

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

На правах рукописи



**Виноградов
Дмитрий Борисович**

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

(1.4.3 — Органическая химия)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н., в.н.с. Г.А. Газиева

Москва — 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
1 ВВЕДЕНИЕ	6
2 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
2.1 тиа-Реакция Михаэля с этиленовыми акцепторами Михаэля	10
2.2 тиа-Реакция Михаэля с ацетиленовыми акцепторами Михаэля	27
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	53
3.1 Синтез новых имидазотиазолотриазинов по реакциям тетрагидроимидазо- [4,5- <i>e</i>][1,2,4]триазин-3-тионов с диалкилацетилендикарбоксилатами	53
3.2 Изучение реакций новых имидазотиазолотриазинов с электроноакцепторными пиридиниевыми илидами	59
3.3 Трансформация имидазотиазолотриазинов под действием избытка основания	64
3.4 Получение новых представителей имидазотиазинотриазиновой гетероциклической системы реакцией тетрагидроимидазо[4,5- <i>e</i>][1,2,4]триазин-3-тионов с этилфенилпропиолатом	69
3.5 Получение новых имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>]триазинов по реакциям тетрагидроимидазо[4,5- <i>e</i>][1,2,4]триазин-3-тионов с фенацилбромидами.....	75
3.6 Изучение реакционной способности полученных трициклических соединений в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов.....	78
3.6.1 Синтез спиро- и диспироциклических производных имидазотиазолотриазина на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к алкоксикарбонилметиленпроизводным имидазотиазолотриазина	79
3.6.2 Синтез диспиропирролидиноксиндольных производных имидазотиазолотриазинов на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к стерически затрудненным алкоксикарбонилметиленовым производным имидазотиазолотриазинов	84
3.7 Основно-индуцируемые перегруппировки и трансформации спиро- и диспироциклических производных имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>]триазинов.....	88
4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	98
4.1 Синтез 1,3-дизамещенных 4,5-дигидроксиимдазоилидин-2-онов(тионов) 3a-m	99
4.1.1 Синтез несимметрично замещенных 4,5-дигидроксиимдазоилидин-2-тионов 3i,j	99
4.2 Синтез 5,7-дизамещённых пергидроимидазо[4,5- <i>e</i>][1,2,4]- триазин-6-онов (тионов) 4a-m	99

4.2.1 Синтез 5,7-дизамещённых пергидроимидазо[4,5- <i>e</i>][1,2,4] триазин-6-тионов 4i-k	99
4.3 Синтез функционализированных имидазотиазолотриазинов по реакциям имидазотриазинтионов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты	100
4.3.1 Синтез алкоксикарбонилметилен-имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>]триазинов 1a-s	100
4.3.2 Синтез алкоксикарбонилметилен-имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[2,3- <i>c</i>]триазинов 5a-i,l-t	107
4.4 Синтез замещенных алкоксикарбонилметиленпроизводных имидазотиазолотриазинов по реакциям соединений 1,5 с пиридиниевыми илидами	114
4.4.1 Синтез электроноакцепторных пиридиниевых солей	114
4.4.2 Синтез замещенных имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>]триазинов 10a-w	115
4.4.3 Синтез лактонов 11a,b	124
4.4.4 Синтез замещенных имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[2,3- <i>c</i>]триазинов 12a-n	125
4.4.5 Распространение метода функционализации на другие субстраты	130
4.5 Основно-индуцируемые трансформации имидазотиазолотриазинов в присутствии избытка основания	132
4.5.1 Синтез (имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[2,3- <i>c</i>][1,2,4]триазин-6-илиден) уксусных кислот 22a,b	132
4.5.2 Синтез калиевых солей (имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазино[2,3- <i>c</i>][1,2,4]триазин-6-илиден) карбоновых кислот 24a-m	133
4.5.3 Синтез (имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазино[2,3- <i>c</i>][1,2,4]триазин-6-илиден) карбоновых кислот 23a-k,m	137
4.5.4 Синтез (имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>][1,2,4]триазин-6-илиден) уксусных кислот 26d,e,g из изомерных эфиров 5d,e,g	142
4.5.5 Синтез продуктов разложения (имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>][1,2,4]триазин-6-илиден) уксусных кислот 27k,l	143
4.6 Синтез имидазотиазинотриазинов по реакциям имидазо[4,5- <i>e</i>][1,2,4]триазин-3-тионов (4a-e,g,l,m) с этилфенилпропиолатом	144
4.6.1 Синтез имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазино[2,3- <i>c</i>]триазинов 28a-h	144
4.6.2. Разложение 28h под действием основания	147
4.6.3 Синтез имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазино[3,2- <i>b</i>]триазина 30a	148
4.6.4. Разложение имидазотиазинотриазинов 28a-c под действием AcOH	148
4.6.5. Синтез аддукта Михаэля 32a	149

4.7 Синтез имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>]триазинов по реакциям имидазотриазинтионов 4a-h,l,m с фенацилбромидами 33a-c	150
4.7.1 Синтез гидробромидов имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>]триазинов 34a-r	150
4.7.2 Синтез имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>]триазинов 35a,b в виде свободных оснований	157
4.8 Синтез спиро- и диспироциклических производных имидазотиазолотриазинов по реакциям их илиденпроизводных с азометинидами, генерируемыми <i>in situ</i>	158
4.8.1 Синтез <i>N</i> -бензилзамещенных спиропирролидиноксиндольных производных имидазотиазолотриазинов линейного и ангулярного строения 40a-d, 41a-d	158
4.8.2 Синтез <i>n</i> -нитрофенилзамещенных спиро(имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>]триазин-6,3'-пирролидинов) 43a,b, 44a	163
4.8.3 Синтез диспиро(пирролидинаценафтилен)производных имидазотиазолотриазинов линейного и ангулярного строения 46a,b, 47	165
4.8.4 Синтез 3а,9а-дифенилзамещенных спиропирролидиноксиндольных производных имидазотиазолотриазинов линейного и ангулярного строения 48a-k, 49a-f	167
4.9 Основно-индуцируемые перегруппировки и трансформации спиро- и диспироциклических производных имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>]триазинов	176
4.9.1 Основно-индуцируемые перегруппировки спиропирролидинового производного имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>]триазина 43a	176
4.9.2 Основно-индуцируемые перегруппировки диспиропирролидиновых производных имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>]триазинов 40a,c и 46a	178
4.9.2.1 Синтез линейных <i>анти-экзо</i> эпимеров 52a,b	178
4.9.2.2 Синтез ангулярных <i>анти-эндо</i> продуктов 54a,b и 55	180
4.9.3 Основно-индуцируемые трансформации 3а,9а-дифенилзамещенных спиропирролидиноксиндольных производных имидазо[4,5- <i>e</i>]тиазоло[3,2- <i>b</i>]триазинов 48a-j	182
5 ВЫВОДЫ	193
6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	195

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

KCCB – константа спин-спинового взаимодействия

DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

ТЗР – триоксотрифосфоринан-2,4,6-триоксид

NHC – *N*-гетероциклические карбены

PCR – протеин-связывающие агенты

РСА – рентгеноструктурный анализ

ДМСО – диметилсульфоксид

ТГФ – тетрагидрофуран

MW – микроволновое облучение

1 ВВЕДЕНИЕ

Азот- и серосодержащие гетероциклические соединения, обладая обширным спектром практически полезных физико-химических свойств и проявляемой биологической активности, находят применение в различных отраслях промышленности, в сельском хозяйстве и в медицине в качестве широко известных лекарственных средств. Тиазольный и 1,3-тиазиновый фрагменты являются ключевыми в структуре β -лактамных антибиотиков – пенициллинов и цефалоспоринов. Тиазольный фрагмент также входит в состав соединений с широким спектром фармакологической активности, многие из которых в настоящее время находятся на различных этапах доклинических испытаний или уже включены в медицинскую практику в качестве антимикробных (сульфатиазол) [1], противопаразитных (тиабендазол) [2], нейротропных (эпалрестат) [3] и противовоспалительных (дарбуфелон) [4] препаратов. В то же время 1,3-тиазиновый фрагмент входит в структуру некоторых природных фитоалексинов [5], противовирусных (PD404182) [6,7], противораковых [8] и фунгицидных [9] агентов. В лаборатории азотсодержащих соединений №19 ИОХ РАН, где выполнялась настоящая работа, ранее было установлено, что арилметилен- и оксиндолилиденпроизводные имидазотиазолотриазина являются активными антипролиферативными агентами и перспективными исходными соединениями для конструирования сложных диспироциклических соединений [10–14]. Поэтому поиск эффективных методов синтеза и изучение химических свойств функционализированных гетероаннелированных производных тиазола и тиазина сохраняют высокую актуальность и представляют практический интерес.

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

В соответствии с целью работы были сформулированы следующие задачи:

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

Научная новизна.

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

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

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

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

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

Практическая значимость работы.

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

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

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

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

Положения, выносимые на защиту:

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

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

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

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

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

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

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

Апробация работы.

По результатам работы опубликовано 6 статей в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК («Beilstein Journal of Organic Chemistry», «Organic Chemistry Frontiers», «Chemistry of Heterocyclic Compounds», «Journal of Heterocyclic Chemistry», «International Journal of Molecular Sciences»). Результаты работы представлены и обсуждены на 10 конференциях: Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2021, 2022), Марковниковские Чтения "Органическая химия: от Марковникова до наших дней" WSOC (2021, 2022), Всероссийский конгресс «KOST-2021» по химии гетероциклических соединений (Сочи, 12–16 октября 2021), IX Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 11–12 ноября 2021), XXV Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (Нижний Новгород, 19–21 апреля 2022), The Sixth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (Москва, 26–30 сентября 2022), Лучшие катализаторы для органического синтеза (Москва, 12–14 апреля 2023), Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (Санкт-Петербург, 3–6 июля 2023).

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

Объем и структура работы

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

2 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В соответствии с поставленными в работе задачами литературный обзор посвящен реакции Михаэля в синтезе пяти- и шестичленных серосодержащих гетероциклов, в том числе и их конденсированных производных.

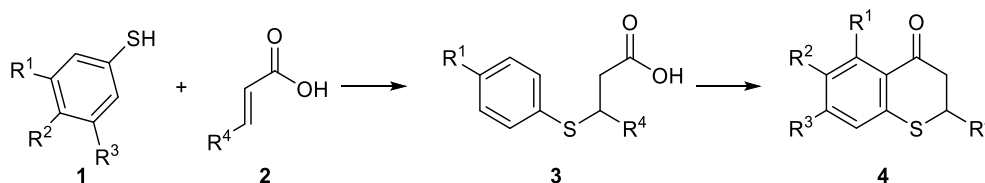
Реакция Михаэля, являясь в общем случае присоединением разнообразных нуклеофилов по β -положению α,β -непредельных карбонильных соединений, позволяет получать алкилированные производные нуклеофилов, но что не менее важно, также позволяет получать циклические производные, в том числе и гетероциклические, путем внутримолекулярной конденсации образующихся аддуктов Михаэля. Таким образом, присоединение по Михаэлю может служить эффективным инструментом для синтеза пяти- и шестичленных, в том числе и серосодержащих, гетероциклов.

2.1 тиа-Реакция Михаэля с этиленовыми акцепторами Михаэля

Соединения, содержащие тиопиранильный цикл, например их конденсированные производные – бензотиопираны или тиохромены, являются биоизостерами известных своей биологической активностью хроменов.

Одним из путей синтеза тиохроменов может служить реакция Михаэля между тиофенолами **1** и замещенными производными акриловой [15–17] или коричной [15] кислот **2** с образованием аддукта Михаэля **3** с последующей катализируемой кислотами внутримолекулярной реакцией Фриделя-Крафтса с образованием циклического продукта **4** (схема 1). Стоит также отметить, что данная реакция может протекать как в две стадии, с выделением аддукта Михаэля [15], так и при микроволновом облучении [16,17] в одnoreакторном варианте.

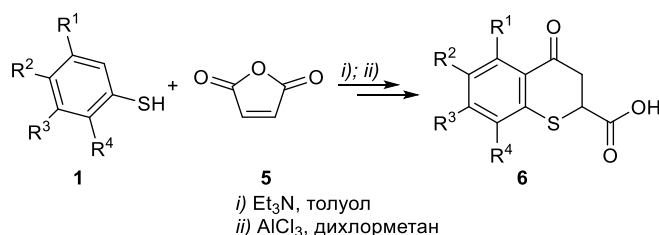
Схема 1



В случае необходимости введения по второму положению тиопиранильного цикла карбоксильной группы в качестве акцептора Михаэля широко используется малеиновый ангидрид **5** [18–20]. Ценность образующихся карбоксильных производных тиохроменов **6** состоит в возможности функционализации карбоксильной группы фармакофорными [18] или другими группами [19]. Классическим условиями для подобной реакции является проведение реакции в присутствии триэтиламина в толуоле, а внутримолекулярной циклизации – в дихлорметане в присутствии $AlCl_3$ (схема 2). Стоит также отметить, что

данная реакция может протекать как при нагревании в толуоле [19,20], так и при пониженной температуре без растворителя [20].

Схема 2



Описанные примеры получения производных тиопиранов так или иначе предполагают использование каталитических условий на стадии внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса.

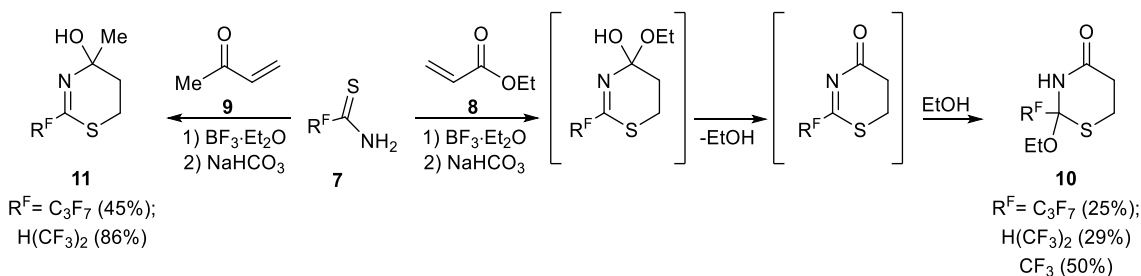
Более мягкие условия характерны для синтеза полигетероциклических соединений, например 1,3-тиазинов, значение которых трудно переоценить, поскольку 1,3-тиазиновый фрагмент содержится во множестве биологически активных соединений [5,8,9,21–23].

Мягкость условий при синтезе 1,3-тиазинов обусловлена наличием нуклеофильного атома азота в молекуле субстрата, который в общем случае атакует карбонильный атом углерода в образующемся аддукте Михаэля с образованием 1,3-тиазинового цикла. В литературе описаны примеры обратной последовательности сборки 1,3-тиазинового цикла, в которых акцептор сначала реагирует по атому азота с последующим присоединением по Михаэлю и образованием 1,3-тиазинового цикла.

Таким образом, в качестве доноров Михаэля для синтеза 1,3-тиазинов могут выступать соединения, содержащие тиоамидный фрагмент, а также соединения, содержащие β-тиолзамещённые карбоновые кислоты и их амиды.

В литературе описан пример использования фторсодержащих доноров Михаэля **7** для получения производных 1,3-тиазинов **10,11** [24]. Данный метод предполагает использование в качестве катализатора эфирата трехфтористого бора (схема 3).

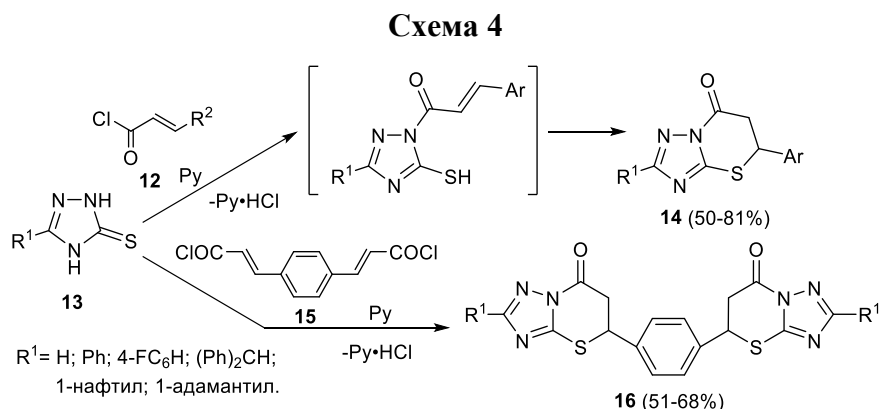
Схема 3



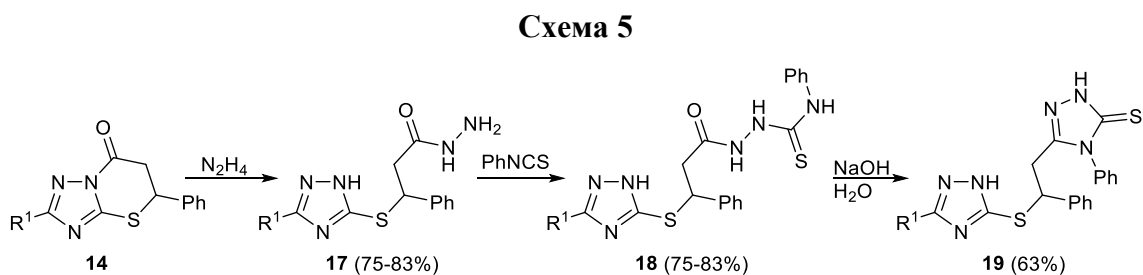
Примечательно, что в отличие от реакций с метилвинилкетонем **9**, реакции с этилакрилатом **8** протекает значительно медленнее, а при последующей обработке

реакционной смеси насыщенным водным раствором карбоната натрия образуется 1,3-тиазин-4-он **10**, являющийся продуктом восстановления связи C=N.

Авторами [25] было продемонстрировано использование 3-замещенных хлорангидридов пропенных карбоновых кислот **12** позволяет изменить общую последовательность при построении 1,3-тиазинового цикла. Так, на первой стадии происходит *N*-ацилирование исходного 1,2,4-триазол-3-она **13** с последующим присоединением Михаэля и образованием целевых 1,3-тиазинов **14**. Авторами установлено, что реакция не протекает в ацетоне или бензоле. Учитывая выделяющийся в ходе реакции хлороводород, это не является неожиданным, поскольку он, связываясь с нуклеофильным центром, дезактивирует его для дальнейшей реакции. Поэтому для связывания хлороводорода реакции проводили в пиридине. Что касается вопроса региоселективности, то *N*-ацилирование ожидается протекать по более нуклеофильному атому азота N-2. Авторами показана возможность использования симметричного акцептора Михаэля **15**, несущего две активированные карбонильные группы, что позволяет получить продукты **16** (схема 4).

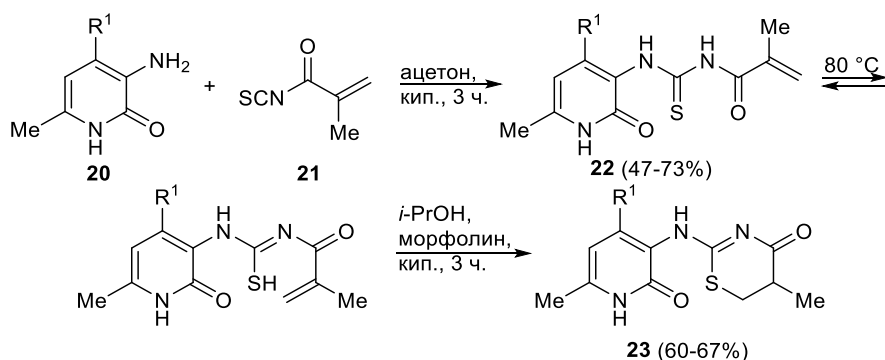


Авторы также показали потенциал полученных соединений **14** для синтеза соединений **19** путем ряда последовательных реакций. Сначала в результате реакции триазолотиазинов **14** с гидразином происходит раскрытие тиазинового цикла с образованием гидразида **17**. Затем синтезированный гидразид **17** вводят в реакцию с фенилизотиоцианатом с образованием замещенного тиосемикарбазида **18**, который под действием гидроксида натрия подвергается внутримолекулярной циклизации до 1,2,4-триазол-2-она **19** (схема 5).



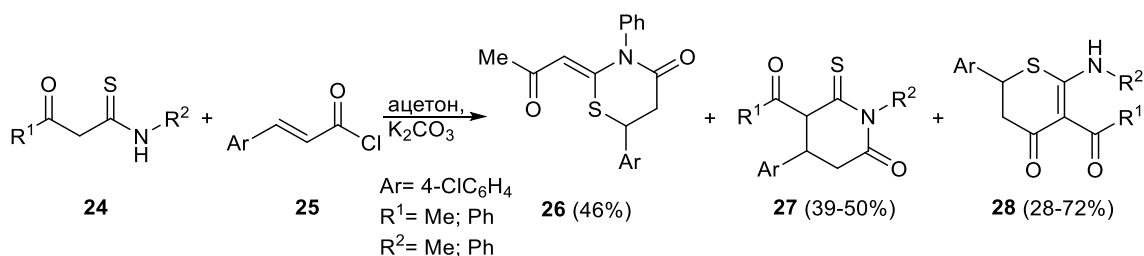
Основной катализ для тиа-михаэлевской циклизации метакрилоилтиомочевин также использован в работе [26]. Метакрилоилзамещённые тиомочевины **22** получали реакцией первичных аминов **20** с метакрилоилзамещёнными изотиоцианатами **21**. Полученные тиомочевины **22** кипятили в изопропиловом спирте в присутствии морфолина, в результате чего тиольные формы тиомочевин вступали во внутримолекулярную реакцию Михаэля с образованием целевых 1,3-тиазин-4-онов **23** (схема 6).

Схема 6



Проблема региоселективности при сборке 1,3-тиазинового цикла в обратном порядке наглядно была продемонстрирована в работе авторов [27], которые в реакции тиоамидов **24** с 3-арилпропеноилхлоридами **25** в присутствии поташа кроме ожидаемых 1,3-тиазинов **26** также получали в качестве побочных продуктов производные пиперидина **27** и тиопирана **28**. Более того, 1,3-тиазиновый продукт **26** был получен только для одной комбинации заместителей. Несмотря на очевидно нерешенные вопросы региоселективности реакции, авторы не приводят этому факту каких-либо объяснений (схема 7).

