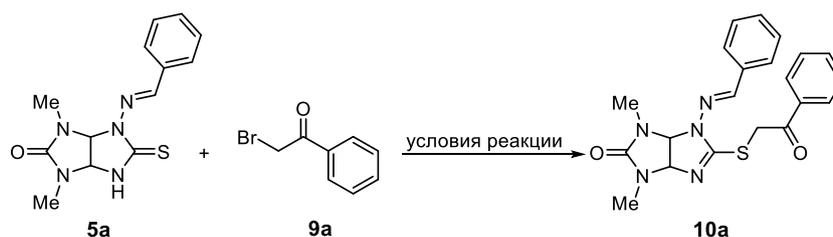


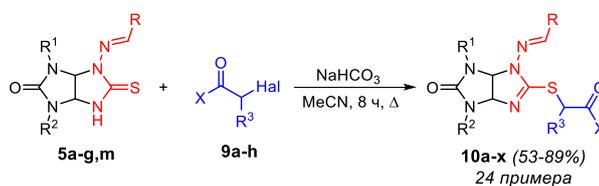
Таблица 4. Оптимизация условий реакции тиогликольурила **5a** с феноцилбромидом **9a**

№	Растворитель	Основание (экв.)	Выход 10a ^a , %
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 ^b
6	$CHCl_3$	-	15 ^b

^a выделенный выход; ^b продукт **10a**·HBr

В оптимизированных условиях были получены S-алкилированные производные **10b-u** по реакции тиогликольурилов **5a-g,m** с различными α -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-OMeC₆H₄ (b), 4-NO₂C₆H₄ (c), 4-BrC₆H₄ (d), 4-MeC₆H₄ (e), Me (f), NH₂ (g), OEt (h); R³ = H (a-d, f-h), Me (e); Hal = Br (a-f), Cl (g,h)

10a: R = Ph; R¹, R² = Me (81%)

10b: R = Ph; R¹, R² = Et (77%)

10c: R = Ph; R¹ = Me, R² = Ph (73%)

10d: R = 4-OMeC₆H₄; R¹, R² = Me (64%)

10e: R = 4-OMeC₆H₄; R¹, R² = Et (76%)

10f: R = 4-FC₆H₄; R¹, R² = Me (72%)

10g: R = 4-FC₆H₄; R¹, R² = Et (72%)

10t: R = HC=CH-Ph; R¹, R² = Me (53%)

10l: R = Ph; R¹, R² = Me (53%)

10m: R = Ph; R¹, R² = Et (59%)

10n: R = Ph; R¹ = Me, R² = Ph (60%)

10o: R = 4-OMeC₆H₄; R¹, R² = Me (60%)

10p: R = 4-OMeC₆H₄; R¹, R² = Et (61%)

10q: R = 4-FC₆H₄; R¹, R² = Me (56%)

10r: R = 4-FC₆H₄; R¹, R² = Et (56%)

10v: R = Ph; R¹, R² = Me (72%)

10w: R = Ph; R¹, R² = Me (84%)

10h: R = Ph; R¹, R² = Me (83%)

10i: R = Ph; R¹, R² = Et (63%)

10j: R = 4-OMeC₆H₄; R¹, R² = Me (67%)

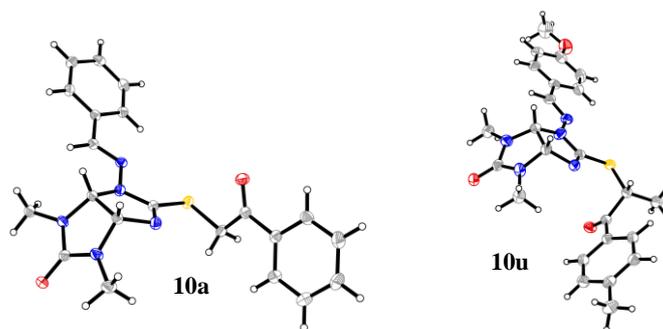
10k: R = 4-OMeC₆H₄; R¹, R² = Et (81%)

10s: R = Ph; R¹, R² = Me (55%)

10u: R = 4-OMeC₆H₄; R¹, R² = Me (66%)

10x: R = Ph; R¹, R² = 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 ^1H ЯМР-мониторинга реакционных масс. В процессе оптимизации варьировались главным образом такие параметры, как время реакции и используемые основания. Использование оснований K_2CO_3 и Et_3N 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