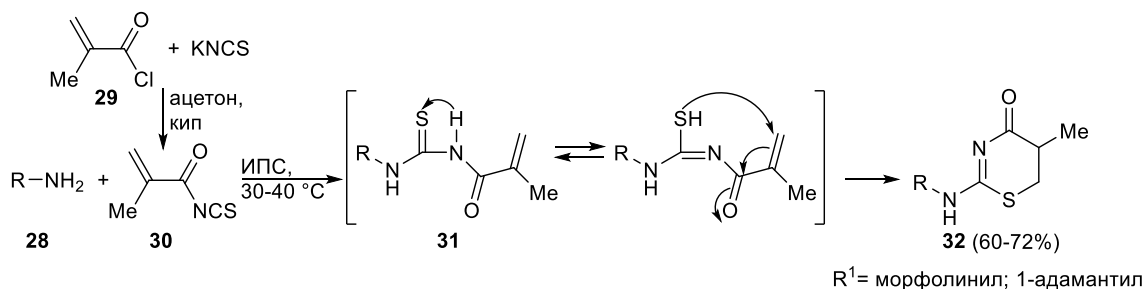
Схема 7



Также обратный порядок сборки 1,3-тиазинового цикла был продемонстрирован авторами [28]. Для синтеза целевых 1,3-тиазинов **32** использовали подход, согласно которому сопряжённое присоединение реализуется как внутримолекулярная реакция образующейся *in situ* *N*-ацилированной тиомочевины **31**. Соединения **32** получали без выделения интермедиатов последовательностью реакций метакрилоилхлорида **29** с изотиоцианатом калия при кипячении в ацетоне с образованием соответствующего метакрилоил изотиоцианата **30**, который затем добавляли к раствору соответствующего

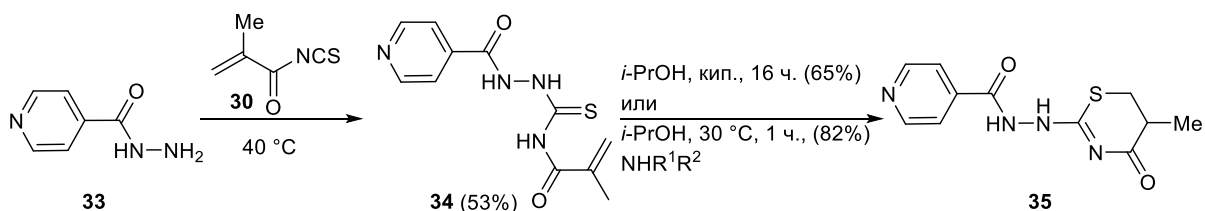
первичного амина **28** в изопропиловом спирте и выдерживался при температуре 30 – 40 °С (схема 8).

Схема 8



Кроме реакции метакрилоил изотиоцианата с аминами также описаны [29,30] его реакции с замещенным гидразином **33** с образованием тиосемикарбазида **34**, замещенного по атомам азота N-1 и N-4, и его последующей внутримолекулярной реакции Михаэля с образованием соответствующего 2-гидразинзамещенного 1,3-тиазин-4-она **35** (схема 9).

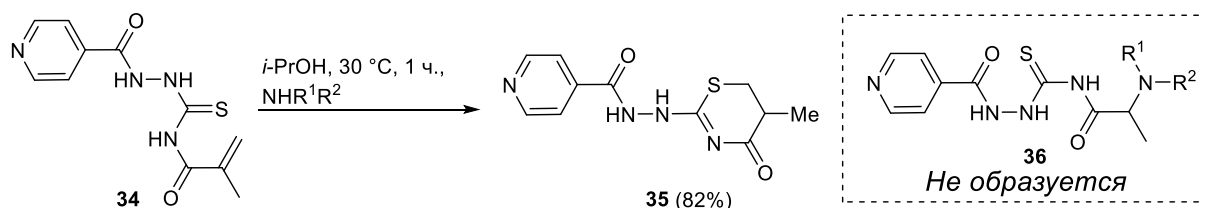
Схема 9



Данный подход отличает то, что в отличие от реакции изотиоцианата с аминами [28], образующийся замещенный тиосемикарбазид **34** удается выделить и охарактеризовать, в то время как описанные выше тиомочевины **31** сразу вступали во внутримолекулярную реакцию Михаэля. Согласно литературным данным последующая внутримолекулярная реакция Михаэля может протекать как при длительном кипячении в изопропиловом спирте [29], так и проходить за 1 час при 30 °С в изопропиловом спирте в присутствии органических оснований [30]. Такое ускорение реакции авторы связывают с тем, что добавки органического основания способствуют образованию тиоенольной формы, участвующей в циклизации.

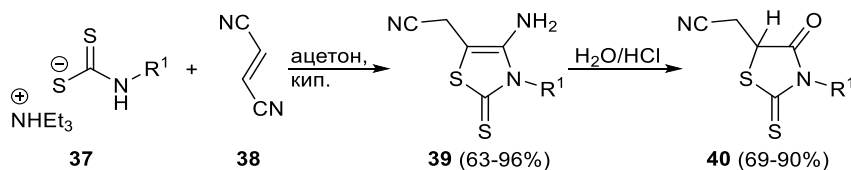
Авторами [30] также отмечается то, что побочного продукта **36** присоединения органического основания по Михаэлю не наблюдалось, вероятно, ввиду большей нуклеофильности тиоенольной формы тиосемикарбазида (схема 10).

Схема 10



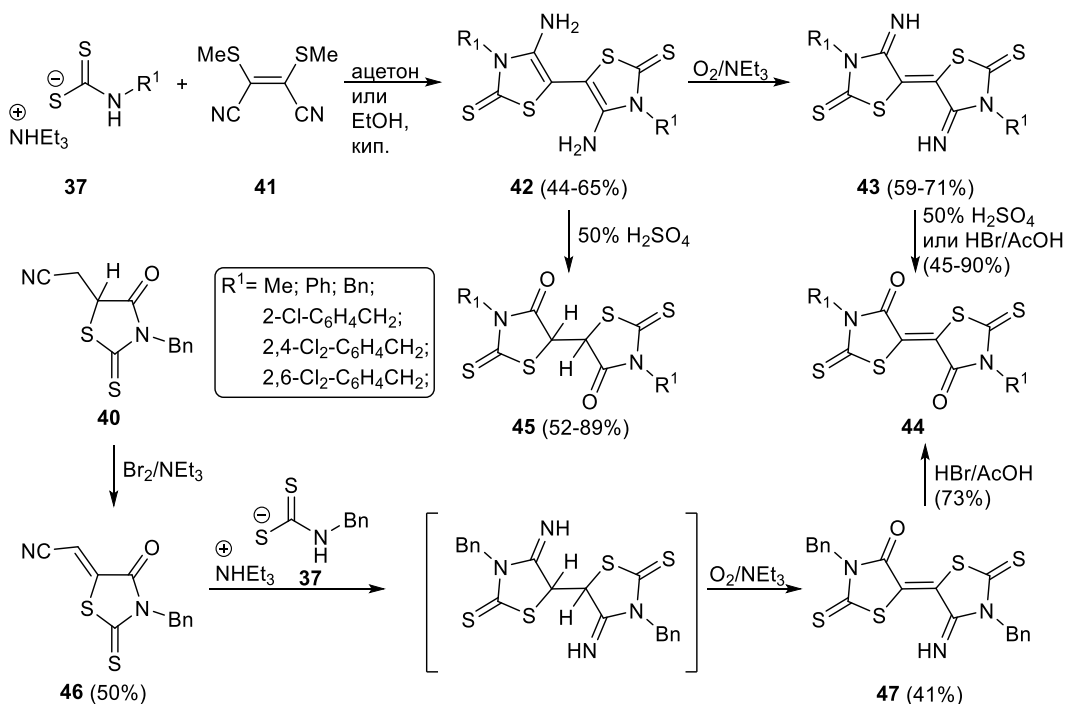
К аналогичному результату, а именно получению производных тиазола, приводят реакции дитиокарбаматов триэтиламммония **37** с динитрилом фумаровой кислоты **38** [31]. Получение тиазольных производных **39** становится возможным ввиду наличия двух направлений нуклеофильной атаки по двум атомам углерода C=N. Для доказательства структуры полученных соединений авторы проводили частичный гидролиз водной соляной кислотой с получением нитрильного производного тиазолидин-4-она **40** с последующим анализом спектральных данных полученных соединений **39** и **40** (схема 11).

Схема 11



Авторами работы [31] этот метод также был применен для синтеза дитиазольных производных **42** из солей **37** и 2,3-дитиозамещенного малеинодинитрила **41** и проведена их дальнейшая функционализация с образованием производных **43-45**. Также показана возможность встречного получения одного из дитиазольных производных **44** путем окисления моноциклического тиазола **40** до соединения **46** и его последующей реакции в качестве акцептора Михаэля с бензилдитиокарбаматом триэтиламммония **37** и последующими трансформациями в полученном соединении **47** (схема 12).

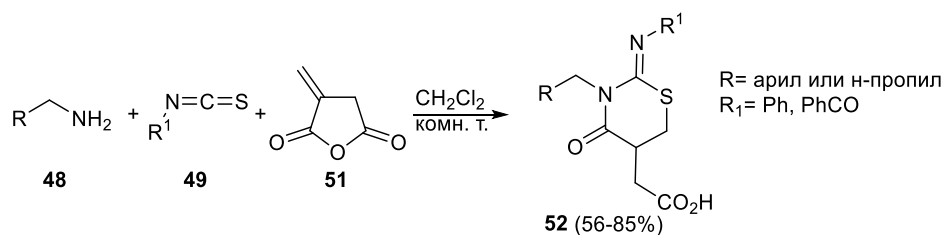
Схема 12



Трехкомпонентные реакции для получения 1,3-тиазинов **52** с использованием первичных аминов **48** и изотиоцианатов **49** для получения *in situ* соответствующей

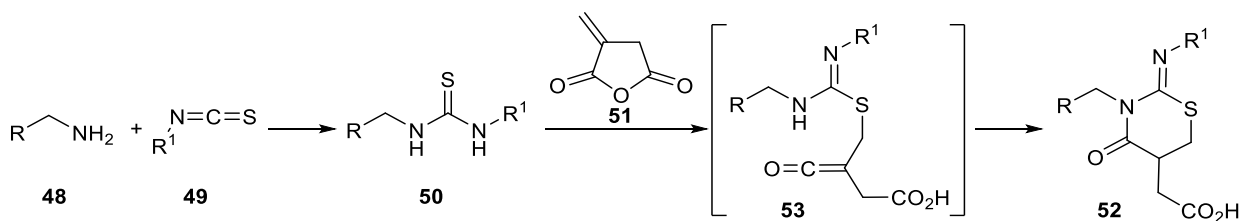
тиомочевины **50** и введения ее в реакцию с ангидридом итаконовой кислоты **51** были изучены в работе [32]. Авторы отмечают, что мягкие условия протекания реакции делают метод перспективным для применения и для других субстратов (схемы 13, 14).

Схема 13



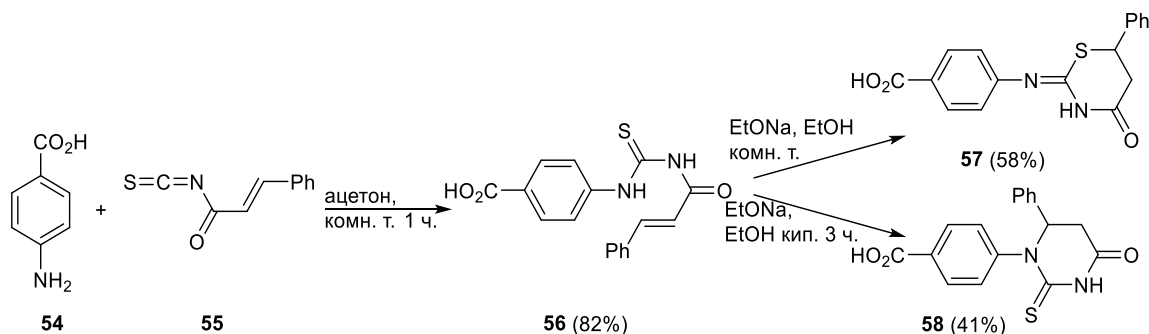
Авторами данного исследования механизм протекания процесса подробно не изучался, однако предположительно, на первой стадии происходит образование соответствующей тиомочевины **50** с последующим тиа-михаэлевским присоединением к ангидриду **51** и внутримолекулярной циклизацией интермедиата **53** по атому азота с образованием 1,3-тиазина **52**. Однако авторы в своей работе не объясняют региоселективности процесса, а именно то, что получаемая *in situ* тиомочевина **53** замещена по атомам азота близкими по своему электронному влиянию арильными заместителями, и в общем случае реакция с итаконовым ангидридом может приводить к образованию региоизомерных продуктов (схема 14).

Схема 14



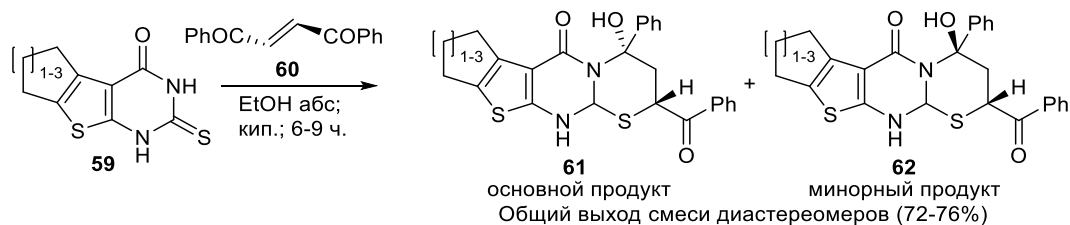
Использование реакции изотиоцианатов **55** с первичными ароматическими аминами **54** для синтеза гетероциклических соединений было описано авторами работы [33]. Показанный подход не предполагает использование акцептора Михаэля как реагента, поскольку присоединение по Михаэлю здесь происходит во внутримолекулярном варианте при формировании тиомочевины **56**. Однако в данной работе интересен даже не сам метод, а различное поведение полученной тиомочевины с α,β -ненасыщенным карбонильным фрагментом в основных условиях. Так, авторами выяснено, что реакция Михаэля может протекать как по атому серы с образованием 1,3-тиазина **57**, так и по атому азота с образованием 1,3-дiazин-2-тиона **58**. Атака по атому серы требует более мягких основных условий, т.е. тиазиновый продукт **57** является кинетическим, в то время как 1,3-дiazин-2-тион **58** образуется при кипячении в присутствии основания и является термодинамическим продуктом реакции (схема 15).

Схема 15



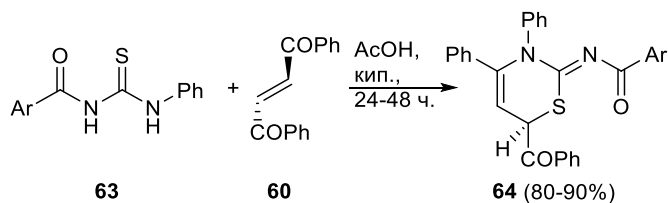
Авторами исследования [34] был осуществлен синтез конденсированных тиазинов **61,62**, используя в качестве акцептора Михаэля транс-1,2-дibenзоилэтен **60** в реакциях с циклическими тиомочевинами **59**. В результате удалось выделить 4-гидроксипроизводные тиазина **61,62** как продукты внутримолекулярной циклизации в виде двух диастереомеров (схема 16).

Схема 16



Аналогичный подход с использованием ациклических тиомочевин **63** в реакции с транс-1,2-дibenзоилэтенем **60** в уксусной кислоте был применен авторами [35] для синтеза моноциклических 1,3-тиазинов **64**. Авторы оценивают механизм реакции как последовательный каскад тиа-михаэлевского присоединения и внутримолекулярной циклизации по наиболее нуклеофильному атому азота N-3 (схема 17).

Схема 17

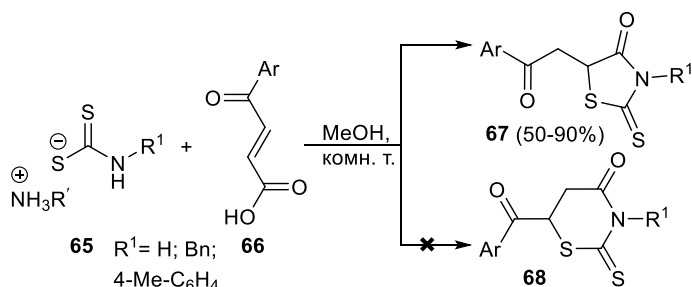


Стоит отметить, что в отличие от вышеописанной работы [34], здесь авторы получают один стереоизомер, что доказывают методом ^1H ЯМР спектроскопии, а именно по КССВ сигналов протонов Н-5 и Н-6, равным 11.5 и 11.4 Гц соответственно.

В качестве акцептора Михаэля возможно использование несимметричных дикарбонильных алкенов, например (*E*)-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот [36]. Аналогично описанным выше методам [27,28], в реакции кислот **66** с *N*-замещенными дитиокарбаматами аммония **65** наблюдается обратный порядок сборки гетероциклического

фрагмента, а именно сначала происходит *N*-ацилирование дитиокарбамата и последующее тиа-михаэлевское присоединение по α -положению к амидной группе интермедиата, что, с одной стороны, противоречит реакции Михаэля, однако это же положение является β -положением к карбонильной группе. Таким образом в результате таких реакций образуются не 1,3-тиазины **68**, а тиазолидин-4-оны **67** (схема 18).

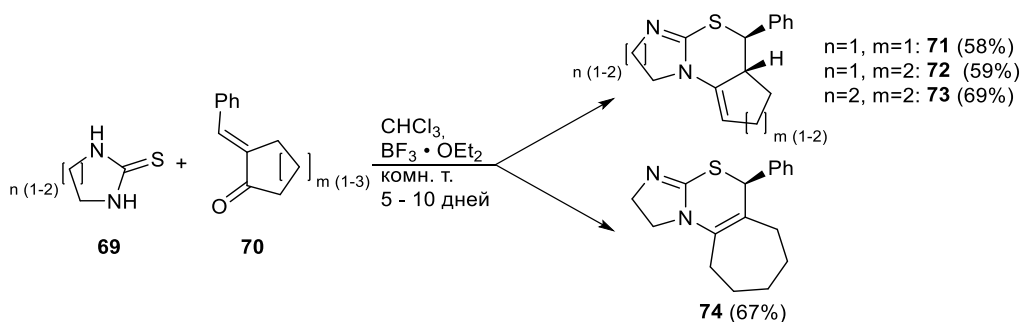
Схема 18



Региоселективность описанного метода существенно отличает его от других методов синтеза сероазотсодержащих гетероциклических соединений в реакции с этиленовыми акцепторами Михаэля. Подобная неоднозначность в региоселективности образования пяти- или шестичленных гетероциклических соединений наиболее характерна при использовании в качестве акцепторов Михаэля эфиров ацетилендикарбоновой кислоты, речь о которых пойдет далее.

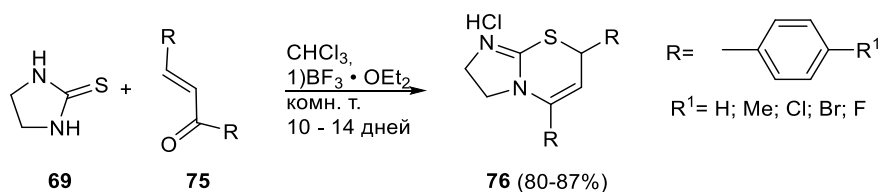
Кроме ациклических α,β -ненасыщенных кетонов, для получения конденсированных 1,3-тиазинов можно использовать циклические кетоны **70** с экзоциклической C=C связью, что было описано в работе [37] на примере реакций с циклическими тиомочевинами **69** при катализе эфиром трехфтористого бора. Авторами установлено, что сама возможность протекания реакции, как и положение связи C=C в структуре образующихся конденсированных 1,3-тиазинов **71-74**, зависят главным образом от размера циклов как в циклической тиомочевине, так и в акцепторе Михаэля. Так, для бензилиденциклогептанона реакция протекала только с имидазолидин-2-тионом, а положение связи C=C в соответствующем продукте **74** отличалось от такового во всех остальных продуктах аналогичных реакций **71-73**. Реакция тетрагидропиримидин-2-(1*H*)-тиона приводила к образованию соответствующего тиазина **73** только с циклогексаноном (схема 19).

Схема 19



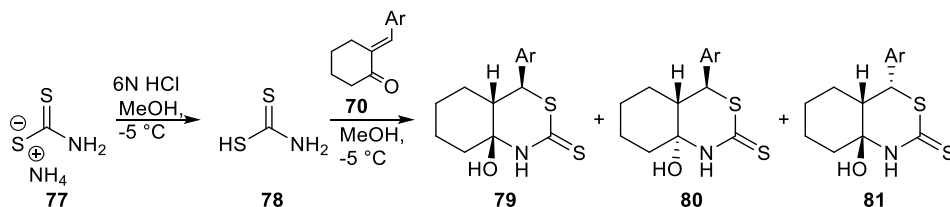
Аналогичные условия далее были использованы тем же коллективом авторов для синтеза имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазинов **76** реакцией имидазолидин-2-тиона **69** с замещенными халконами **75** [38] (схема 20).

Схема 20



Теми же авторами была показана [39] возможность использования в качестве донора Михаэля свежеприготовленной из дитиокарбамата аммония **77** с соляной кислотой дитиокарбаминовой кислоты **78**. В качестве акцепторов Михаэля использовали циклогексаноны **70** с экзоциклической связью C=C при атоме С-2 (схема 21).

Схема 21

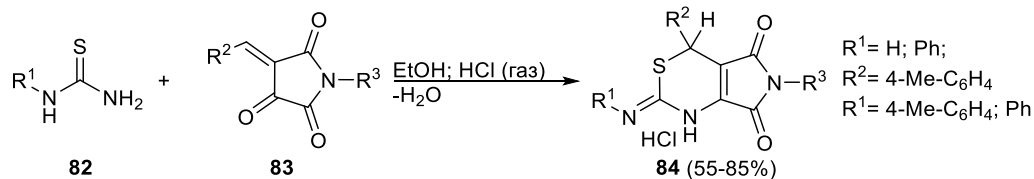


Авторами установлено, что количество соляной кислоты, добавляемой для генерации дитиокарбаминовой кислоты, напрямую влияет на диастереоселективность процесса. В результате использование эквимольных количеств соляной кислоты и дитиокарбамата аммония ведёт к примерно равному соотношению диастереомерных продуктов **79** и **80**. При увеличении времени реакции образуется только диастереомер **80** (81-89%), что говорит о том, что продукт **79** является кинетическим продуктом, подвергающимся дальнейшей эпимеризации с образованием более термодинамически стабильного продукта **80**. Если использовать полуторакратный избыток соляной кислоты, то выделить какой-либо продукт в индивидуальном виде не представлялось возможным. При использовании недостатка соляной кислоты (0.25 экв.) образуется исключительно диастереомер **81** (75-81%). Авторы утверждают, что ни природа используемого растворителя, ни ароматический заместитель не влияют на диастереоселективность процесса.

Последовательность реакции Михаэля производных пирролидин-2,3,5-триона **83** с экзоциклической связью C=C при атоме С-4 и монозамещенных тиомочевин **82** с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией использовали авторы [40]. Реакцию проводили в кипящем абсолютном этаноле, предварительно насыщая его газообразным

хлороводородом. Такой подход позволил получить конденсированные 1,3-тиазины **84** (схема 22).

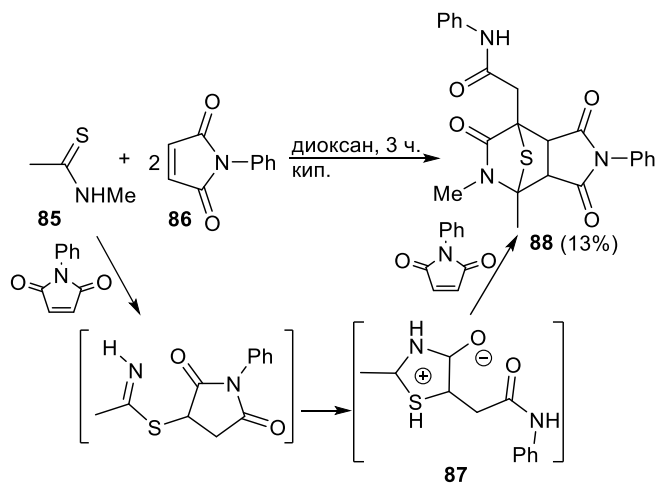
Схема 22



Что касается синтетической ценности полученных соединений, то наличие эндоциклической связи C=C в α -положении к карбонильным группам, проявляющим выраженные акцепторные свойства, позволяет предположить проведение реакций циклоприсоединения с получением более сложных мостиковых структур. В то же время после удаления амидной группы разложение пирролидинового фрагмента приведет к образованию удобных предшественников для аннелирования тиазинового цикла с получением бициклических структур.

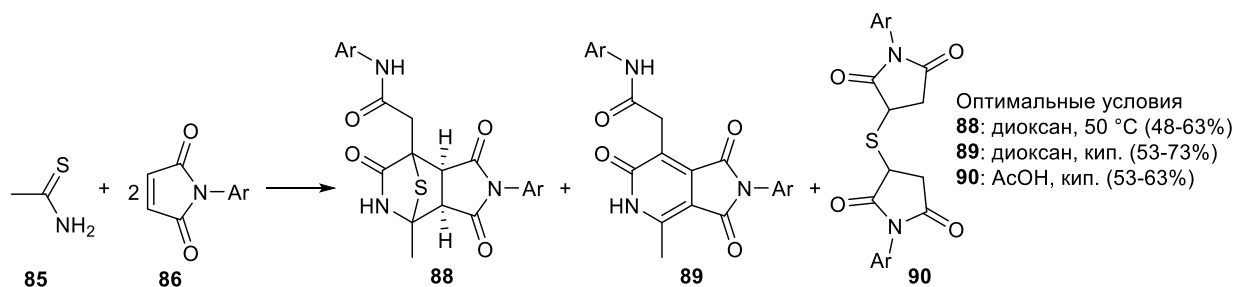
В литературе описан пример использования *N*-фенилмалеимида **86** в качестве акцептора Михаэля в реакции с тиацетамидом **85** [41]. Примечательно, что вместо ожидаемого раскрытия малеимидного цикла и циклизации в тиазолидин-4-он происходит присоединение второй молекулы *N*-фенилмалеимида к цвиттерионному интермедиату **87** с образованием мостиковой структуры **88** (схема 23).

Схема 23



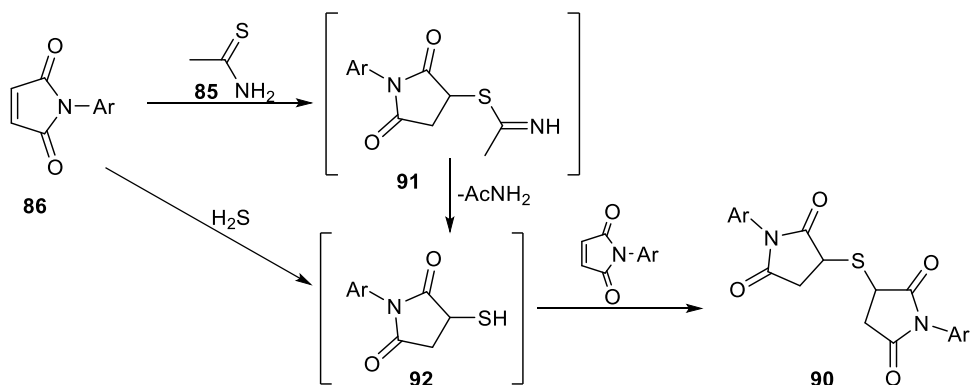
Недавно авторы работы [42] продолжили изучение этой реакции, варьируя время ее проведения и используемые растворители. Авторы установили, что кроме описанного выше мостикового соединения **88** также образуется продукт элиминирования сероводорода **89** и продукт присоединения сероводорода к двум молекулам *N*-арилмалеимида **90** (схема 24).

Схема 24



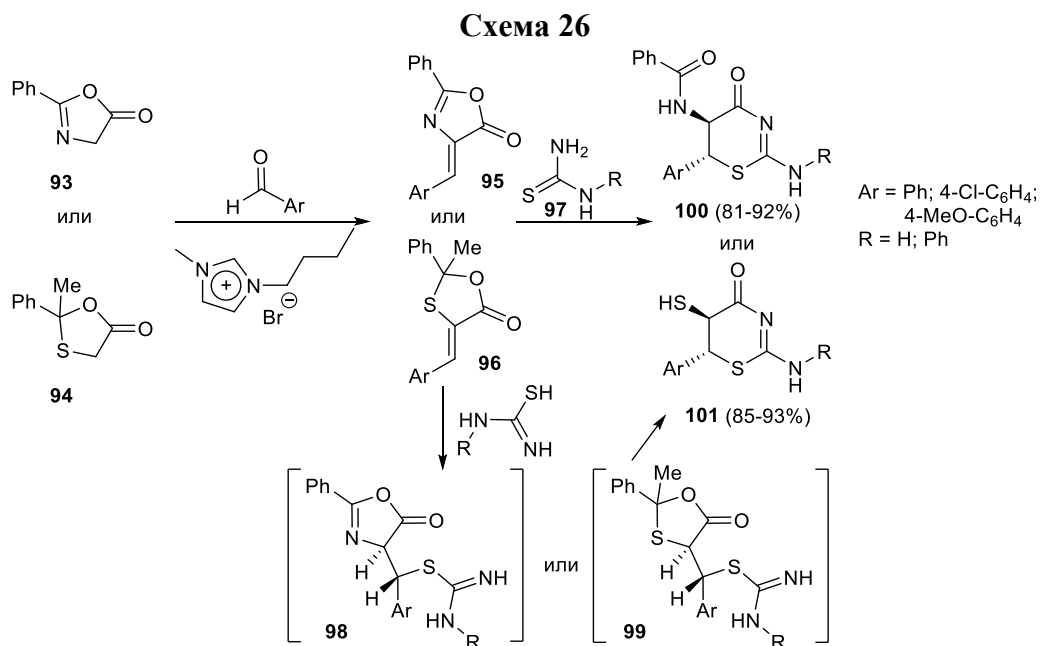
Таким образом, этот подход позволяет использовать тиа-михаэлевское присоединение не только для синтеза серосодержащих гетероциклических соединений, но также и для синтеза конденсированных пиридинов **89**. Для побочного продукта **90** авторами предложен механизм образования, предполагающий двухступенчатую реакцию сероводорода с *N*-арилмалеимидом (схема 25). Авторами установлено, что порционное добавление *N*-арилмалеимида помогает подавить образование этого продукта, поскольку выделяющийся газообразный сероводород выводится из реакционной смеси. Образованию продукта **90** благоприятствует проведение реакции в кислых условиях при нагревании, поскольку образующийся на первой стадии аддукт тиа-михаэлевского присоединения **91** вместо нуклеофильной атаки карбонильного атома подвергается кислотному гидролизу с выделением ацетамида. Образующийся тиольный интермедиат **92** реагирует со вторым эквивалентом *N*-арилмалеимида с образованием мостикового продукта **90** (схема 25).

Схема 25

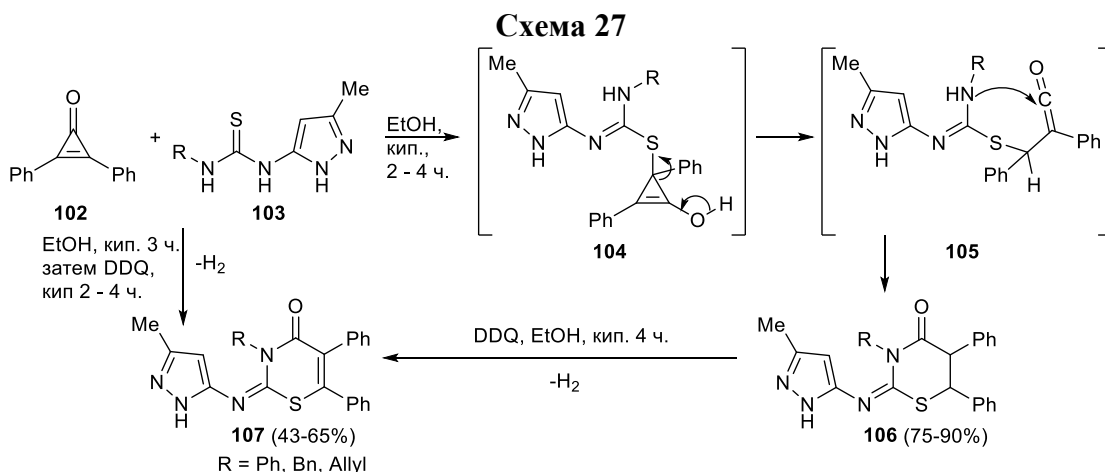


Необычный диастереоселективный метод синтеза 1,3-тиазинов предложен авторами [43]. В качестве акцепторов Михаэля использовали оксазолидин-5-оны **95** и 1,3-оксотиазан-5-оны **96**, содержащие экзоциклическую связь C=C в пятом положении цикла. Реакция тиомочевин **97** с такими акцепторами Михаэля протекала в присутствии каталитических количеств ионной жидкости, а именно 1-бутил-3-метилимидазолий бромида. Гетероциклический акцептор Михаэля здесь выступает в качестве скрытой амино- или меркаптокислоты. Синтез целевых соединений представляет собой многокомпонентную *one-pot* реакцию. Образующиеся *in situ* гетероциклические соединения **95,96**, содержащие

арилиденный фрагмент, вступают в реакцию с тиомочевинами **97** с образованием аддуктов Михаэля **98,99**, затем происходит внутримолекулярная циклизация с одновременным раскрытием лактонного цикла и образованием 1,3-тиазинов **100,101** (схема 26).

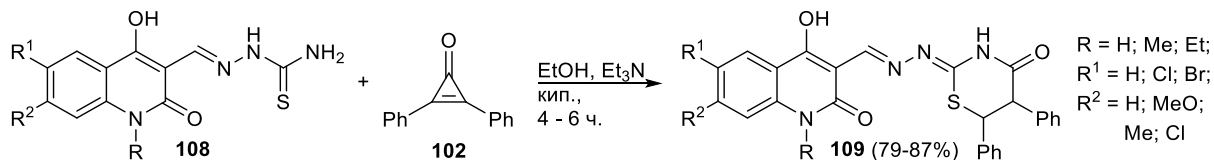


В качестве акцепторов Михаэля помимо прочих циклических α,β -ненасыщенных кетонов могут также выступать производные циклопропенона. В работе [44] авторами использовался 2,3-дифенилциклопропен-2-он **102** в реакциях с пиразолилтиомочевинами **103**. Реакция протекает без использования катализаторов и идет через тиа-михаэлевское присоединение, за которым следует раскрытие циклопропенового цикла в интермедиате **104** с образованием кетенового интермедиата **105** с последующей внутримолекулярной циклизацией. Стоит отметить, что несмотря на наличие нескольких нуклеофильных центров для внутримолекулярной циклизации образуется только один продукт **106**. Также авторами была показана возможность окисления полученных соединений DDQ до тиазинов **107**, что также было реализовано в одnoreакторном варианте без выделения соединений **106** (схема 27).



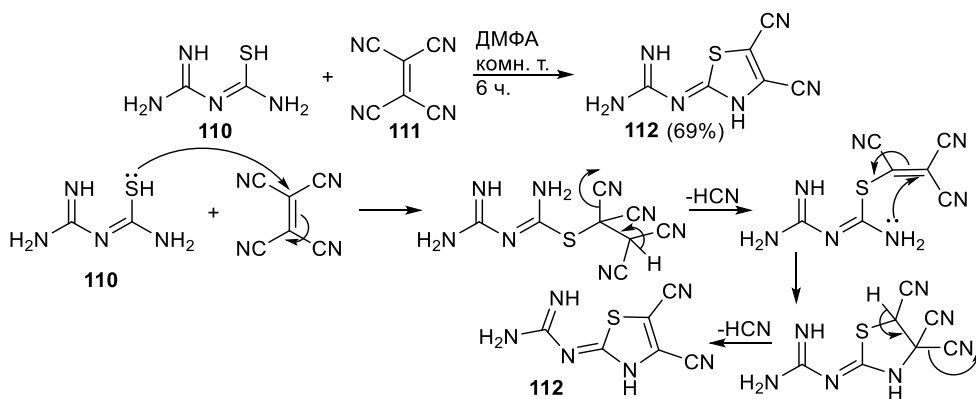
Аналогичный подход к синтезу 1,3-тиазинов был применен авторами [45] для получения потенциально биологически активных хинолинзамещённых 1,3-тиазин-4-онов **109**. Реакцию в данном случае проводили в присутствии основания, а именно триэтиламина (схема 28).

Схема 28



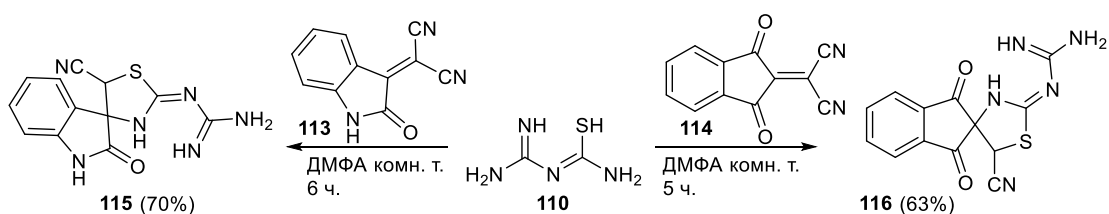
В качестве акцептора Михаэля могут также выступать различные α,β -ненасыщенные нитрилы. Так, для синтеза 4-5-дицианопродуктов тиазола **112** использовали тетрацианоэтилен **111** в реакции с ациклическим соединением **110**, содержащим как мочевиный, так и гуанидиновый фрагменты [46]. Примечательно, что авторами не отмечено образование побочных продуктов реакции по гуанидиновому фрагменту, вероятно, ввиду большей нуклеофильности атома серы. Согласно предлагаемому авторами механизму после стадии присоединения атома серы по Михаэлю происходит отщепление одной молекулы цианистого водорода с последующей нуклеофильной атакой атомом азота вновь образованной кратной C=C связи. На последней стадии также происходит отщепление второй молекулы цианистого водорода с образованием конечного продукта **112** (схема 29).

Схема 29



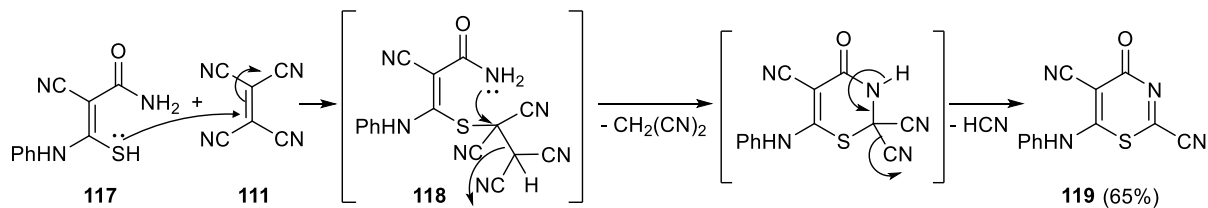
Этот подход также был применен авторами для синтеза спиросочлененных тиазолсодержащих соединений **115** и **116** реакцией тиола **110** с оксиндолилиден- и 1,3-диоксоинданилиденмалодинитрилами **113** и **114** соответственно (схема 30).

Схема 30



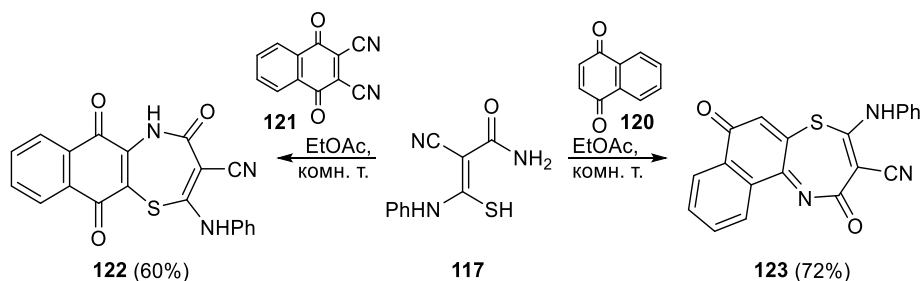
Те же авторы получили 1,3-тиазин-4-он **119** реакцией тетрацианоэтилена **111** с соединением **117**, содержащем амидный фрагмент, участвующий в циклизации образующегося аддукта Михаэля **118** (схема 31) [47].

Схема 31



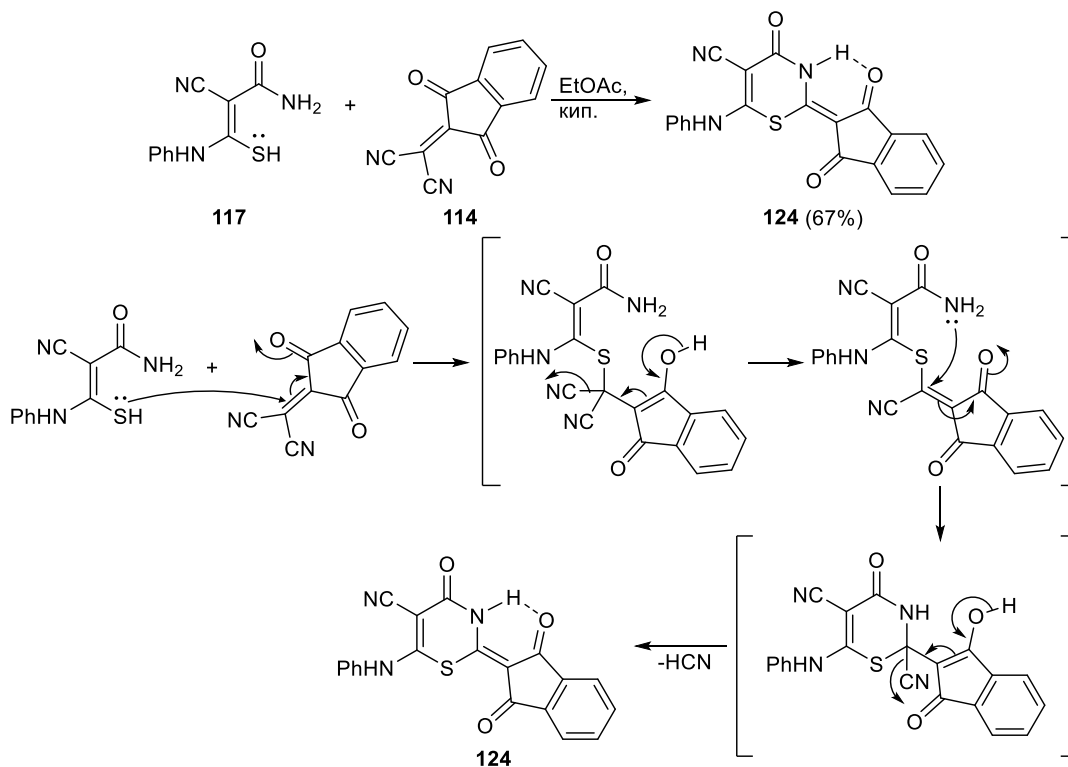
1,4-Нафтохинон **120** и его 2,3-дистианопроизводное **121** реагировали с тиолом **117** с образованием тиазепинов **122,123** (схема 32).

Схема 32



Реакция **117** с 1,3-диоксоинданилиденмалонитрилом **114** приводила к соответствующему илденпроизводному 1,3-тиадиазин-4-она **124** (схема 33).

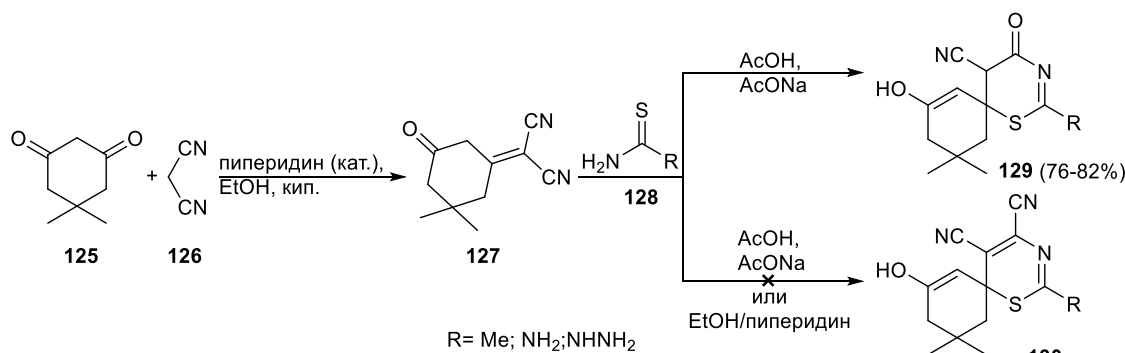
Схема 33



Авторы работы [47] объясняют наличие экзоциклической C=C связи благодаря прочной внутримолекулярной водородной связью между атомом водорода при атоме азота тиазинового цикла и карбонильной группой 1,3-диоксоиндана.