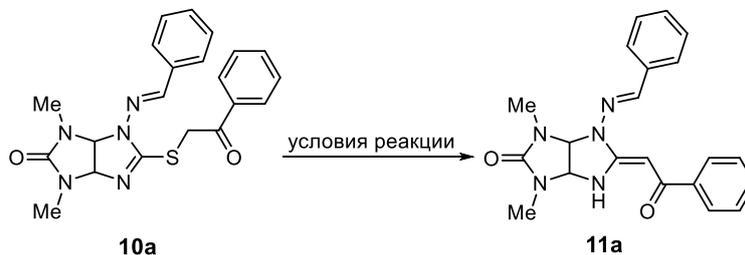


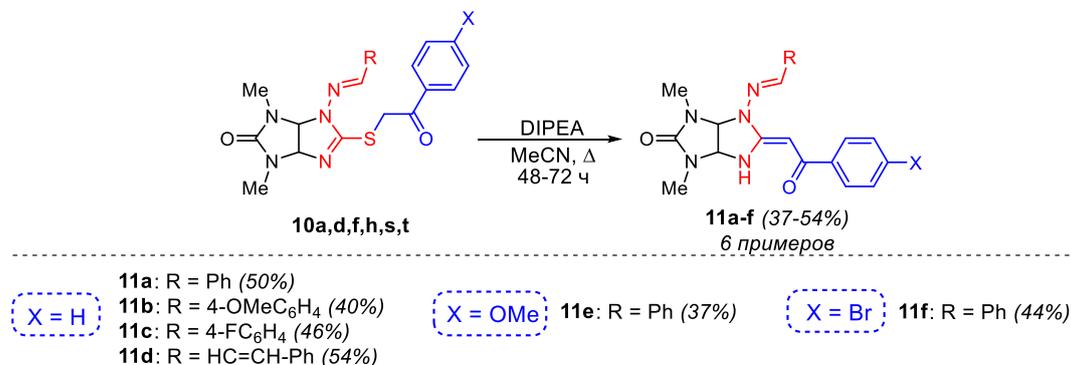
Таблица 5. Оптимизация условий получения **11a**

№	Растворитель	Основание (экв.)	Время реакции, ч	Соотношение 10a:11a ^b
1	MeCN	K_2CO_3 (2)	12	1:0.4
			24	1:0.5
2	MeCN	Et_3N (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
			48	0:1
7	MeCN	Et_3N (2) ^a	24	1:0.12

^a добавление тиофила Ph_3P ; ^b используется соотношение интегральных интенсивностей в ^1H 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.

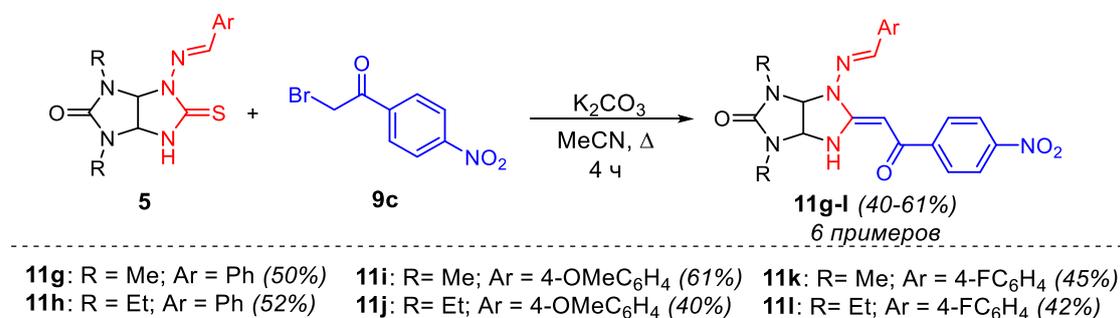
Схема 14



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 NO₂-группу, удалось подобрать условия их одnoreакторного получения, используя в качестве основания K₂CO₃. В этих условиях было получено 6 производных с различными заместителями в арилметилиденаминовом 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 тиогликольбурилы **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 NaHCO₃ в качестве основания является и наиболее оптимальным для образования **13a** с выходом 65%.

Схема 16

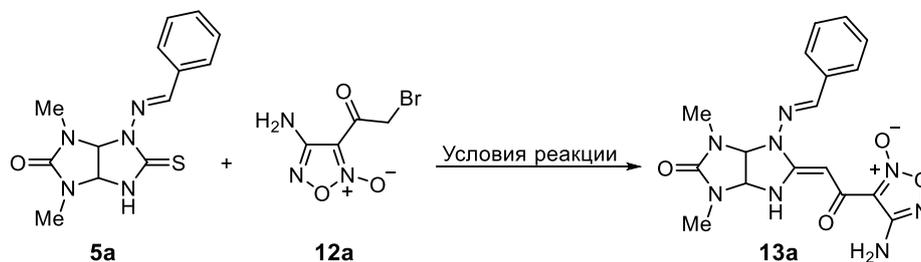


Таблица 6. Оптимизация условий реакции тиогликольурилы **5a** с 4-аминофуросаном **12a**