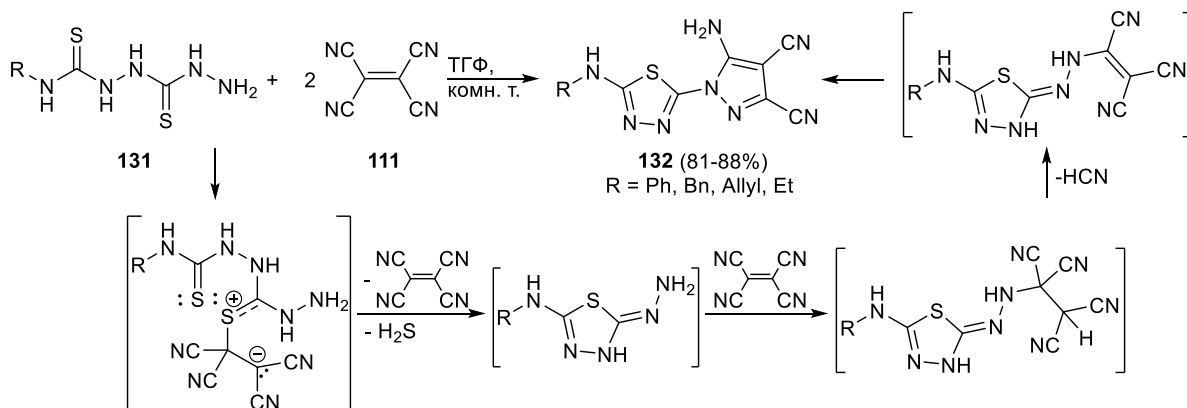
Аналогичный способ получения спироциклических производных 1,3-тиазин-4-она был использован авторами [48] для синтеза спироциклических производных димедона **129** реакцией производного малондинитрила **127** с тиамидами **128**. Альтернативным путем реакции является образование спироциклических продуктов **130**, однако данный вариант не реализуется, видимо, ввиду кислотно-катализируемого гидролиза цианогруппы до соответствующей карбоновой кислоты и последующей внутримолекулярной циклизации по атому азота с образованием целевого спироциклического продукта **129** (схема 34).

Схема 34



В реакции с соединениями **131** тетрацианоэтилен **111** выступает не только как акцептор Михаэля, но и как медиатор внутримолекулярной циклизации 1,3,4-тиадиазольного цикла путем присоединения к молекуле субстрата с последующим отщеплением сероводорода и тетрацианоэтилена. Дальнейшая реакция идет через азамихаэлевское присоединение к первичному атому азота с последующей циклизацией до 1,3,4-тиадиазолилпирозолов **132** (схема 35) [49].

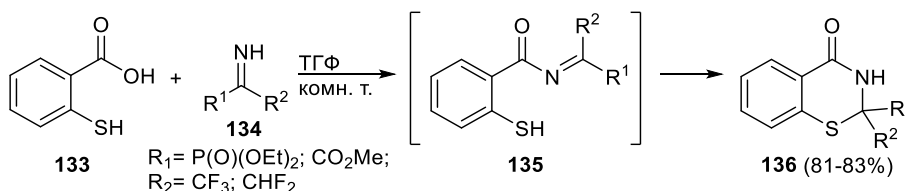
Схема 35



Альтернативный путь предполагает обратный порядок сборки конечных соединений.

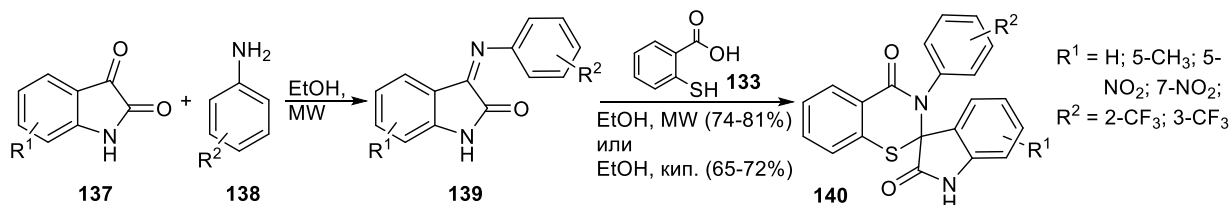
Для синтеза конденсированных 1,3-тиазинов в мягких условиях используют тиосалициловые кислоты. Авторами исследования [50,51] тиосалициловая кислота **133** была введена в реакцию с поляризованными имидами **134** при комнатной температуре с образованием замещенных енамидов **135** как интермедиатов, подвергающихся внутримолекулярной реакции Михаэля с образованием конденсированных 2,2-дизамещенных 1,3-тиазинов **136** (схема 36).

Схема 36



Если обратить внимание на структуру образующихся продуктов конденсации **136**, то можно отметить наличие тетразамещенного атома углерода C-2 тиазинового фрагмента. Следовательно, этот метод можно использовать для синтеза спироциклических производных 1,3-тиазина. Именно такой подход был применен авторами работы [52] для синтеза спирооксиндольных производных 1,3-тиазина **140**. В своем исследовании авторы проводили реакцию с изатинами **137** в условиях микроволнового облучения (MW), что позволило получить целевые продукты с выходами, немного превышающими таковые в сравнении с реакцией при нагревании (схема 37).

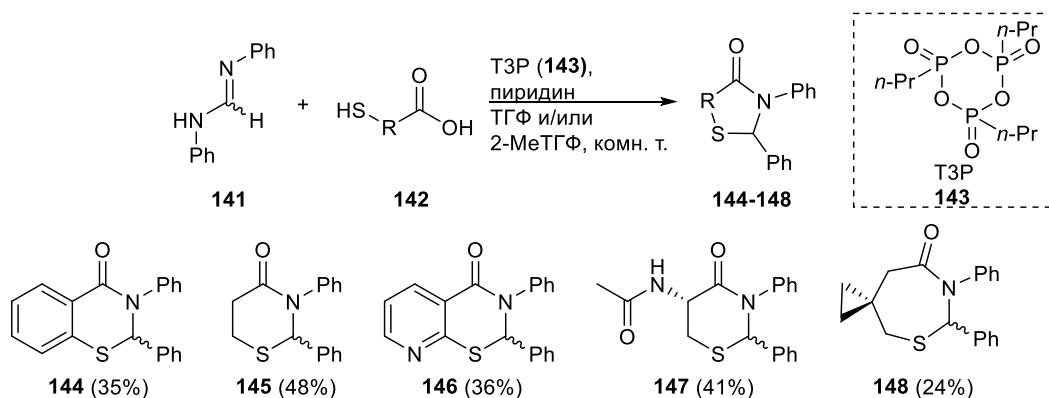
Схема 37



В подобных методах синтеза 1,3-тиазин-4-онов важным моментом является активация тиосалициловой кислоты при её реакции с енамидами. Так, для активации может применяться триоксотрифосфоринан-2,4,6-триоксид (ТЗР) **143** в присутствии таких оснований как пиридин при комнатной температуре [53,54] или диизопропилэтиламин при нагревании [55,56].

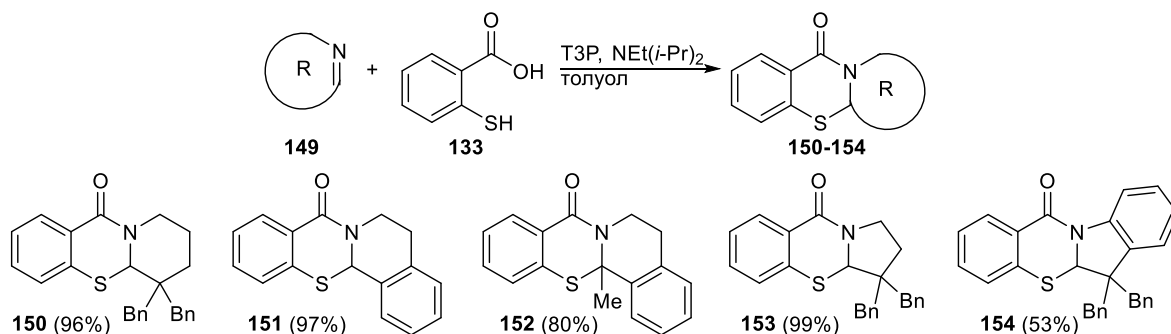
В работе [53] описанный метод активации карбоксильной группы был также распространен и для других тиолсодержащих карбоновых кислот **142**, что позволило получить гетероциклические сероазотсодержащие соединения **144-148** с разным размером цикла (схема 38).

Схема 38



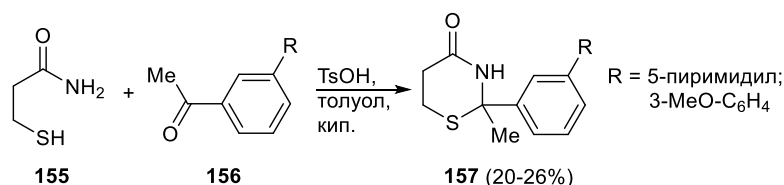
Кроме ациклических енаминов, с тиосалициловой кислотой **133** реагируют циклические енамины **149**. Выходы конденсированных пиrido[2,1-*b*][1,3]тиазин-4-онов **150-152** и пирроло[2,1-*b*][1,3]тиазин-4-онов **153,154** [55,56] (схема 39).

Схема 39



Похожий метод получения моноциклических 1,3-тиазин-4-онов **157** был применен авторами [57] при использовании 3-меркаптопропанамида **155** в реакциях с арилметилкетонами **156** в присутствии *para*-толуолсульфокислоты как катализатора (схема 40).

Схема 40



2.2 тиа-Реакция Михаэля с ацетиленовыми акцепторами Михаэля

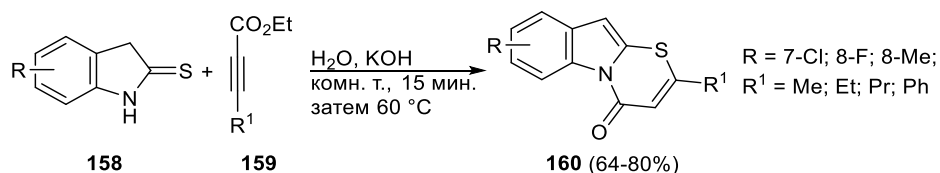
Намного больше внимания в литературе уделяется примерам взаимодействия производных тиоамидов с карбонильными производными ацетилена. Стоит сразу отметить, что для симметричных ацетиленовых акцепторов Михаэля характерна неопределённость в региоселективности образования целевых пяти- или шестичленных гетероциклических соединений, что, например, часто наблюдается для производных ацетилендикарбоновой кислоты. Однако, несмотря на эту особенность, данные реагенты позволяют получать

продукты с эндо- или экзоциклической C=C связью. Данные соединения, имея в своей структуре акцепторный карбонильный заместитель при C=C связи могут далее вступать в реакции циклоприсоединения [58–65].

Реакции Михаэля производных ацетиленкарбоновой кислоты с соединениями, содержащими тиоамидный фрагмент, обычно приводят к производным 1,3-тиазин-4-она, что практически всегда наблюдается для 3-алкил и 3-арил замещенных производных ацетиленкарбоновых кислот.

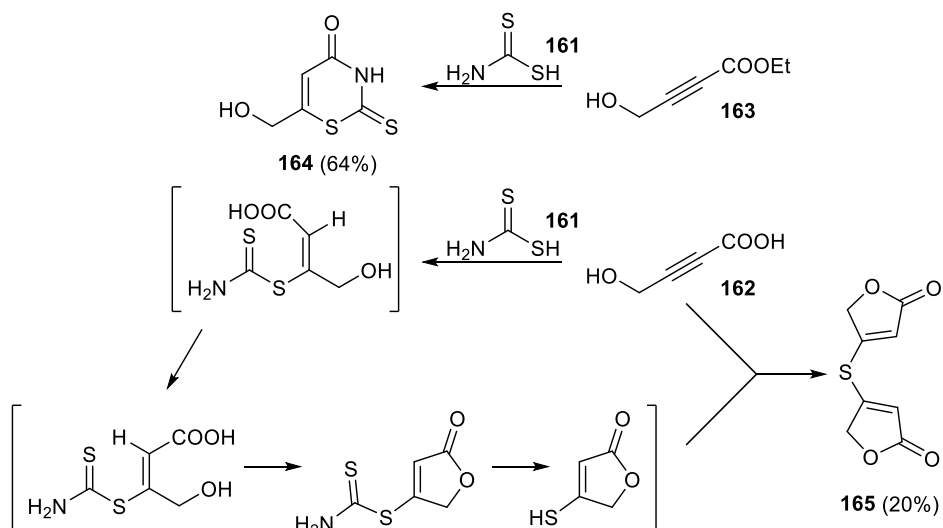
Так, в работе [66] авторами была исследована реакция различно замещённых в ароматическом кольце производных индолин-2-тиона **158** с различными 3-замещенными этиловыми эфирами ацетиленкарбоновой кислоты **159** в основных условиях с образованием соответствующих производных 1,3-тиазин-4-она **160** (схема 41).

Схема 41



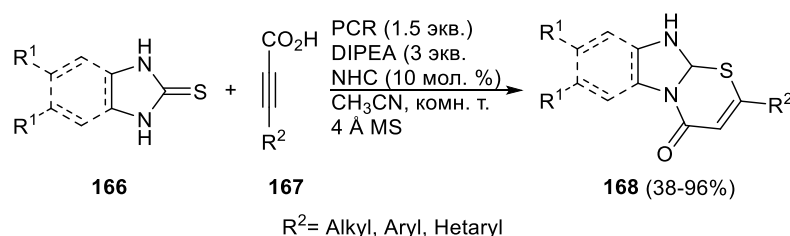
В работе [67] описан пример использования в качестве донора Михаэля дитиокарбаминовой кислоты **161** в реакциях с 4-гидроксидибут-2-иновой кислотой **162** и её этиловым эфиром **163**. Авторами установлено, что образование целевых 1,3-тиазинов **164** в случае реакции 4-гидроксидибут-2-иновой кислоты **162** с дитиокарбаминовой кислотой **161** осложняется протеканием побочной реакции внутримолекулярной сложноэфирной конденсации с образованием бис-лактона **165**. В случае использования соответствующего эфира **163** подобной циклизации не происходит ввиду дезактивирования карбоксильной группы (схема 42).

Схема 42



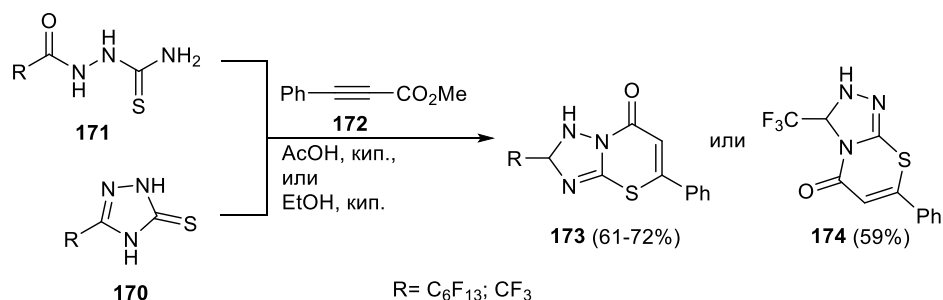
Эфиры ацетиленкарбоновой кислоты характеризует достаточно низкая реакционная способность в реакциях с тиомочевинными субстратами. Для преодоления этого ограничения авторы [68] использовали в качестве активаторов 3-алкил- и 3-арилацетиленкарбоновых кислот **167** *N*-гетероциклические карбены (NHC) в присутствии органических оснований и протеин-связывающих агентов (PCR). Авторами отмечается, что в отсутствие *N*-гетероциклических карбенов реакции не протекают. Также авторами отмечается, что реакция протекает с бóльшим выходом при использовании безводного ацетонитрила в качестве растворителя и молекулярных сит 4Å для связывания выделяющейся в ходе реакции молекул воды. Такой подход позволил авторам получить большое число целевых соединений **168** из циклических тиомочевин **166** и замещенных ацетиленкарбоновых кислот с выходами от умеренных до высоких (схема 43).

Схема 43



Неселективное образование изомерных 1,3-тиазиновых продуктов **173** и **174** в реакции фторалкильных 1,2,4-триазол-3-тионов **170** или *N*(1)-карбонилзамещенных тиосемикарбазидов **171** с метилфенилпропиолатом **172** наблюдалось при кипячении в уксусной кислоте или в этаноле (схема 44) [69].

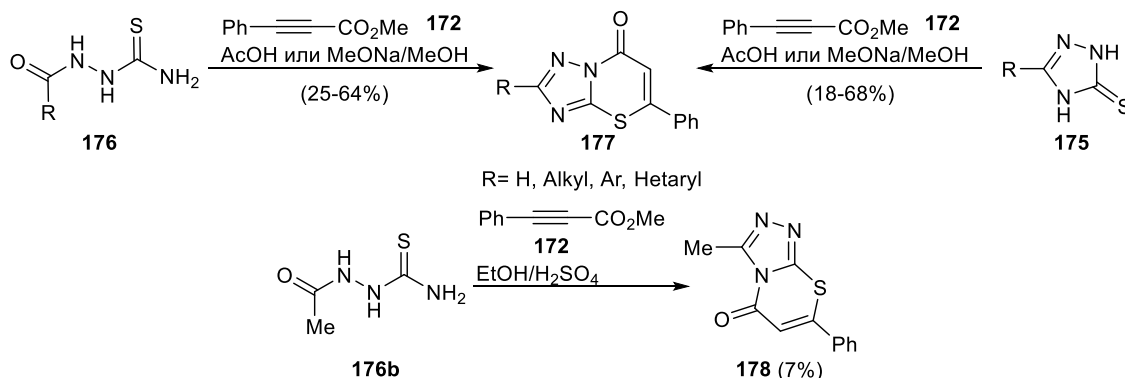
Схема 44



В продолжение работы [69] изучена региоселективность реакции тиоамидных соединений **175** и **176** с метилфенилпропиолатом **172** [70]. Авторами проведен синтез целевых соединений **177** двумя разными путями: из соответствующих 5-алкил- и 5-арил-1,2,4-триазол-2-тионов **175** и из *N*(1)-карбонилзамещенных тиосемикарбазидов **176**. Показано, что вне зависимости от используемых условий образуются продукты только одного типа. Комплексом спектроскопических данных, включая ¹³C-ЯМР-спектры без развязки от протонов, установлена структура целевых соединений и подтверждена

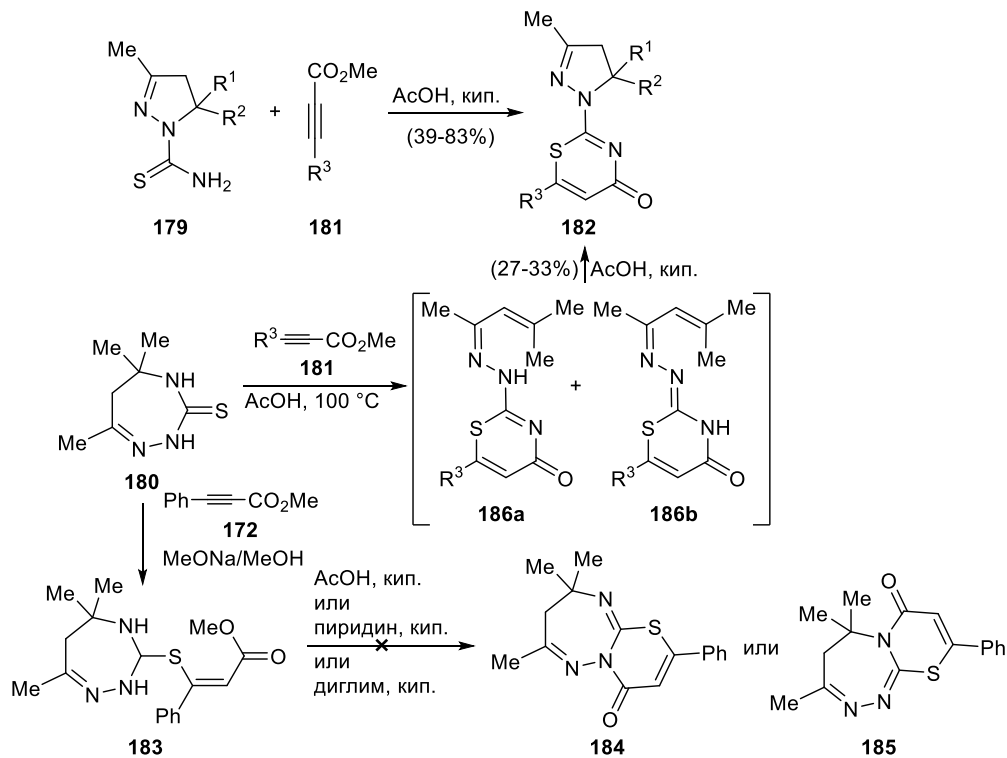
данными PCA. Один из альтернативных региоизомерных продуктов **178** получен авторами с низким выходом из 2-ацетилгидразин-1-карботиоамида **176b** при добавлении к реакционной массе концентрированной серной кислоты (схема 45).

Схема 45



Авторы работ [69,70] продолжили изучение реакций циклических тиомочевин с эфирами ацетиленкарбоновой кислоты на примере реакций с пиразолин-1-карботиоамидами **179** и 1,2,4-триазепин-3-тионом **180** (схема 46) [71]. Реакции пиразоло-1-карботиоамидов с эфирами ацетиленкарбоновой кислоты **181** приводили к ожидаемым тиазиновым производным пиразолов **182**, поскольку вопрос региоселективности циклизации учитывая структуру субстрата в данном случае не стоит.

Схема 46

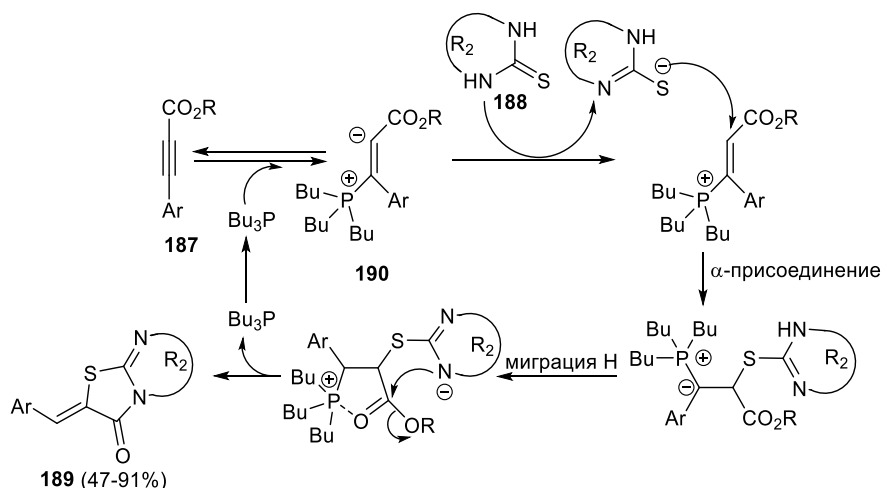


Однако при проведении реакции с триазепинтионом **180** в присутствии метилата натрия образовывался только соответствующий аддукт тиа-михаэлевского присоединения **183**, который не циклизовался в целевые структуры **184**, **185** при кипячении в уксусной кислоте, пиридине и диглиме. Вместо этого, при нагревании в уксусной кислоте до 100 °С авторами были выделены две таутомерные формы **186a,b** продукта раскрытия триазепинового цикла, которые при дальнейшем кипячении в уксусной кислоте приводили к продуктам **182**.

Значительно реже в случае использования в качестве акцептора Михаэля арилпропиолатов **187** в реакциях с циклическими тиаамидами и тиомочевинами наблюдалось образование конденсированных производных тиазола, поскольку в этом случае обычно после присоединения по Михаэлю происходит внутримолекулярная циклизация с образованием соответствующего 1,3-тиазина. Однако использование фосфиновых реагентов меняет механизм реакции и, как следствие, её региоселективность.

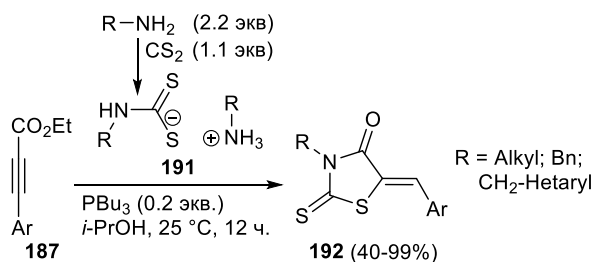
Авторами работы [72] было показано, что использование трибутилфосфина позволяет направить присоединение тиомочевины **188** в α -положение арилпропиолата **187** (анти-михаэлевское присоединение). Фосфиновый катализатор присоединяется в β -положение арилпропиолата с образованием цвиттер-иона **190**, тем самым делая невозможным β -атаку, а в качестве продукта реакции образуется соответствующий тиазол **189** с экзоциклической связью C=C (схема 47).

Схема 47



Разработанную методику также применили для одnoreакторного синтеза широкого ряда роданинов **192** исходя из аммониевых солей дитиокарбаматов **191**, получаемых *in situ* из первичных аминов с сероуглеродом, и арилпропиолата **187** в присутствии трибутилфосфина (схема 48) [72].

Схема 48

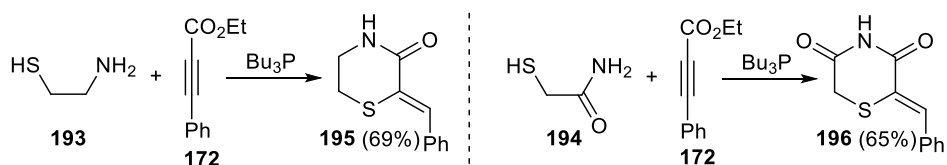


Однако, авторы исследования в ходе выполнения отмечают некоторые ограничения данного метода применительно к синтезу производных роданина, а именно выделение аддукта Михаэля без дальнейшей циклизации в случае использования стерически затрудненных или ароматических аминов.

Несмотря на это, данный метод имеет преимущество в сравнении с традиционным подходом к синтезу тиазолов с экзоциклической связью C=C, который заключается в поэтапной сборке тиазольного цикла с последующей конденсацией Кневенагеля с альдегидами [62,65,73–78].

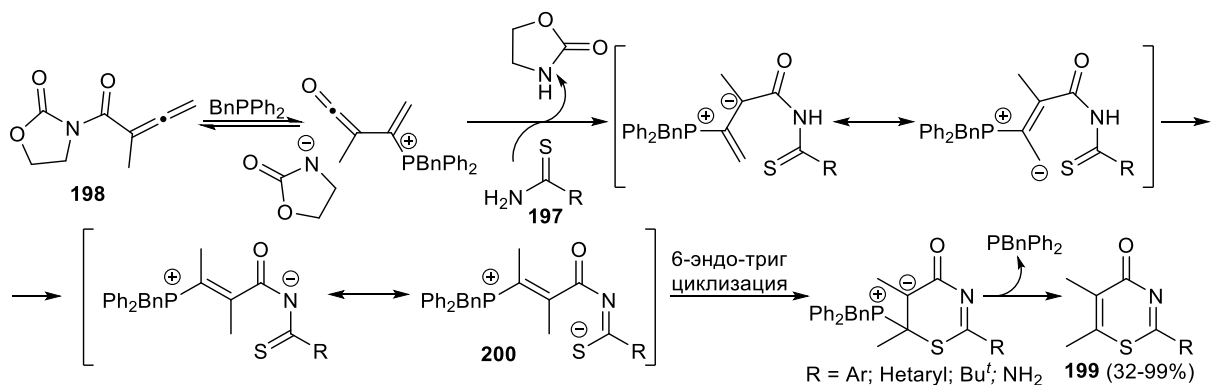
Аналогичным образом получены 2-бензилиден-1,4-тиазины **195**, **196** реакцией 2-аминоэантиолов **193** и **194** с этилфенилпропиолатом **172** в присутствии трибутилфосфина (схема 49) [72].

Схема 49



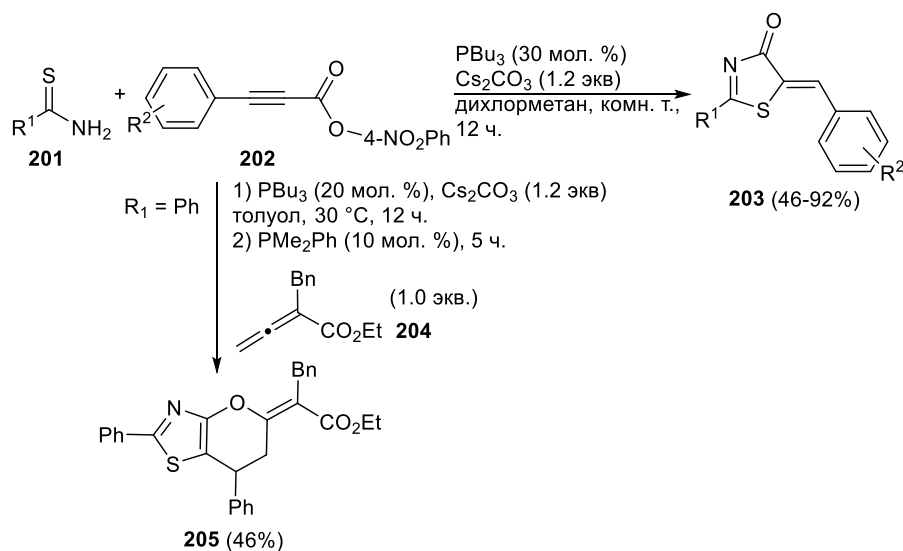
Для получения моноциклических 1,3-тиазинов также исследовано присоединение по Михаэлю тиамидов **197** в присутствии фосфиновых катализаторов [79]. Однако метод отличается как использованием необычного алленового реагента **198**, который также выступает в качестве основания для тиаамидного субстрата, так и тем, что присоединение по Михаэлю происходит на стадии внутримолекулярной циклизации интермедиата **200** при образовании конечных 1,3-тиазинов **199** (схема 50).

Схема 50



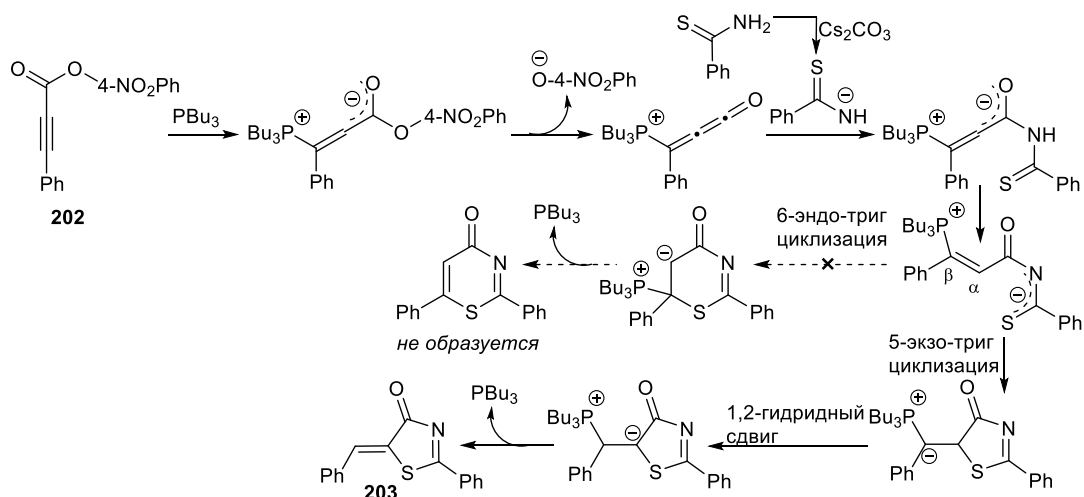
Аналогичный описанному выше [72] метод применили для синтеза арилиденовых производных тиазолидин-4-онов **203** исходя из тиоамидов **201** и 4-нитрофениловых эфиров арилпропиолатов **202**. Однако, в отличие от описанного выше метода [72], авторами [79] также используется карбонат цезия в качестве основания для связывания выделяющегося 4-нитрофенола на стадии циклизации. Более того, авторами исследована возможность проведения одnoreакторной функционализации полученного арилиденового производного тиазолидин-4-она в реакции [4+2]-циклоприсоединения α,β -ненасыщенного карбонильного фрагмента с алленовым реагентом **204**. В результате получен замещенный пирано[2,3-*d*]тиазол **205**, что показывает синтетический потенциал данных соединений в реакциях циклоприсоединения (схема 51).

Схема 51



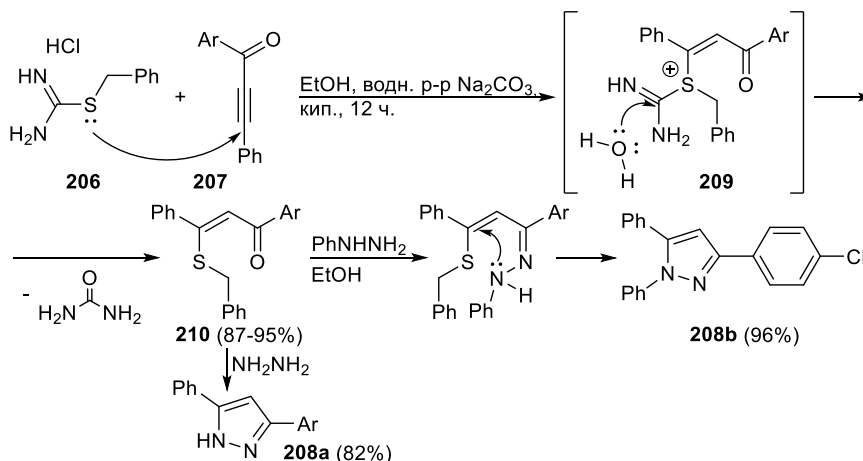
Авторы работы [79] предлагают механизм образования арилиденпроизводных тиазолидин-4-она **203**, согласно которому сначала происходит присоединение по Михаэлю фосфинового катализатора к арилпропиолату **202**, элиминирование 4-нитрофенолят-аниона, атака тиоамидного аниона по кетеновой связи $C=O$, внутримолекулярное анти-михаэлевское присоединение тиолят-аниона, т.е. 5-экзо-триг циклизация с последующим 1,2-гидридным сдвигом в циклическом интермедиате и элиминированием фосфинового катализатора с образованием конечного продукта **203**. Авторы объясняют образование пяти, а не шестичленного гетероцикла предпочтительной 5-экзо-триг-циклизацией за счет бóльшей стерической загруженности β -положения для нуклеофильной атаки в случае 6-эндо-триг-циклизации (схема 52).

Схема 52



Тиомочевинные субстраты могут быть использованы в реакциях с ацетиленовыми кетонами для синтеза гетероциклических соединений, не содержащих атома серы, т.е. первоначально происходящая тиа-реакция Михаэля не приводит к соответствующим тиазол-4-онам или 1,3-тиазин-4-онам. Так, в работе [80] реакцией S-бензилзамещенной тиомочевины **206** с ароилфенилацетиленами **207** с последующей обработкой гидразинами получены замещенные пиразолы **208a,b**. Реакцию проводили при кипячении в этаноле в присутствии водного раствора карбоната натрия. Первоначально реализуется ожидаемое сопряженное присоединение с образованием катионного интермедиата **209**, однако впоследствии происходит отрыв молекулы мочевины, присутствие которой авторами фиксировалось с помощью качественной реакции с сульфатом меди (II). Таким образом, суммарно происходит формальное присоединение бензилтиола к ацетиленовому реагенту с образованием аддукта Михаэля **210**. Ценность полученного аддукта **210** состоит в том, что он в ходе дальнейших реакций с гидразинами образует соответствующие функционализированные пиразолы **208** с выделением бензилтиола, который также был выделен из реакционных масс (схема 53).

Схема 53

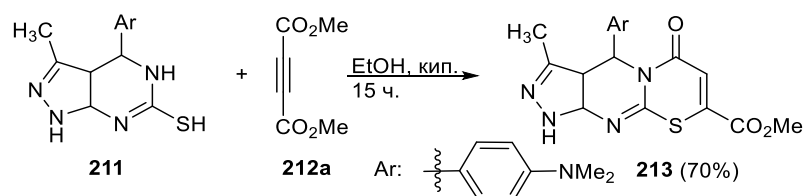


Суммарно можно сказать, что ни один атом исходной *S*-бензилзамещенной тиомочевины **206** не входит в структуру конечных пиразолов **208**, а служит для повышения региоселективности, которая была бы значительно ниже при прямой реакции гидразинов с ароилфенилацетиленами.

В качестве активного акцептора Михаэля часто применяются производные ацетилендикарбоновой кислоты **212a,b**.

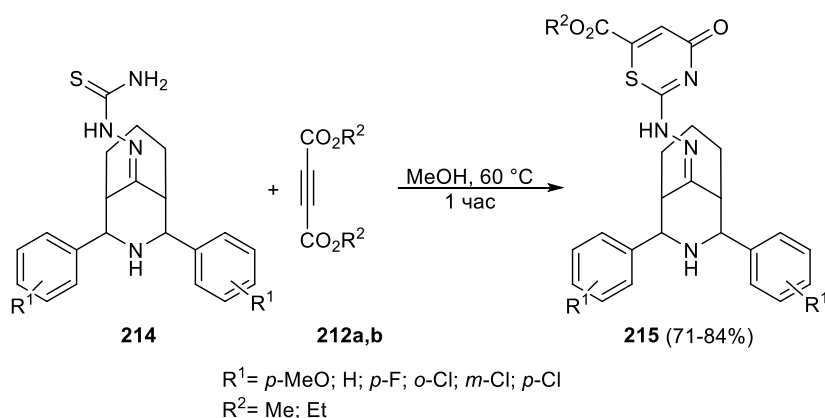
Так, авторами исследования [81] на примере пиразолопиримидин-2-тиона **211** по реакции с диметилацетилендикарбоксилатом **212a** региоселективно было получено трициклическое гетероциклическое соединение **213**, содержащее 1,3-тиазиновый фрагмент (схема 54).

Схема 54



Авторами работы [82] были синтезированы различные гидразинилзамещенные 1,3-тиазины **215** реакцией тиосемикарбазонов **214** с диалкилацетилендикарбоксилатами **212a,b**. Стадия образования 1,3-тиазинового цикла является ключевой в синтезе соединений, обладающих выраженной противораковой активностью по отношению к клеткам рака простаты человека (схема 55).

Схема 55

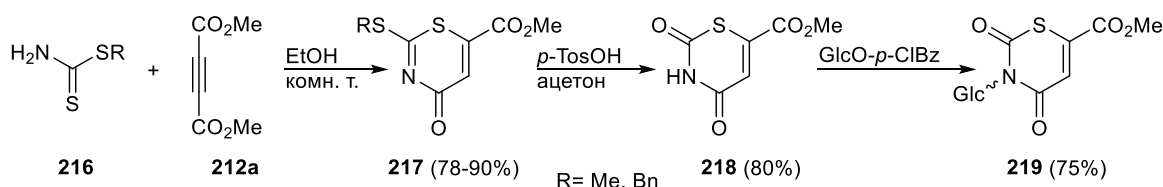


Стоит отметить, что в этой работе авторами не было зафиксировано образование побочного продукта внутримолекулярной циклизации аддукта Михаэля по другим атомам азота, хотя в случае несимметрично замещенных субстратов подобные вопросы региоселективности возникали достаточно часто.

В качестве доноров Михаэля в реакциях с диалкилацетилендикарбоксилатами кроме соединений, содержащих тиомочевинный фрагмент, также могут быть использованы

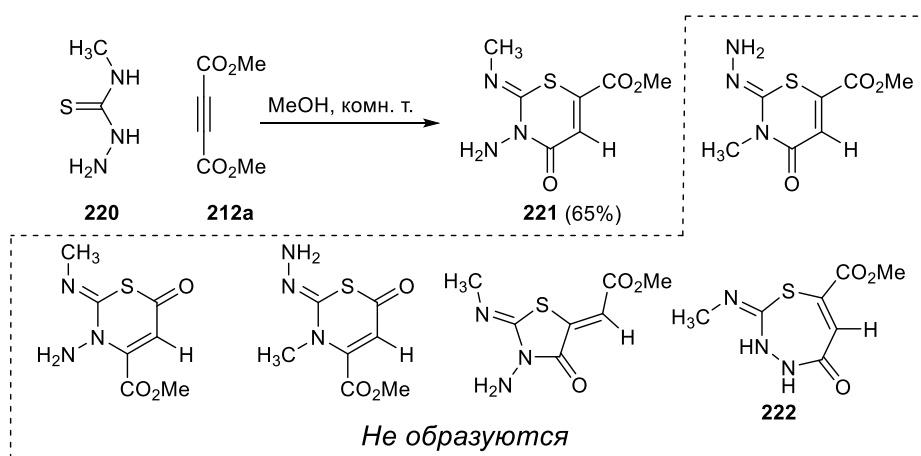
замещенные дитиокарбаматы **216** [83], что позволяет получать соответствующие тиопроизводные 1,3-тиазин-4-она **217** для их гидролиза **218** и введения в реакцию замещения по атому N с соответствующим гликозидом для получения новых нуклеозидов **219**, которые могут проявлять противовирусную и противораковую активность (схема 56).

Схема 56



Использование несимметрично замещенных тиомочевин и тиосемикарбазидов ставит вопрос региоселективности внутримолекулярной циклизации образующегося аддукта Михаэля. Так, в работе [84] на примере реакций простейших замещенных ациклических тиосемикарбазидов **220** с диметилацетилендикарбоксилатом **212a** было проведено исследование строения образующихся гетероциклических соединений. Авторы, опираясь на данные масс-спектрометрии (образующихся молекулярных ионов), а также на данные ¹H-ЯМР-спектроскопии, пришли к выводу об образовании 1,3-тиазиновой гетероциклической системы, причём образующейся посредством последовательности присоединения по Михаэлю с последующей внутримолекулярной циклизацией по атому азота N-2. Хотя наиболее нуклеофильным является атом N-1, в этом случае внутримолекулярная циклизация должна приводить к образованию семичленного гетероциклического соединения – 1,3,4-тиадиазепина **222**, что невыгодно по стерическим причинам. Таким образом, внутримолекулярная циклизация протекает по атому N-2 с образованием 1,3-тиазиновых продуктов **221** (схема 57).

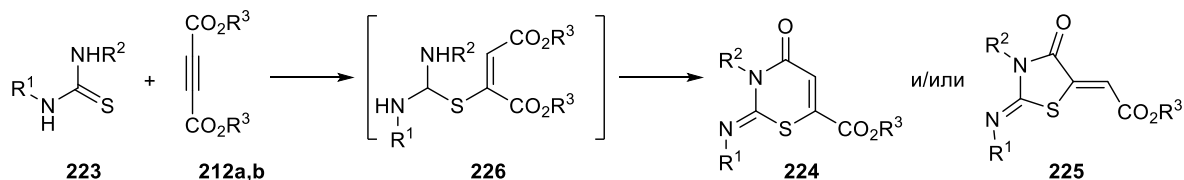
Схема 57



В результате реакции доноров Михаэля, содержащих тиомочевинный фрагмент **223** с диалкилацетилендикарбоксилатами **212a,b** наряду с производными 1,3-тиазин-4-онов **224**

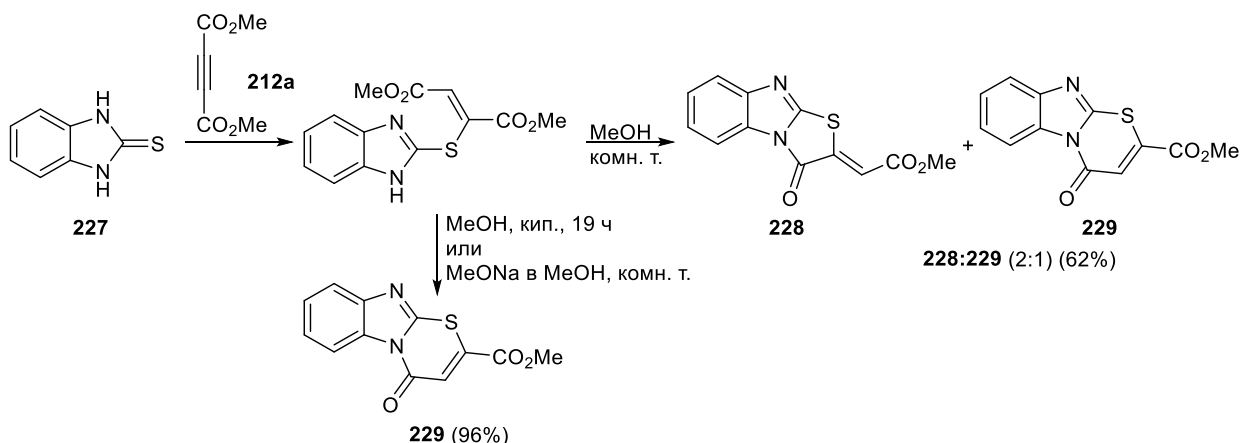
нередко образуются производные тиазолидинонов **225**. Происходит это ввиду симметричности структуры диалкилацетилендикарбоксилатов, и, следовательно, конкуренции двух сложноэфирных групп при внутримолекулярной циклизации образующегося аддукта Михаэля **226**, а также в ряде случаев бóльшей предпочтительности образования пятичленной гетероциклической системы (схема 58).