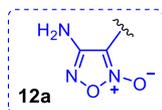
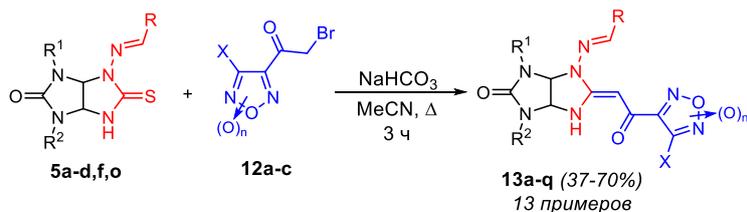
№	Растворитель	Основание (экв.)	Время реакции, ч	Выход 13a ^a , %
1	MeOH	-	4	-
2	MeOH	K ₂ CO ₃ (1)	4	-
3	DMF	K ₂ CO ₃ (1)	10	20 ^b
4	MeCN	NEt ₃ (2)	8	следы ^{b,c}
5	MeCN	K ₂ CO ₃ (1)	6	25 ^b
6	MeCN	K ₂ CO ₃ (2)	6	40
7	MeCN	NaHCO ₃ (3)	4	65
8	MeCN	NaHCO ₃ (3) ^d	7	45 ^b

^a выделенный выход; ^b неполная конверсия **5a**; ^c замена C=S на C=O; ^d добавление Ph₃P (3 экв.)

Так, варьирование условий проведения данной реакции (табл. 6) показало, что при использовании MeOH без основания продукт не образуется, а при добавлении K₂CO₃ происходит количественное образование соответствующего гликольурилы (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 K₂CO₃ в MeCN, однако замена основания на NEt₃ 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: R¹, R² = Me; R = Ph (65%)

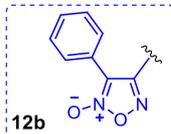
13b: R¹, R² = Et; R = Ph (42%)

13c: R¹ = Me, R² = Ph; R = Ph (55%)

13d: R¹, R² = Me; R = 4-OMeC₆H₄ (42%)

13e: R¹, R² = Me; R = 4-FC₆H₄ (40%)

13f: R¹, R² = Me; R = HC=CH-2-OMeC₆H₄ (58%)



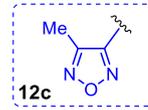
13g: R¹, R² = Me; R = Ph (70%)

13h: R¹, R² = Et; R = Ph (45%)

13i: R¹, R² = Me; R = 4-OMeC₆H₄ (53%)

13j: R¹, R² = Me; R = 4-FC₆H₄ (50%)

13k: R¹, R² = Me; R = HC=CH-2-OMeC₆H₄ (44%)



13l: R¹, R² = Me; R = Ph (58%)

13m: R¹, R² = Et; R = Ph (43%)

13n: R¹ = Me, R² = Ph; R = Ph (37%)

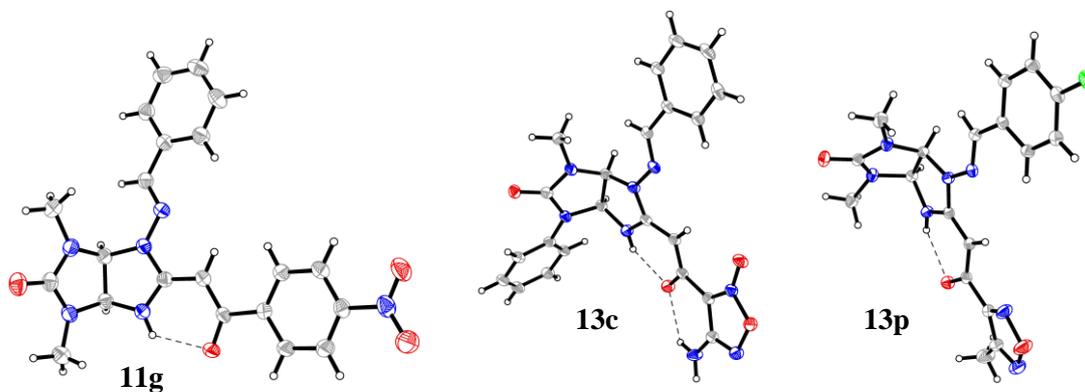
13o: R¹, R² = Me; R = 4-OMeC₆H₄ (56%)

13p: R¹, R² = Me; R = 4-FC₆H₄ (50%)

13q: R¹, R² = Me; R = HC=CH-2-OMeC₆H₄ (52%)

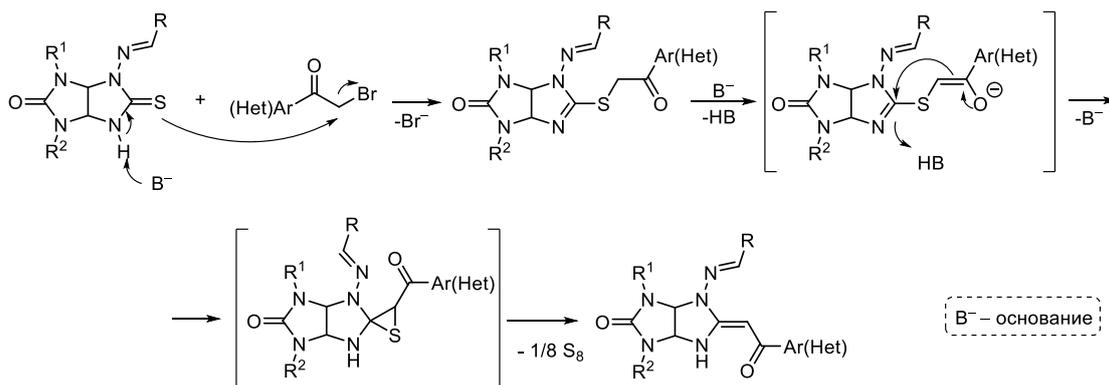
Структура полученных функционализированных имидазо[4,5-*d*]имидазолов **11** и **13** подтверждена данными ИК-, ¹H-, ¹³C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Также структура соединений **11g**, **13c** и **13p** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис. 2). Экзоциклическая 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 α -бромкетонами в синтезе новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазолов

При исследовании взаимодействия N-аминотиогликольурилов **5** с α -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 эквимольного 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

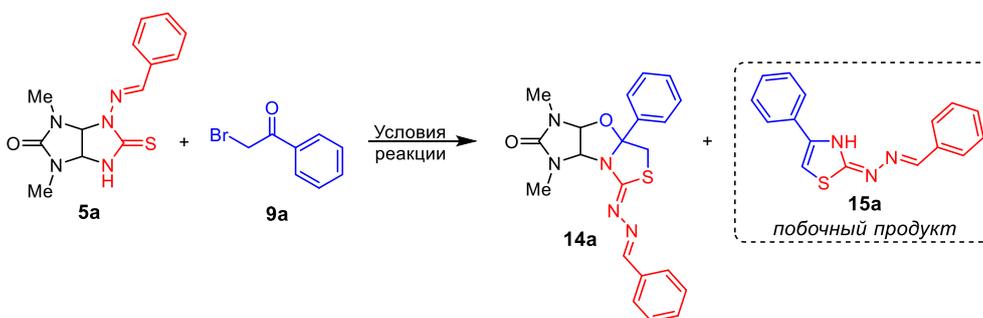


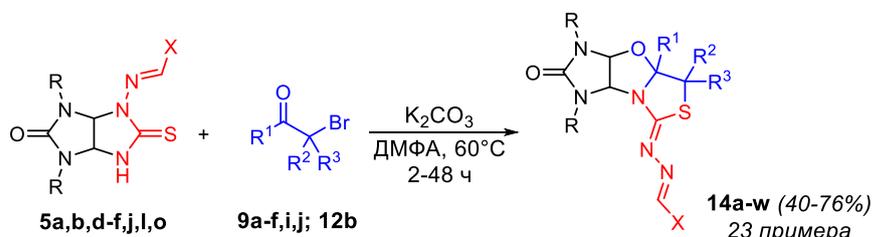
Таблица 7. Оптимизация условий получения имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазола **14a**

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

^a выделенный выход; ^b образование производного **10a**

Оптимизированные условия удалось успешно распространить на другие исходные тиогликольурилы **5a,b,d-f,j,l,o** в их реакциях с α -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: R¹ = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 4-NO₂C₆H₄ (**c**), 4-BrC₆H₄ (**d**), 4-MeC₆H₄ (**e, i**), Me (**f**), 2,4-диметилтиазол-5-ил (**j**),
R² = H (**a-f,j**), Me (**i**); R³ = H (**a-d, f,j**), Me (**e, i**)
12b: R¹ = 3-фенилфуросанил; R², R³ = H

R¹ - ароматические заместители

- 14a:** R = Me; R², R³ = H, X = Ph (70%)
14b: R = Et; R², R³ = H, X = Ph (65%)
14c: R = Me; R², R³ = H, X = 4-OMeC₆H₄ (73%)
14d: R = Me; R², R³ = H, X = 4-FC₆H₄ (76%)
14e: R = Me; R², R³ = H, X = тиофен-2-ил (54%)
E/Z = 2:1
14f: R = Me; R², R³ = H, X = фуран-2-ил (45%)
E/Z = 3:1
14g: R = Me; R², R³ = H, X = HC=CH-2-OMeC₆H₄ (42%)

- 14k:** R = Me; R², R³ = H, X = Ph (50%)
14l: R = Me; R², R³ = H, X = 4-OMeC₆H₄ (56%)
14m: R = Me; R², R³ = H, X = 4-FC₆H₄ (68%)
14n: R = Me; R², R³ = H, X = Ph (52%)
14o: R = Et; R², R³ = H, X = Ph (68%)
14p: R = Me; R², R³ = H, X = 4-OMeC₆H₄ (67%)
14q: R = Et; R², R³ = H, X = 4-OMeC₆H₄ (65%)

Замещенная метиленовая группа

- 14t:** R = Me; R² = H, R³ = Me, X = Ph (45%) *dr* = 2:1
14u: R = Me; R², R³ = Me, X = Ph (40%)