Схема 58



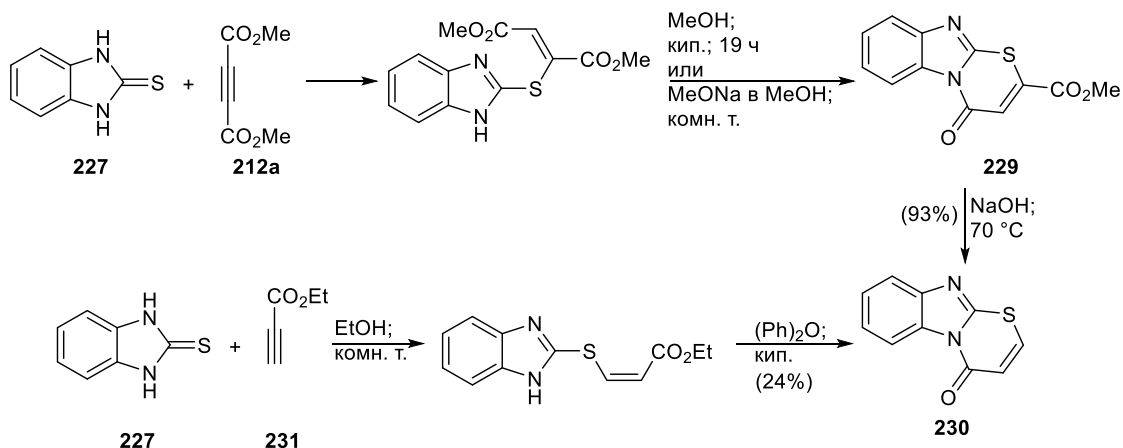
Селективность получения пяти или шестичленных гетероциклических соединений изучена авторами работы [85] на примере реакции бензимидазол-2-тиона **227** с диметилацетилендикарбоксилатом **212a**. Несмотря на подбор температурного режима и времени реакции селективно получить производное тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола **228** авторам не удалось, и для его отделения от производного 1,3-тиазино[3,2-*a*]бензимидазола **229** требовались хроматографические методы. В то же время авторами селективно получен тиазиновый продукт **229** путем более длительного кипячения в метаноле или с использованием метилата натрия в качестве основания. Показана возможность перегруппировки тиазольного продукта **228** в тиазиновый продукт **229** при продолжительном кипячении в метаноле (схема 59).

Схема 59



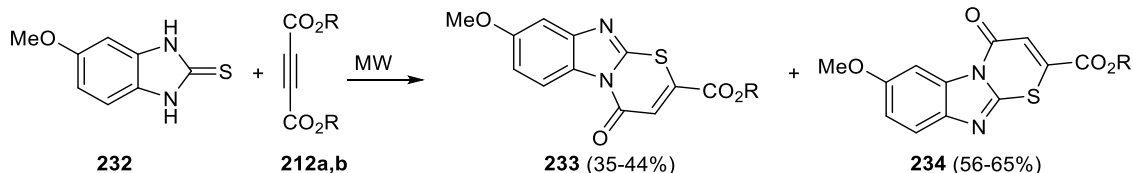
Несмотря на недостаточное в то время развитие спектральных методов анализа, авторам удалось однозначно отнести структуры соединений **228** и **229** путем получения из предположительно тиазиновой структуры **229** продукта декарбоксилирования **230** и сравнения его спектральных данных с продуктом, полученным встречным синтезом из тиона **227** и этилпропиолата **231** (схема 60).

Схема 60



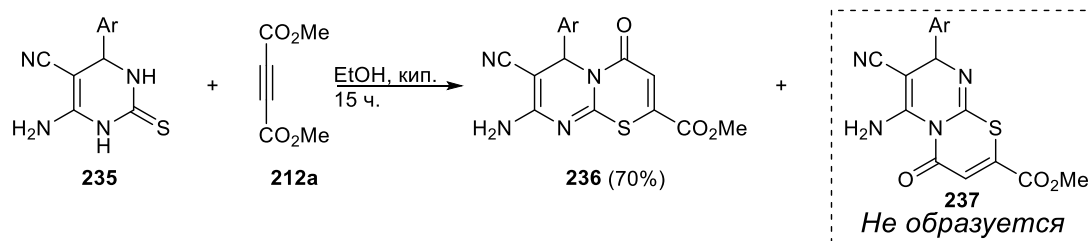
В развитие вышеописанной работы авторы [86] провели реакцию 5-метоксибензимидазол-2-тиона **232** с диметил- и диэтилацетилендикарбоксилатами **212a,b** без растворителя при микроволновом облучении. Такой подход позволил селективно получить 1,3-тиазиновые продукты без примеси производных тиазола. Однако несимметричность в строении субстрата и наличие близких по нуклеофильным свойствам атомов азота бензимидазола привели к образованию двух региоизомерных конденсированных 1,3-тиазин-4-онов **233, 234** (схема 61).

Схема 61



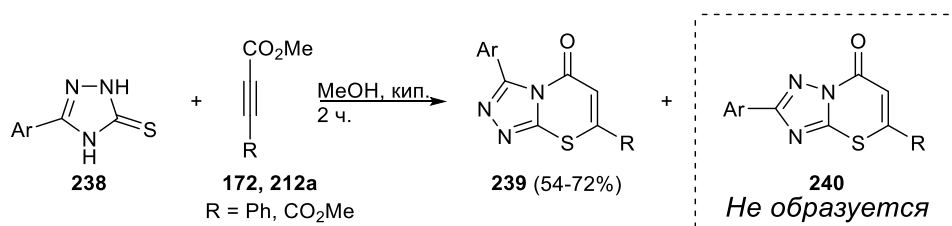
В противоположность этому при длительном кипячении в этиловом спирте производного пиримидин-2-тиона **235** с диметилацетилендикарбоксилатом **212a**, образования пары региоизомерных 1,3-тиазин-4-онов не наблюдается, авторы получили только один региоизомерный продукт **236** [87]. Однако в качестве доказательства строения полученного продукта приводятся данные ИК- и ¹H-ЯМР-спектроскопии, которые не могут однозначно служить доказательством при отнесении структуры именно к 1,3-тиазиновой, а не к тиазольной (схема 62).

Схема 62



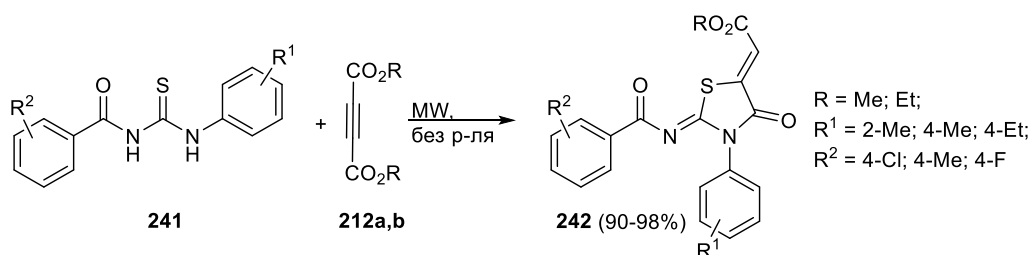
В случае реакций производных ацетиленкарбоновой кислоты **172**, **212a** с 1,2,4-триазол-3-тионами также возникают вопросы региоселективности внутримолекулярной циклизации образующегося аддукта Михаэля. Авторы работы [88] изучили соответствующие реакции 5-арилзамещенных 1,2,4-триазол-3-тионов **238** с метилфенилпропиолатом **172** и диметилацетилендикарбоксилатом **212a** и установили, что в качестве единственного продукта реакции при кипячении в метаноле образуется соответствующий конденсированный 1,3-тиазин-4-он **239**, а внутримолекулярная циклизация протекает по наиболее нуклеофильному атому азоту N-2. Свои предположения о структуре полученных соединений авторы подкрепили данными РСА (схема 63).

Схема 63



Региоселективное образование тиазолидин-4-онов **242** при проведении реакции несимметрично замещенных тиосемикарбазидов **241** с диалкилацетилендикарбоксилатами **212a,b** в условиях микроволнового облучения продемонстрировано в работе [89]. Исходя из структуры образующихся продуктов **242** можно говорить о протекании внутримолекулярной циклизации по наиболее нуклеофильному атому азота N-1, в то время как нуклеофильность атома азота N-3 снижается ввиду наличия карбонильного заместителя (схема 64).

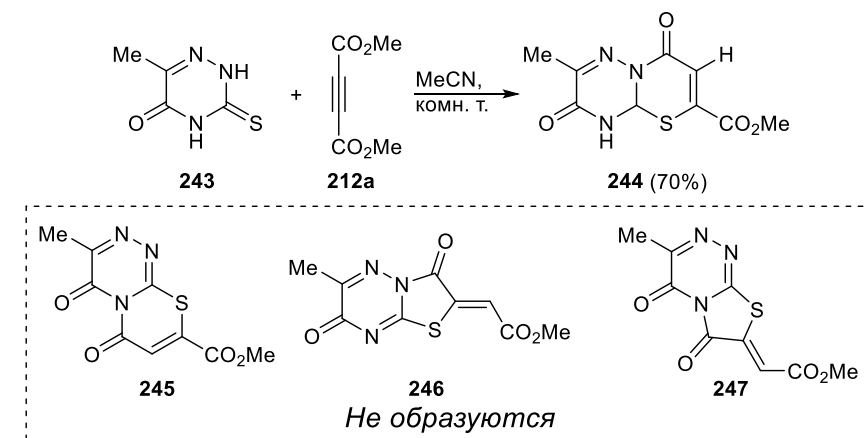
Схема 64



Как для 1,2,4-триазол-2-тионов, так и для других несимметричных соединений, содержащих тиомочевинный или тиосемикарбазидный фрагмент, таких как 1,2,4-тиазин-3-тионы, возникают вопросы региоселективности при образовании как тиазиновых, так и тиазольных продуктов по реакции с диалкилацетилендикарбоксилатами. Так, в работе [90], опираясь на литературные данные о химических сдвигах винильного протона в спектрах ¹H ЯМР для тиазиновых и тиазольных продуктов реакции бензимидазол-2-тиона с

диметилацетилендикарбоксилатом авторы склоняются к мнению об образовании 1,3-тиазиновой гетероциклической системы **244** или **245** (схема 65).

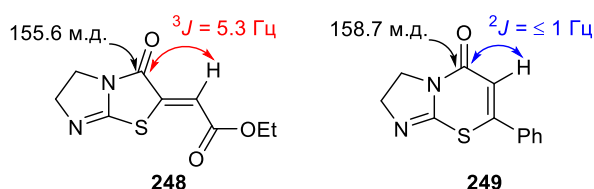
Схема 65



Авторами также были рассмотрены варианты образования тиазолидинонов **246**, **247**, однако при сравнении спектра ^{13}C ЯМР полученного соединения с таковыми для различно замещенных 1,2,4-триазинонов авторами были отвергнуты обе тиазольные структуры, а одна из тиазиновых структур **244** была выбрана как действительно образующаяся. Продукт **244** образовался, вероятно, в результате присоединения по Михаэлю к диметилацетилендикарбоксилату **212a** соединения **243** с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией по атому азота N-2, имеющему более выраженные нуклеофильные свойства в сравнении с атомом азота N-4.

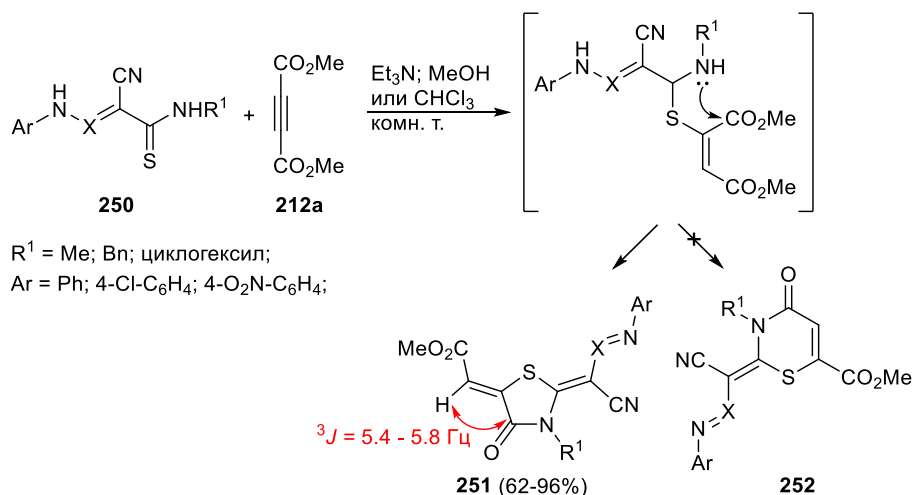
Применение спектральных методов анализа, а именно спектров ^{13}C ЯМР без развязки от протонов с проявлением констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) между атомами водорода и углерода, позволило авторам [91] однозначно установить, что для конденсированных тиазолов **248** характерна КССВ 3J между экзоциклическим винильным атомом водорода и амидным атомом углерода, равная 5.3 Гц, в то время как для конденсированных тиазинов **249** КССВ 2J между винильным эндоциклическим атомом водорода и амидным атомом углерода значительно ниже – около 1 Гц (схема 66).

Схема 66



Такой подход позволил авторам [92] надёжно подтвердить строение образующихся тиазольных продуктов **251**, полученных по реакции тиамидов **250** с диметилацетилендикарбоксилатом **212a** (схема 67).

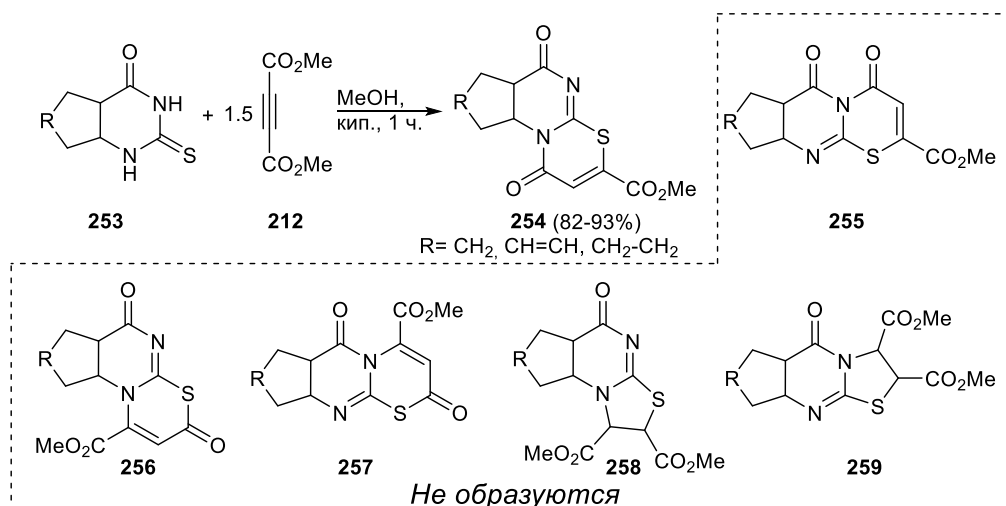
Схема 67



Подобный подход можно считать универсальным для определения строения продуктов реакций соединений, содержащих тиоамидный фрагмент, с диалкилацетилендикарбоксилатами, поскольку вне зависимости от структуры конденсированных циклов и заместителей значения КССВ, описанные авторами остаются практически неизменными.

Анализом КССВ в спектрах ЯМР ^{13}C без развязки от протонов наряду с другими спектроскопическими данными пользовались также авторы [93], которые для реакций циклических тиомочевинных субстратов **253** с переменным размером конденсированного цикла направленно получали без примесей других продуктов производные 1,3-тиазина **254** (схема 68).

Схема 68

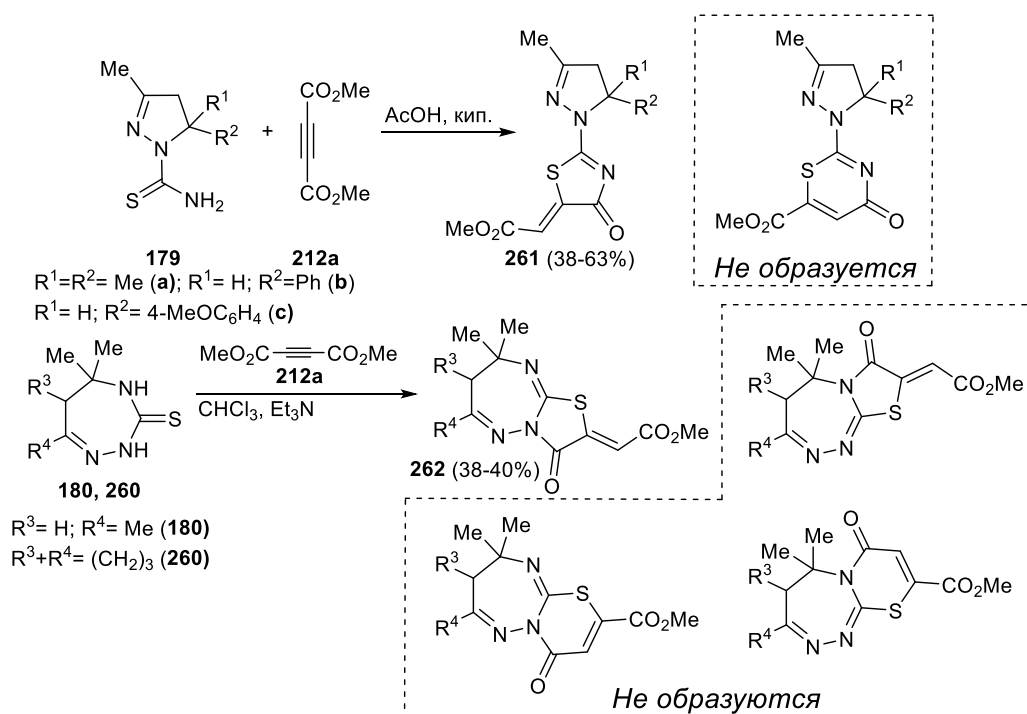


Авторами рассматривались варианты образования как тиазольных продуктов **258**, **259** в результате двух последовательных реакций присоединения по Михаэлю с циклизацией по разным атомам азота, однако они были ими исключены ввиду отсутствия соответствующих сигналов двух карбоксильных групп в ЯМР-спектрах, а также наличие

характерного сигнала олефинового протона при циклической связи C=C. Две другие пары продуктов **254-257** отвечают разным путям ацилирования и михаэлевского присоединения и разным путям циклизации промежуточного продукта. Соответственно, из оставшихся, при помощи анализа сдвигов сигналов протонов в спектрах ^1H ЯМР был выбран ожидаемый продукт **254** последовательного михаэлевского присоединения и циклизации по наиболее нуклеофильному атому азота циклического аддукта. В качестве окончательного доказательства строения полученных соединений авторы использовали анализ спектров ЯМР ^{13}C без развязки от протонов, а именно КССВ и мультиплетность сигналов, которые согласуются со структурой и литературными данными.

Две серии производных тиазола **261**, **262** получены авторами [71] с помощью реакций соединений **179**, **180**, **260**, содержащих тиамидазольный фрагмент и диметилацетилендикарбоксилатом. В отличие от описанных выше (схема 46) реакций триазепинтионов **180** с замещенными ацетилендикарбоксилатами **181**, где целевые конденсированные производные триазепины не образовывались ввиду раскрытия триазепинового цикла, реакции триазепинтионов **180**, **260** с диметилацетилендикарбоксилатом **212a** приводили к желаемым тиазолотриазепинам **262** (схема 69).

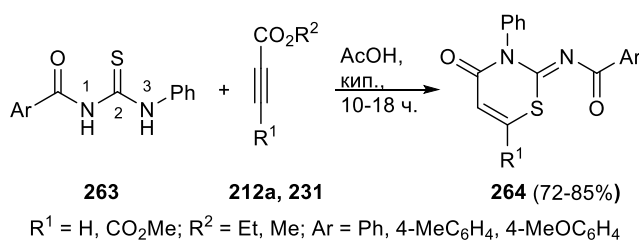
Схема 69



Авторами также был использован анализ КССВ в спектрах ЯМР ^{13}C без развязки от протонов, которые наряду с анализом 2D-NOESY спектров служили для однозначного доказательства строения образующихся соединений.

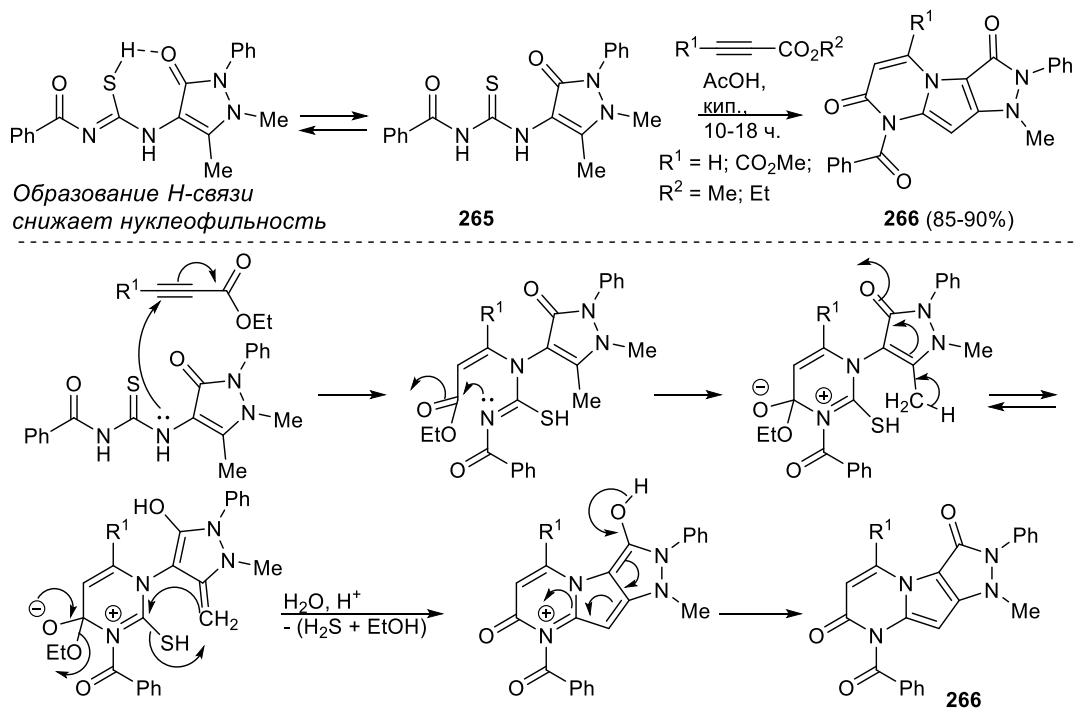
Вопрос региоселективности образования тех или иных продуктов реакции ациклических тиомочевин с производными ацетиленкарбоновой кислоты также освещен в работе [35]. Серия моноциклических 1,3-тиазин-4-онов **264** получена кипячением несимметрично замещенных тиомочевин **263** с этилпропиолатом **231** или диметилацетилендикарбоксилатом **212b** в уксусной кислоте. Исходя из структуры синтезированных соединений можно предположить, что в образующемся аддукте тиа-михаэлевского присоединения происходит внутримолекулярная селективная атака по карбонильной группе наиболее нуклеофильным (схема 70).