R¹ - алифатическое заместители

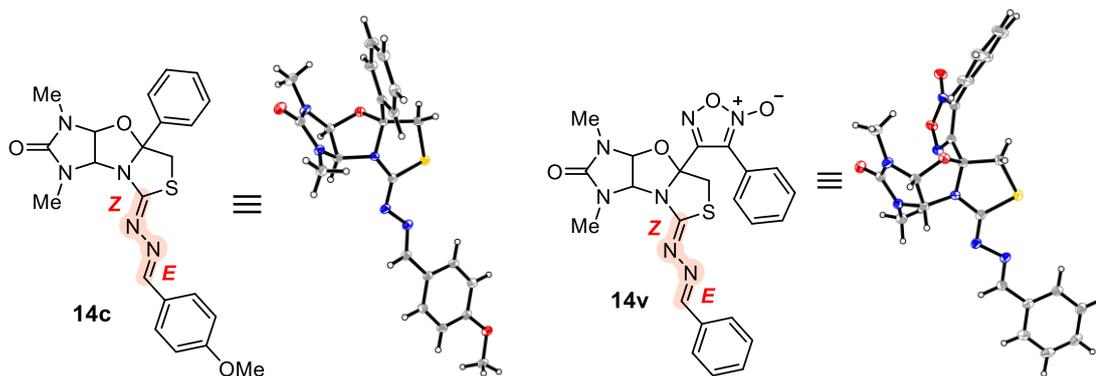
- 14r:** R = Me; R², R³ = H, X = Ph (51%)

R¹ - гетероароматические заместители

- 14s:** R = Me; R², R³ = H, X = Ph (52%)
14v: R = Me; R², R³ = H, X = Ph (50%)
14w: R = Me; R², R³ = H, X = 4-OMeC₆H₄ (47%)

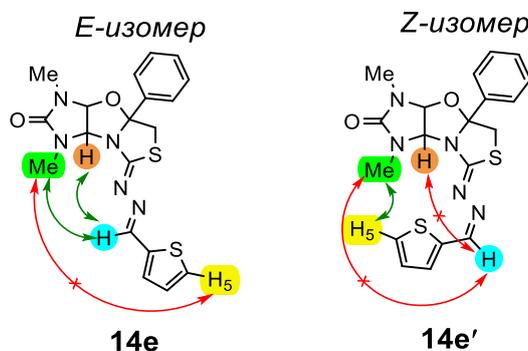
Строение полученных имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазолов **14** было подтверждено данными ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. Все полученные имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазолы **14** образуются в виде одного *Z,E* изомера, что однозначно подтверждается 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**



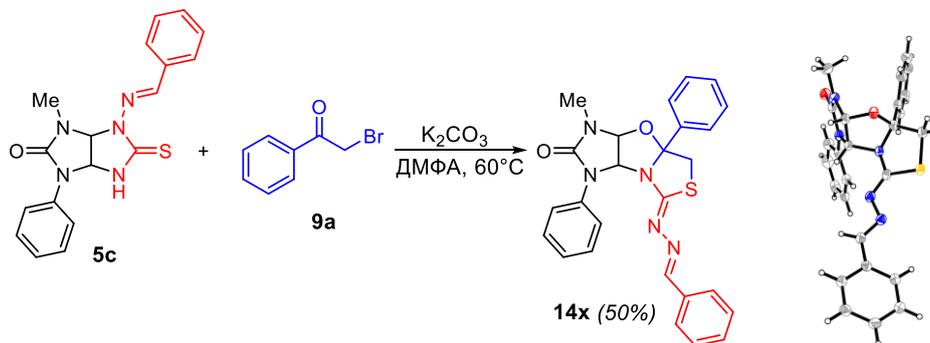
Для однозначного установления строения получаемых изомеров смесь **14e/14e'** была разделена колоночной хроматографией, и каждое из выделенных соединений было охарактеризовано с помощью двумерной ^1H - ^1H NOESY спектроскопии (рис. 4).

Рисунок 4. Корреляции в ^1H - ^1H 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).

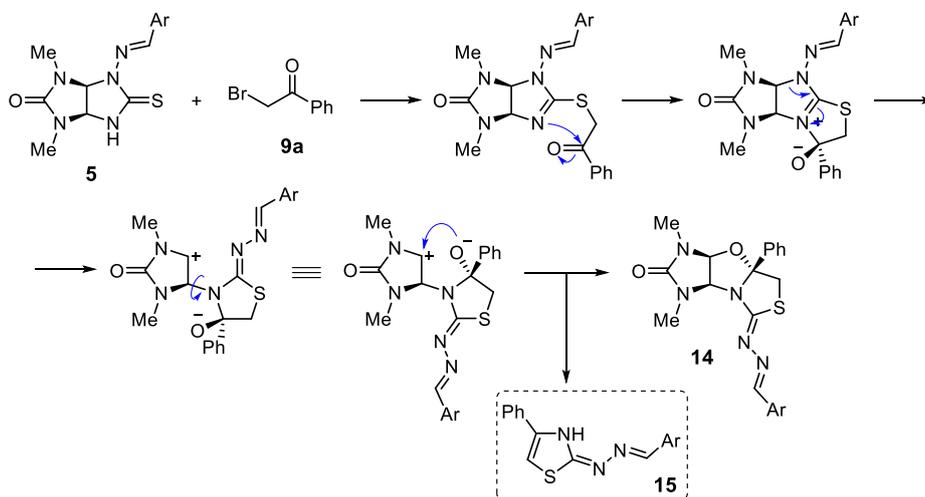
Схема 21



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 ^1H 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**.