Схема 70



Описана также реакция тиомочевин **265**, замещенной по атому азота N-3 гетероциклическим функционализированным пиразол-3-оновым фрагментом, с этилпропиолатом **231** в аналогичных условиях при кипячении в уксусной кислоте [35]. Однако в данном случае ни данные масс-спектрометрии конечного соединения, ни данные ЯМР-спектроскопии не отвечали предполагаемой брутто-формуле и строению ожидаемого 1,3-тиазинового производного. Оказалось, что в конечном соединении отсутствует атом серы. На основании спектральных данных авторы пришли к структуре **266** и предложили механизм ее образования, согласно которому сначала происходит присоединение по Михаэлю аминогруппы N(3)H с последующей внутримолекулярной циклизацией по атому азота N-1. За счет миграции двойной связи и 1,2-гидридного сдвига происходит образованием экзоциклической =CH₂-группы, нуклеофильное присоединение которой по эндоциклической двойной связи с элиминированием молекул этанола и сероводорода приводит к трициклическому соединению **266** (схема 71).

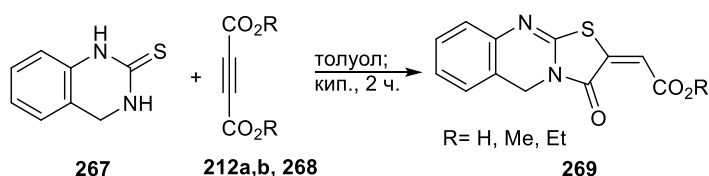
Схема 71



Такую реакционную способность авторы объясняют образованием внутримолекулярной водородной связи между SH-группой тиомочевинного фрагмента и карбонильной группой пиразол-3-она, что снижает нуклеофильность тиольной группы по сравнению с атомами азота. Таким образом, несмотря на то что реакции тиомочевин с производными ацетиленкарбоновых кислот хорошо изучены, влияние заместителей при атомах азота может в корне менять ход реакции и приводить к неожиданным результатам.

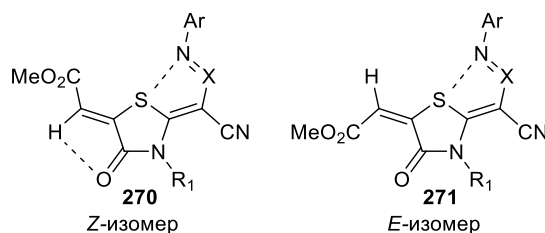
Замещенные производные тиазоло[2,3-*b*]хиназолина **269** получены авторами [94] кипячением в толуоле хиназолинтиона **267** с ацетилендикарбоновой кислотой **268** или ее метиловым и этиловым эфирами **212a,b** (схема 72). Достаточно необычной выглядит присваиваемая авторами *E*-конфигурация экзоциклической связи C=C, подтверждение чему авторы не приводили, тогда как в большинстве работ описано преимущественное образование *Z*-изомерных продуктов.

Схема 72



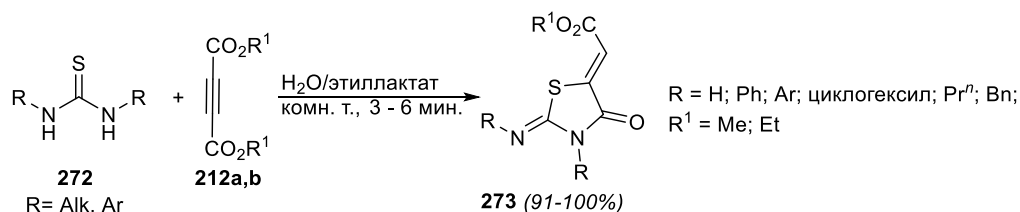
Так, авторами [92] оценивается соотношение *E/Z* изомеров моноциклических тиазолов **270**, **271** в диапазоне от 1:4 до 1:10 соответственно. Авторы связывают такое преимущественное образование *Z*-изомеров с наличием внутримолекулярной водородной связи между винильным протоном и амидным атомом кислорода (схема 73).

Схема 73



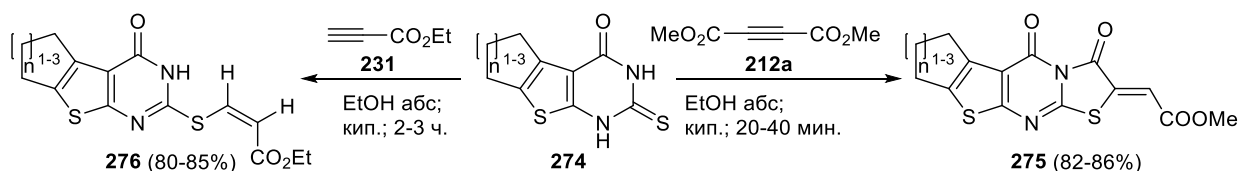
Метод синтеза моноциклических тиазолидин-4-онов **273** по реакции тиомочевин **272** с диалкилацетилендикарбоксилатами **212a,b** в мягких условиях в смеси вода/этиллактат в различных соотношениях при комнатной температуре был разработан авторами [95]. Предлагаемый подход позволяет получать целевые соединения **273** с высокими выходами в течение нескольких минут, что делает данный метод весьма привлекательным (схема 74).

Схема 74



Возможность построения более сложных гетероциклических систем на основе реакции циклических тиомочевин **274** с карбонильными производными ацетилена **212a, 231** была изучена в работе [34], в которой реакция с диметилацетилендикарбоксилатом **212a** протекала строго с образованием тиазольных продуктов **275**, в то время как с этилпропиолатом **231** даже при более долгом проведении реакции образовывался только аддукт Михаэля **276**, а не ожидаемый авторами тиазиновый продукт циклизации. В данном случае такое протекание реакции можно объяснить меньшей реакционной способностью соответствующего аддукта Михаэля (схема 75).

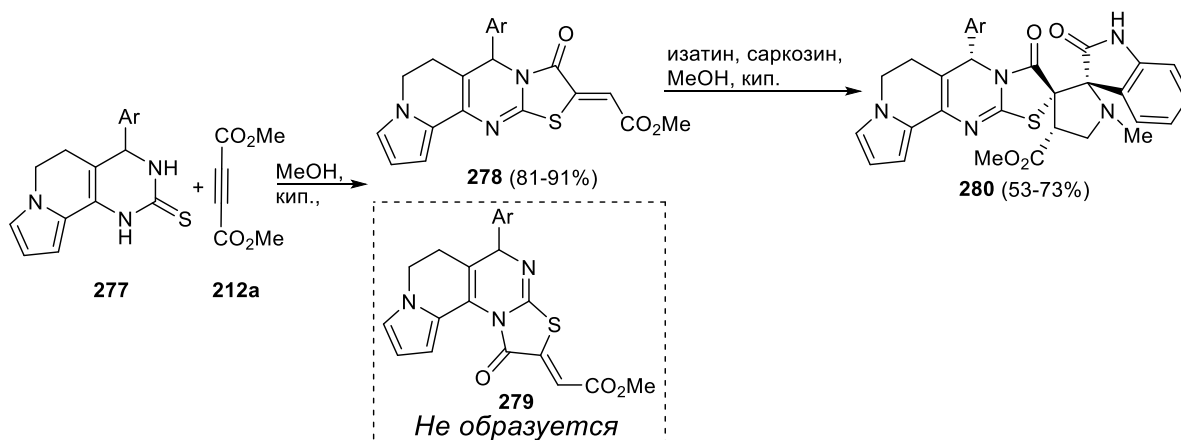
Схема 75



Осуществлён синтез полигетероциклических конденсированных производных тиазола **278** по реакции пиримидин-2-тионов **277** с диметилацетилендикарбоксилатом **212a**. Авторами [58] отмечается региоселективность в образовании продукта **278**, в то время как образования изомерных продуктов **279** не наблюдалось. Полученные таким образом соединения **278** в дальнейшем были использованы в стереоселективном синтезе

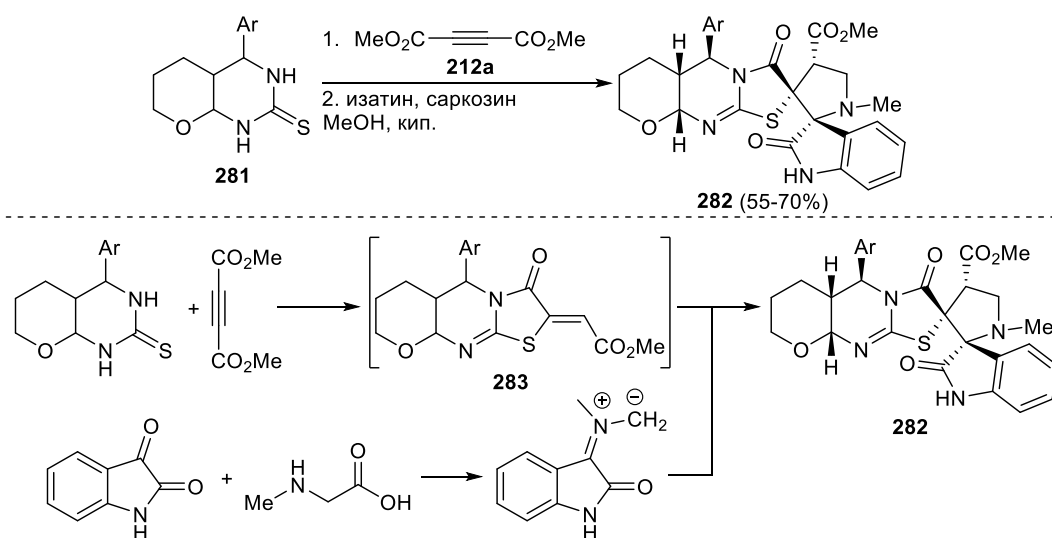
диспиропирролидиноксиндольных производных **280** на основе трехкомпонентной реакции с изатином и саркозином (схема 76).

Схема 76



Аналогичный подход к синтезу диспиропирролидиноксиндольных производных тиазола был применен авторами [64]. В отличие от работы [58] синтез целевых спироциклических соединений **282** осуществлялся в одnoreакторном режиме непосредственно из пиримидин-2-тионов **281** и диметилацетилендикарбоксилата **212a** с последующим добавлением саркозина и изатина. Здесь также нужно отметить, что промежуточное образование конденсированных тиазолов **283** происходит региоселективно, равно как и дальнейшая реакция диполярного циклоприсоединения происходит стереоселективно с образованием единственного стереоизомера (схема 77).

Схема 77

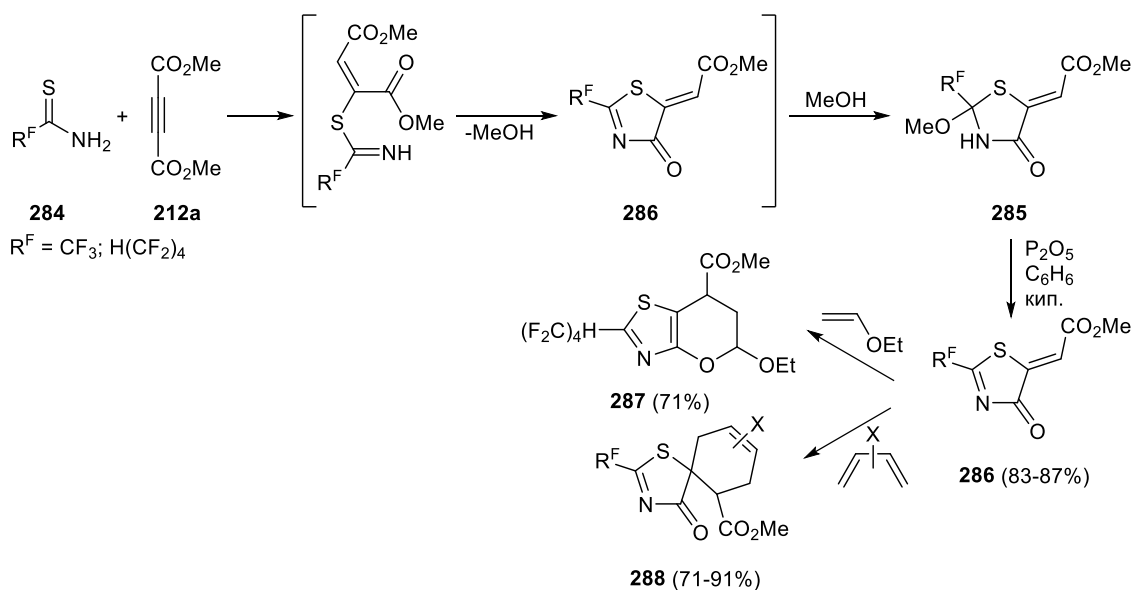


Реакции диметилацетилендикарбоксилата **212a** с тиамидами, содержащими фторированные заместители **284**, могут приводить к 2-метоксипроизводным тиазолидин-4-онов **285** ввиду сильного электроноакцепторного эффекта полифторированных заместителей, что было описано авторами [59]. Выделяющаяся в ходе реакции молекула

метанола присоединяется к промежуточно образуемому тиазолидин-4-ону **286** по активированной связи C=N. Однако получить желаемые тиазолидин-4-оны **286** можно путем обработки метоксипроизводного **285** оксидом фосфора (V) (схема 78).

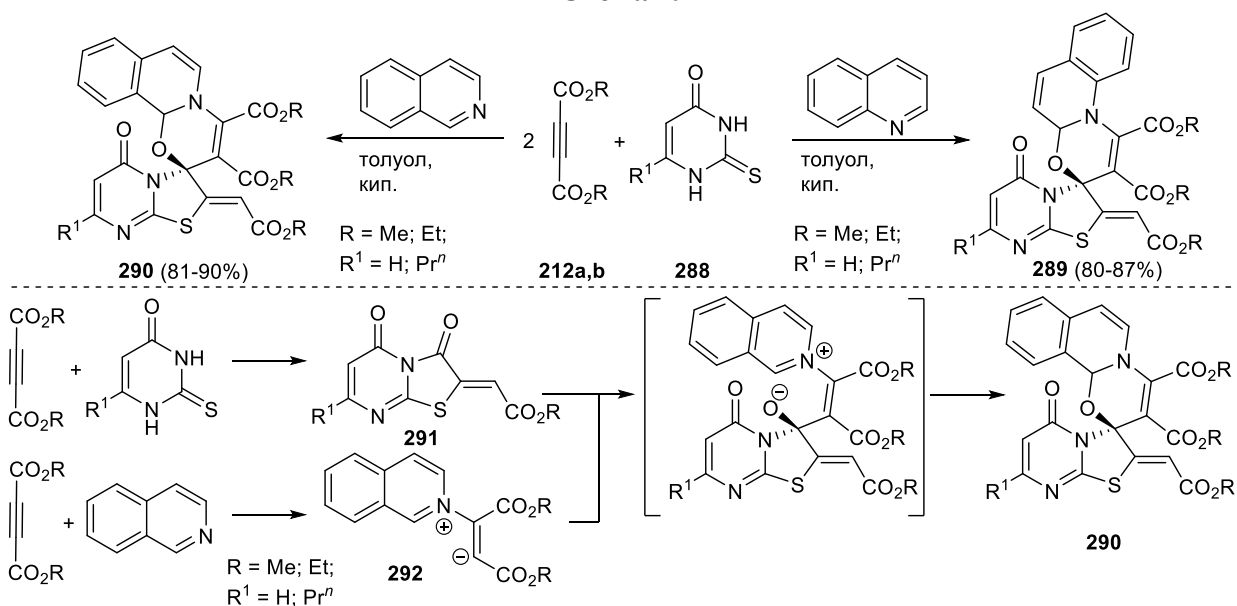
Полученные таким образом продукты **286** могут вступать в реакции [4+2]-циклоприсоединения как в качестве гетеродиеновой, компоненты, так и в качестве диенофила с образованием конденсированных пиранильных **287** и спироциклических циклогексенильных **288** продуктов соответственно. В то же время метоксипроизводные **285** не вступают в аналогичные реакции циклоприсоединения.

Схема 78



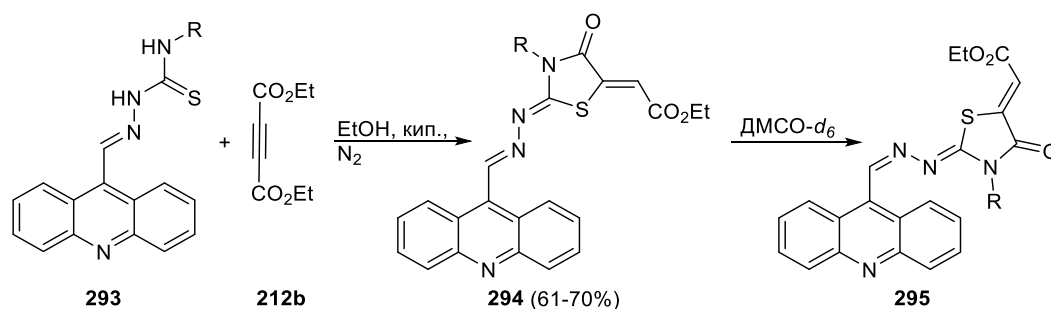
Однореакторный метод получения спироциклических производных тиазолопиримидина, содержащих фрагменты оксаинохинолина **289** или оксаиноизохинолина **290**, предложен авторами работы [96]. Разработанный метод синтеза предполагает использование двухкратного избытка диалкилацетилендикарбоксилата **212a,b** для двух независимых реакций Михаэля: 1) с пиримидин-2-тионом **288** для получения соответствующего тиазолопиримидина **291**; 2) с хинолином или изохинолином с образованием цвиттерионного аддукта **292**, который далее реагирует с тиазолопиримидином **291** по карбонильному атому C, и после внутримолекулярной циклизации образуются соответствующие спироциклические производные **289** или **290** (схема 79).

Схема 79



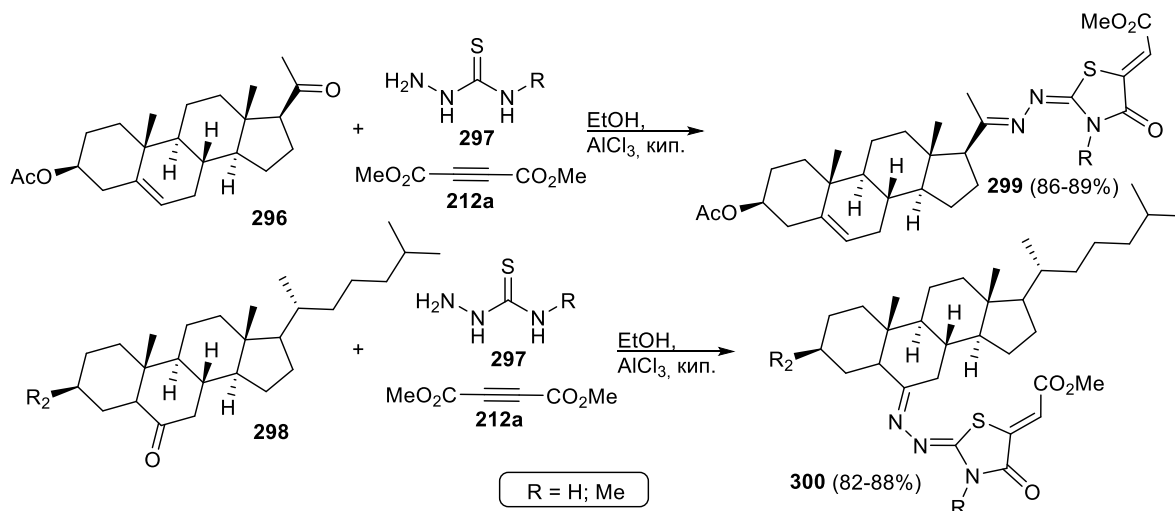
Использование тиосемикарбазонов в реакциях с диалкилацетилендикарбоксилатами дает возможность получения гидразонопроизводных тиазолидин-4-онов, что было описано авторами [97] на примере взаимодействия тиосемикарбазона акридина **293** с диэтилацетилендикарбоксилатом **212b**. Авторами используются общепринятые условия проведения реакции в этиловом спирте при кипячении в атмосфере азота. Отмечается, что реакция внутримолекулярной циклизации протекает селективно по атому азота N-4 фрагмента тиосемикарбазона с образованием только соответствующих (*E,Z*)-изомеров **294**, которые могут подвергаться спонтанной изомеризации в соответствующие (*Z,Z*)-изомеры **295** в ДМСО-*d*₆ (схема 80).

Схема 80



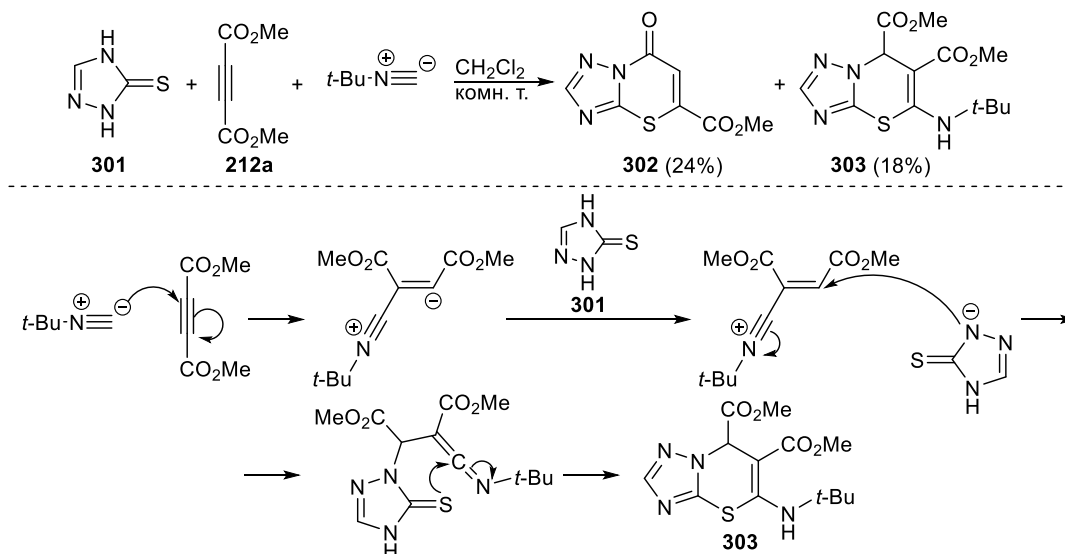
Возможность использования диметилацетилендикарбоксилата **212a** для сборки тиазолидин-4-онового цикла с одновременной его функционализацией в ходе многокомпонентной реакции со стероидными альдегидами и кетонами продемонстрирована в работе [98]. В качестве катализатора конденсации тиосемикарбазида **297** с карбонильной группой стероида **296**, **298** использовался хлорид алюминия (III), а оба типа гидразонопроизводных тиазолидин-4-она **299**, **300** образовывались в виде соответствующих (*E,E*)-изомеров (схема 81).