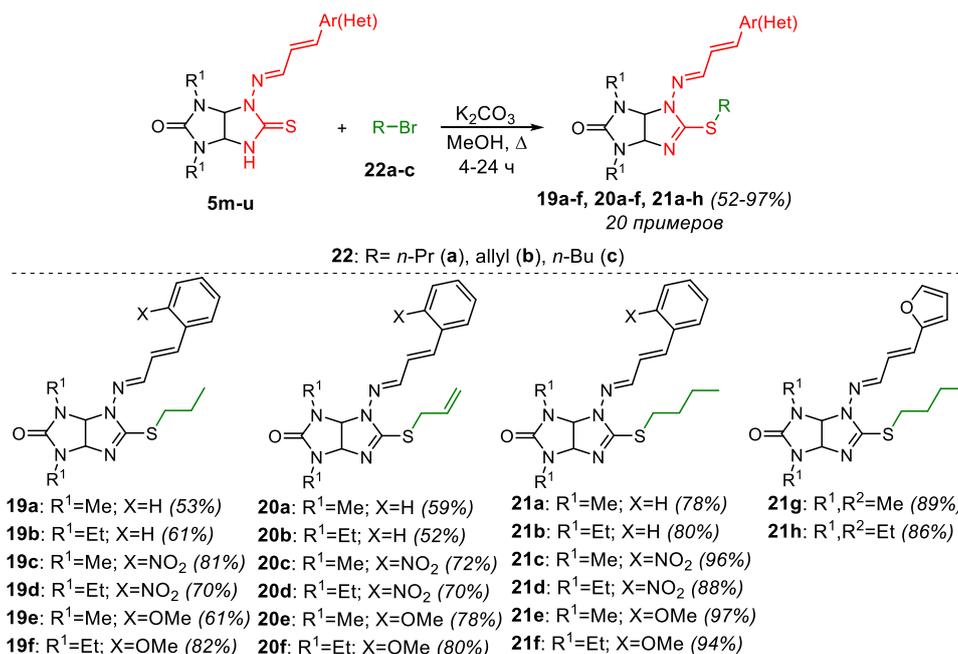
Схема 22



7 Синтез S-алкилзамещенных производных N-аминотиоглицольурилов 19-21

Для исследования биологической активности были получены S-алкилтиоглицольурилы **19-21** по реакции алкилирования соответствующих производных N-аминотиоглицольурилов **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 эквимолярного количества основания K₂CO₃.

Схема 23



Строение соединений **19-21** подтверждено спектральными данными ИК, ¹H ЯМР, ¹³C 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 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**

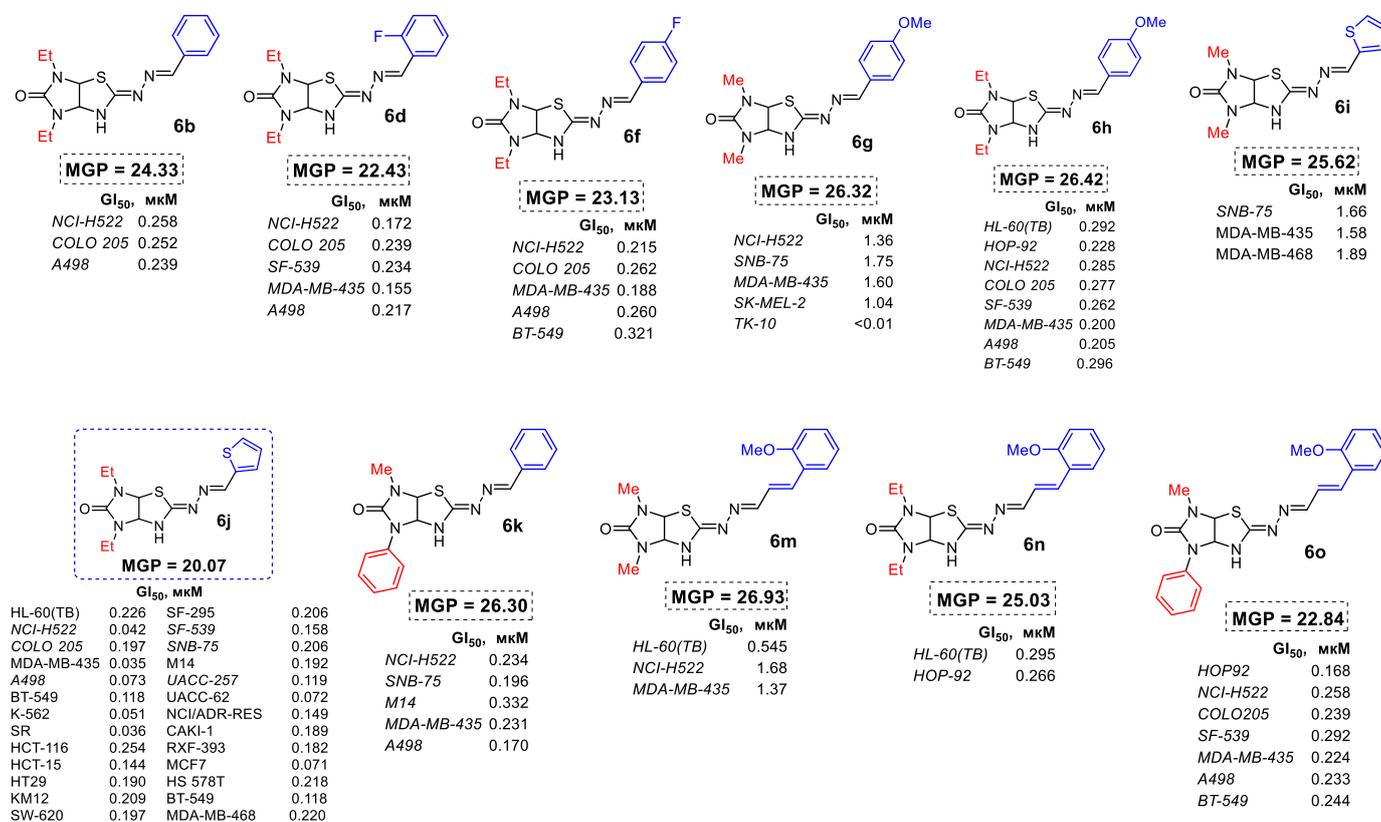
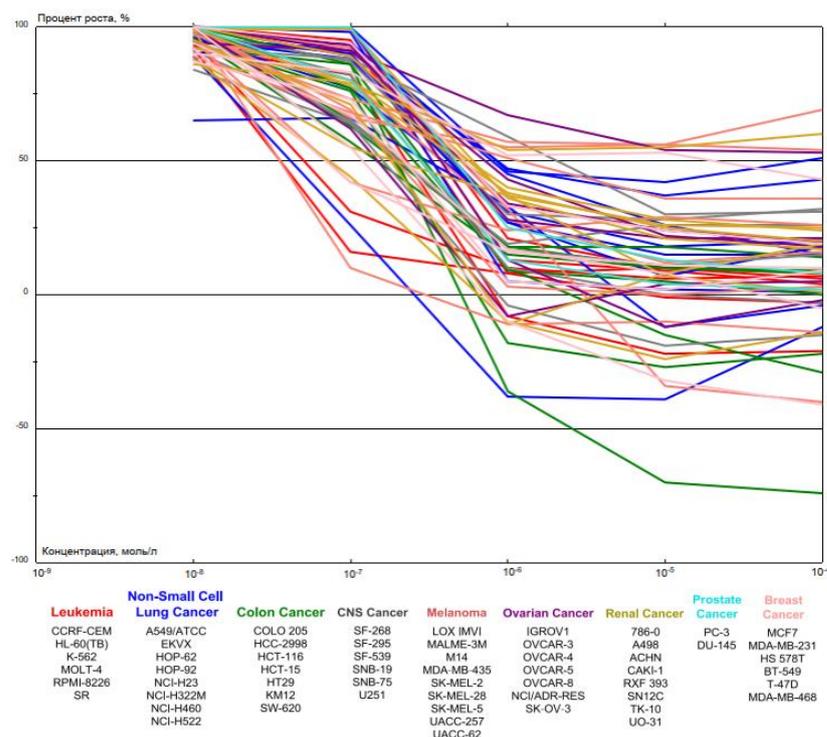


Рисунок 6. Цитостатическая активность соединения бj



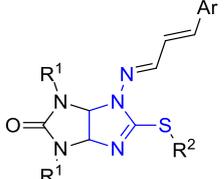
Как видно из рисунка 5, среди протестированных соединений наилучшие показатели цитотоксичности на широком ряде клеточных линий имеет соединение бj. На рисунке 6 представлен график зависимости роста клеточных линий от концентрации бj. Анализ графических данных (рис. 6) показывает, что рост антипролиферативной 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).

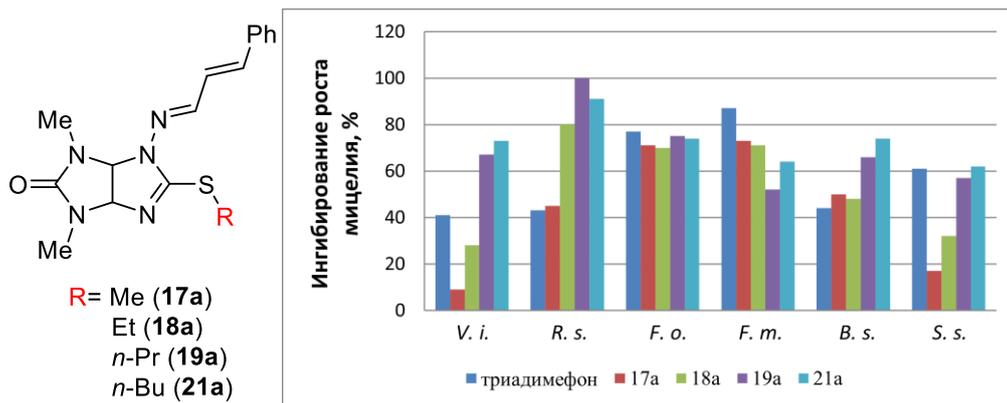
Таблица 8. Фунгицидная активность (*in vitro*) соединений **19a-e**, **20c-f** и **21a-f** против *Venturia inaequalis* (*V. i.*), *Rhizoctonia solani* (*R. s.*), *Fusarium oxysporum* (*F. o.*), *Fusarium moniliforme* (*F. m.*), *Bipolaris sorokiniana* (*B. s.*), *Sclerotinia sclerotiorum* (*S. s.*).

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

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.

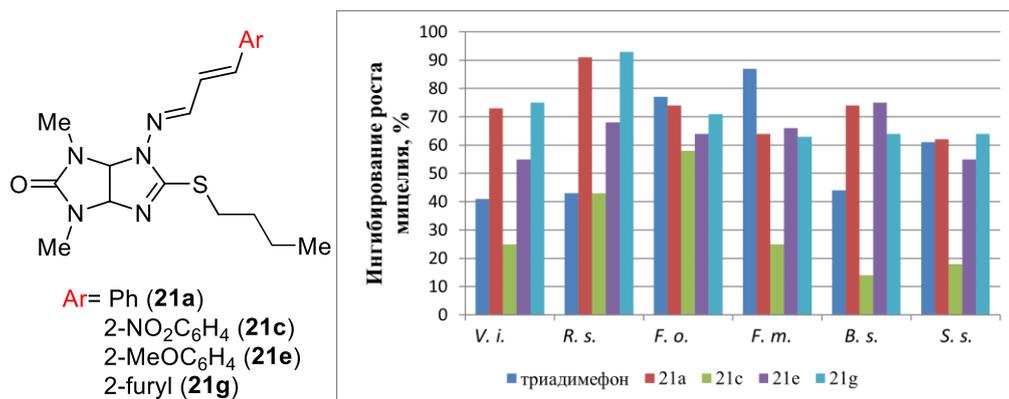
Среди S-алкилпроизводных, с учетом известных производных **17a** и **18a**, в целом активность возрастала с увеличением длины алкильной цепи (рис. 7, табл. 8), что вполне вероятно связано с увеличением липофильности соединений при удлинении алкильной цепи. Активность S-аллильных производных **20c-e** 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 *NO₂*-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

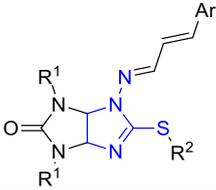


Таким образом, мы обнаружили некоторые корреляции структура-активность:

- 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-MeOC₆H₄*-замещенные \gg *2-NO₂C₆H₄*-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, CC₅₀) и эритроцитов человека (RBC, HC₁₀) выражали в мкг/мл.

№				<i>C. albicans</i> ингибирование роста мицелия, % (C = 32 мкг/мл)	МИК <i>C.a.</i>	HC ₁₀	CC ₅₀	
	R ¹	R ²	Ar					
1	17a	Me	Me	Ph	11.46	-	-	-
2	17b	Et	Me	Ph	7.44	-	-	-
3	17e	Me	Me	2-MeOC ₆ H ₄	2.69	-	-	-
4	18d	Et	Et	2-NO ₂ C ₆ H ₄	0.78	-	-	-
5	18e	Me	Et	2-MeOC ₆ H ₄	98.45	>32	>32	13.52
6	18g	Me	Et	2-фурил	98.78	8	>32	>32
7	19a	Me	Pr	Ph	11.42	-	-	-
8	19d	Me	Pr	2-NO ₂ C ₆ H ₄	21.77	-	-	-
9	21b	Et	Bu	Ph	5.64	-	-	-
10	Флюконазол				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 10⁻⁵ 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 10⁻⁵ 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-гидразаноимидазо[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., Гагиева 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., Гагиева Г. А. // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021», Сочи – 2021. – С. 180.
9. Гагиева Г. А. Имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазины в синтезе новых гетероциклических соединений / Гагиева 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 гидразиоимидазотиазолонов с антипролиферативной активностью / Виноградова Е. Е., Гагиева 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., Гагиева Г. А. // Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022», Москва – 2022. – С. 458.
12. **Виноградова Е. Е.** Синтез и биологическая активность гидразиоимидазо[4,5-*d*]тиазолонов на основе производных тиогликольурилов / Виноградова Е. Е., Гагиева 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., Гагиева 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., Гагиева 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.