Схема 81



Возможность направления реакции соединений, содержащих тиомочевинный фрагмент, с диалкилацетилендикарбоксилатами в сторону образования производных триазина с дополнительной функционализацией конечных соединений предоставляет использование изонитрилов для введения в многокомпонентную реакцию с триазолтионами **301** и диметилацетилендикарбоксилатом **212a**. Так, авторам исследования [99] удалось получить смесь двух продуктов **302**, **303** в результате реализации двух механизмов реакции. Образование триазолотиазина **302** включает присоединение тиола по Михаэлю с последующей циклизацией по атому азота, описанные в большинстве работ. Образование триазолотиазина **303** говорит о первоначальном присоединении к диметилацетилендикарбоксилату **212a** *tert*-бутилизонитрила с последующим присоединением аза-Михаэля депротонированного субстрата **301** к алкеновому аддукту и внутримолекулярной тиа-реакцией Михаэля с образованием соответствующего продукта **303** (схема 82).

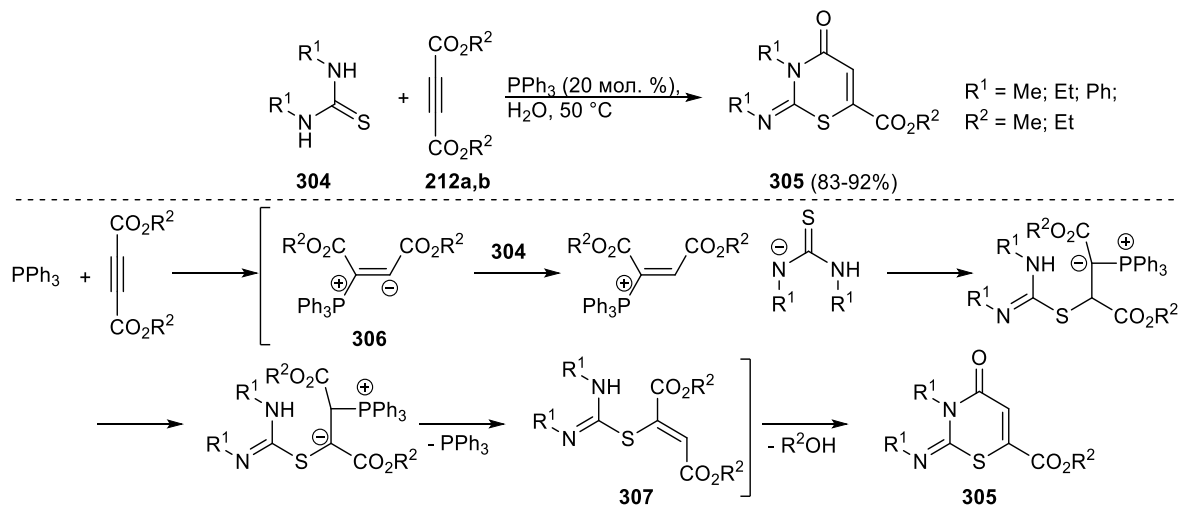
Схема 82



Косвенно предложенные механизмы реакции подтверждает влияние порядка добавления реагентов на состав продуктов реакции. При добавлении изоцианида к реакционной смеси диметилацетилендикарбоксилата **212a** и 1,2,4-триазолтиона **301** образования продукта **303** не наблюдалось. Только добавление изоцианида к диалкилацетилендикарбоксилату с последующим постепенным добавлением субстрата **301** позволяло получить продукт **303**. Выходы продуктов реакции достаточно низкие (20%), однако возможность получения 1,3-тиазинов, содержащих как обе сложноэфирные группы исходного диалкилацетилендикарбоксилата, так и аминогруппу от исходного изоцианида открывает перспективы дальнейшей функционализации и практического использования этих соединений.

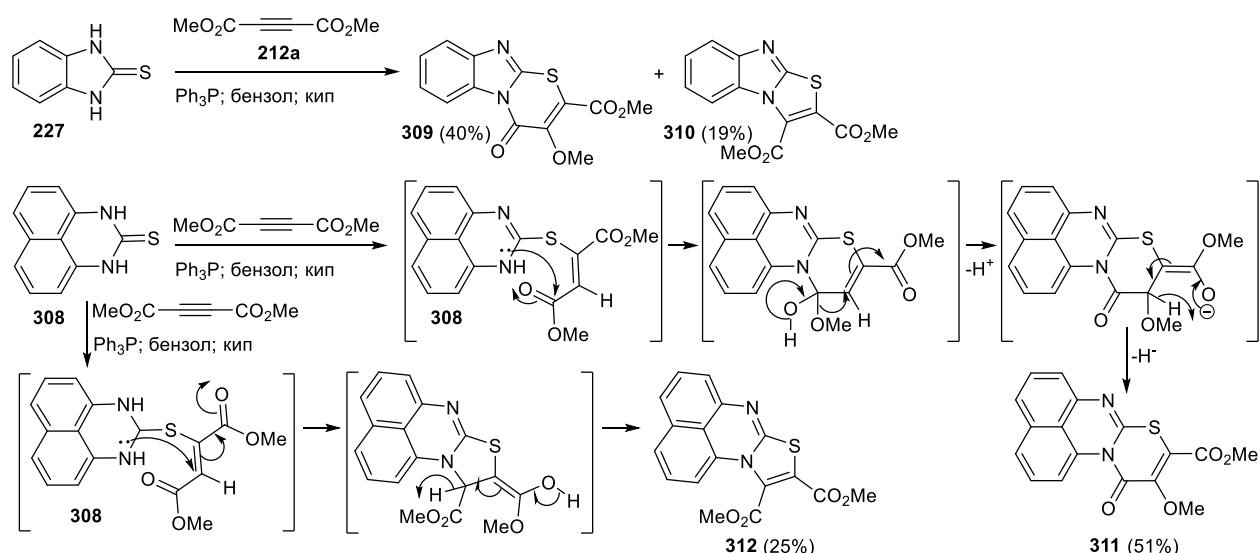
Как и для реакций с производными ацетиленкарбоновой кислоты, в литературе описано [100] использование катализаторов реакций ацетилендикарбоновой кислоты и ее эфиров с тиоамидами и их производными. Так, при использовании трифенилфосфина как катализатора реакции симметричных тиомочевин **304** с диалкилацетилендикарбоксилатами **212a,b** в воде удается получить целевые моноциклические производные 1,3-тиазин-4-она **305** с выходами от 83%. По мнению авторов, на первом этапе в результате присоединения по Михаэлю трифенилфосфина к ацетилену **212** образуется цвиттер-ионный интермедиат **306**, тем самым создавая активированный этиленовый компонент. Затем происходит присоединение серы по Михаэлю, перераспределение зарядов и отщепление молекулы трифенилфосфина с образованием желаемого аддукта Михаэля **307**, который впоследствии подвергается внутримолекулярной циклизации по атому азота с образованием целевого 1,3-тиазин-4-она **305**. Ценность данного метода заключается в том, что в отсутствие трифенилфосфина реакция не протекает и приводит к выделению исходных реагентов в неизменном виде (схема 83).

Схема 83



Как 1,3-тиазины **309**, **311**, так и тиазолы **310**, **312** получены авторами [101] по реакциям диметилацетилендикарбоксилата **212a** с бензимидазол-2-тионом **227** и 1*H*-перимидин-2(3*H*)-тионом **308** при использовании каталитических условий, а именно добавки трифенилфосфина. Данную реакцию отличает то, что для тиазольных продуктов **310**, **312** на стадии внутримолекулярной циклизации аддукта Михаэля **313** происходит не атака по карбонильному атому, а присоединение по C=C связи, в результате чего в продукте реакции сохраняются сложноэфирные группы, а весь процесс формально выглядит как циклоприсоединение. В случае же тиазиновых продуктов **309**, **311** атака по карбонильному атому происходит, но на стадии, когда обычно происходит отрыв молекулы метанола, происходит миграция метокси-группы в альфа-положение к карбонильному атому углерода (схема 84).

Схема 84



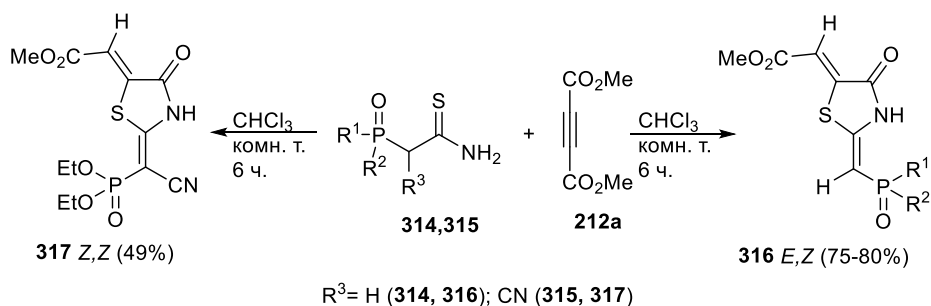
Подобная неселективность протекания реакций ведёт к необходимости использования специальных методов очистки и выделения. В данном случае авторы использовали хроматографическое разделение продуктов на ТСХ пластинках. Анализ выходов полученных соединений показал, что тиазиновые продукты **309** и **311** являются основными, в то время как тиазольные продукты **310** и **312** являются минорными, а их соотношение, вне зависимости от используемого субстрата, составляет 2:1.

Кроме использования фосфиновых катализаторов также описан [102] способ направленного получения фосфорилметилензамещенных тиазолидин-4-онов **316**, **317** из тиамидов с фосфорильным заместителем в α -положении **314**, **315** и диметилацетилендикарбоксилата **212a**. Поскольку в этом случае в конечном соединении есть две экзоциклические связи C=C, то возможно образование 4 изомерных продуктов. По данным РСА установлено образование из тиамидов **314** только *E,Z*-изомера **316**, в то время

как из тиоамидов **315**, замещенных в α -положении также цианогруппой, образуются исключительно *Z,Z*-изомеры **317**. Авторы объясняют такую разницу в региоселективности образованием водородных связей. Так, для *E,Z*-изомеров **316** реализуются межмолекулярные водородные связи между атомом кислорода фосфинового заместителя с атомом азота, в то время как для *Z,Z*-изомеров **317** реализуются внутримолекулярные контакты между атомом серы и атомами кислорода фосфорильного заместителя и карбоксильной группы (схема 85).

Также авторами установлено, что полученные соединения в различных растворителях претерпевают изомеризацию, а именно *E,Z*-изомеры **316** трансформируются в соответствующие *Z,Z*-изомеры, а *Z,Z*-изомеры **317** частично трансформируются в *E,Z*-изомеры.

Схема 85



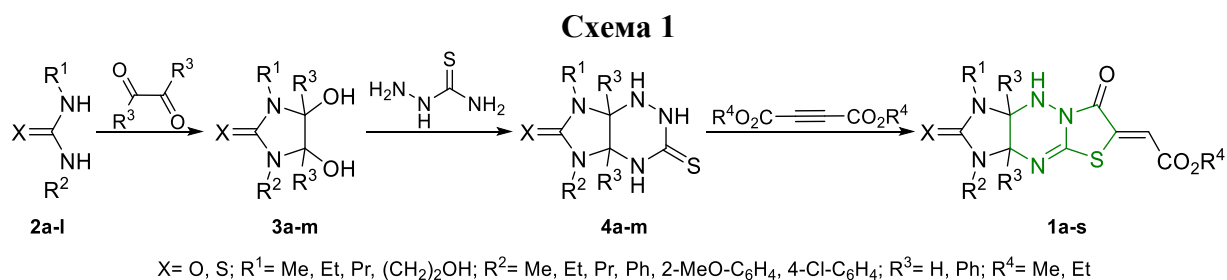
Таким образом, из всего вышеперечисленного многообразия методов и подходов к синтезу серосодержащих полигетероциклических соединений, включающих реакцию Михаэля, как предоставляющие наибольшие перспективы для дальнейшей функционализации можно выделить реакции тиомочевинных субстратов с замещенными ацетиленкарбоновыми кислотами ввиду наличия акцепторной кратной связи, доступной для дальнейших реакций замещения и циклоприсоединения.

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ*

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

3.1 Синтез новых имидазотиазолотриазинов по реакциям тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с диалкилацетилендикарбоксилатами¹

Первый этап диссертационного исследования посвящен получению имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов **1a-s**, синтезированные по реакции Михаэля 5,7-дизамещенных 3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов **4a-m** с диметилowym и диэтиловым эфирами ацетилендикарбоновой кислоты (схема 1).



Общий путь синтеза исходных бициклических соединений **4a-m** является изученным в лаборатории процессом [13,103–107] и состоит в поэтапном получении 1,3-дизамещенных-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов(тионов) **3a-m** путем конденсации

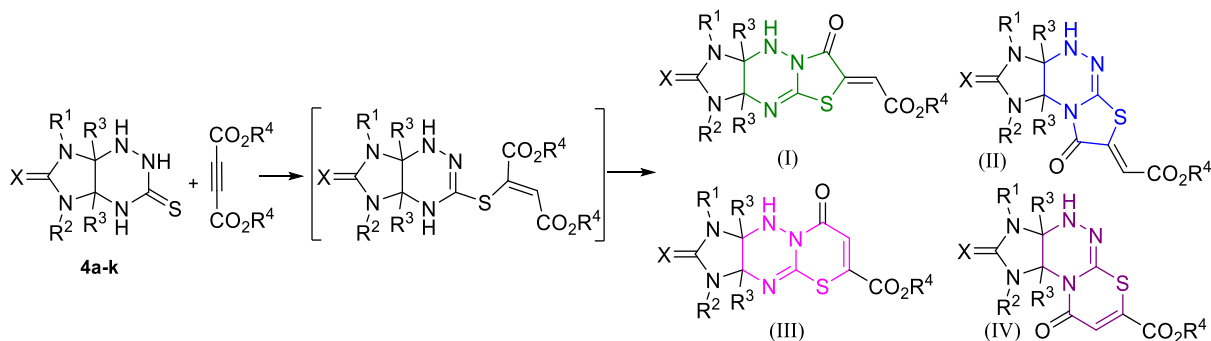
* В данной главе используется независимая нумерация соединений, схем, таблиц и рисунков

¹ Izmest'ev A.N., Vinogradov D.B., Kolotyrykina N.G., Kravchenko A.N., Gazieva G.A. Synthesis of functionalized imidazo[4,5-*e*]thiazolo[3,2-*b*]triazines by condensation of imidazo[4,5-*e*]triazinethiones with DMAD or DEAD and rearrangement to imidazo[4,5-*e*]thiazolo[2,3-*c*]triazines // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2021. – V. 17. – P. 1141–1148.

соответствующих мочеви́н (**2a-f**) или тиомочеви́н (**2g-l**) с 40%-ым водным раствором глиоксаля (**3a,d,e,l**) или его тримером дигидратом (**3b,c,g-k,m**), либо с бензилом (**3f**). Дальнейшим взаимодействием полученных диолов **3a-m** с тиосемикарбазидом были получены соответствующие 5,7-дизамещенные-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-оны (**4a-m**). Стоит заметить, что соединения **4a-m**, содержащие два стереоцентра при атомах углерода C(4a) и C(7a), имеют только *цис*-конфигурацию, ввиду чего все полученные из имидазотриазинтионов соединения представляют собой рацемические смеси двух энантиомерных продуктов.

Последующая стадия получения целевых имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов **1a-s** из соединений **4a-m** по реакции с диалкилацетилендикарбоксилатами представляет собой последовательность реакций тиа-михаэлевского присоединения и внутримолекулярной циклизации образующегося аддукта Михаэля по атому азота. Однако учитывая то, что молекула образующегося аддукта Михаэля имеет сразу 2 нуклеофильных атома азота для последующей циклизации, а также то, что остаток ацетилендикарбоновой кислоты имеет сразу 2 электрофильных центра, возможно образование четырёх типов продуктов **I-IV**, каждый из которых отвечает тому или иному ходу протекания внутримолекулярной циклизации (схема 2).

Схема 2



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

В качестве стартовых условий при оптимизации были выбраны ранее разработанный метод для синтеза имидазотиазолотриазинов из бициклических субстратов **4** с бромуксусной кислотой [108,109], а именно нагревание реакционной смеси до 50-55 °С в уксусной кислоте. Однако для модельной реакции 5,7-диметил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-она (**4a**) с диэтилацетилендикарбоксилатом в аналогичных условиях наряду с целевым соединением **1a** наблюдалось значительное образование тиазолотриазина ангулярного типа **II** (**5a**, таблица 1, строка 5), что было установлено по данным ЯМР-мониторинга реакции. Понижение температуры позволило увеличить общий выход смеси продуктов **4a** и **5a**, а также повысить региоселективность

образования продукта типа **I** (**4a**, таблица 1, строки 6-7). В то же время проведение реакции в кипящих спиртах ведёт к понижению региоселективности, а добавление к реакционной массе соляной кислоты ведёт к разложению исходного субстрата (таблица 1, строки 1-4). Таким образом, проведение реакции в уксусной кислоте при комнатной температуре было выбрано как оптимальное для субстратов **4a-e** ($X = O, R^3 = H$). В случае субстрата с фенильными заместителями в мостиковых положениях **4f** ($X = O, R^3 = Ph$) проведение реакции в кипящих спиртах не приводило к значительному образованию побочного продукта, вероятно по стерическим причинам. Что же касается несимметричных субстратов **4g-k** ($X = S, R^3 = H$), то для них оптимальным также оказалось кипячение в метаноле, поскольку проведение реакций в уксусной кислоте при комнатной температуре приводило к выделению исходных реагентов (схема 3, таблица 1).

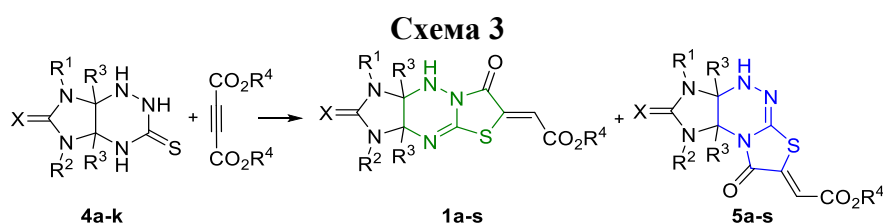


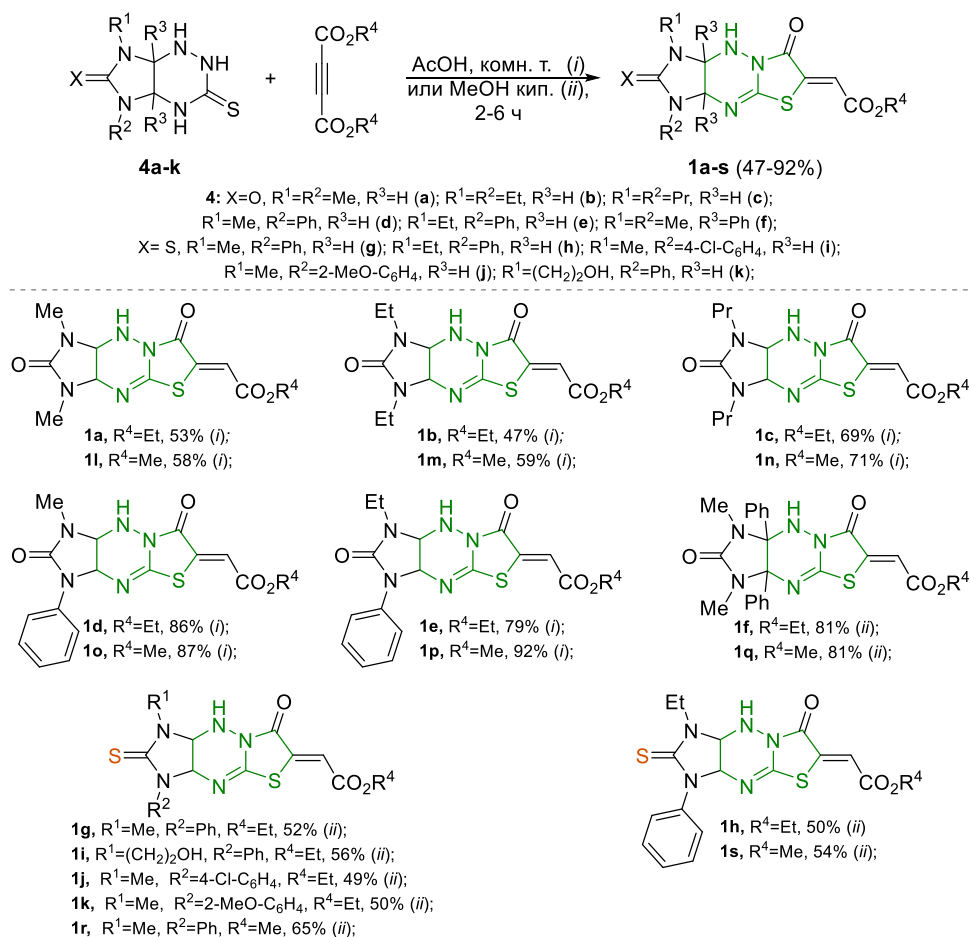
Таблица 1. Оптимизация условий реакции имидазотриазинтионов с диэтилацетилендикарбоксилатом в зависимости от структуры субстрата.

№ п/п	Субстрат 4	X	R ¹ , R ² , R ³	R ⁴	Условия	1/5	Общий выход 1+5 , %
1	4a	O	R ¹ =R ² =Me, R ³ =H	Et	MeOH, кип., 2 ч	38/62	80
2					95% EtOH, кип., 2 ч	30/70	72
3					Безв. EtOH, кип., 2 ч	32/68	71
4					MeOH + HCl, кип., 2 ч	—	0, разложение.
5					AcOH, 50 °C, 2 ч	83/17	72
6					AcOH, 40 °C, 2 ч	84/16	79
7					AcOH, 20 °C, 2 ч	91/9	80
8	4d	O	R ¹ =Me, R ² =Ph, R ³ =H	Et	MeOH, кип., 2 ч	77/23	48 ^a
9					AcOH, 20 °C, 2 ч	100/0	64 ^b
10					AcOH, 20 °C, 4 ч	100/0	86
11					AcOH, 20 °C, 6 ч	100/0	85
12	4f	O	R ¹ =R ² =Me, R ³ =Ph	Et	MeOH, кип., 2 ч	97/3	81
13					95% EtOH, кип., 2 ч	100/0	68
14					Безв. EtOH, кип., 2 ч	100/0	51
15	4g	S	R ¹ =Me, R ² =Ph, R ³ =H	Et	MeOH, кип., 4 ч	100/0	52
16					AcOH, 20 °C, 4 ч	—	0
17					AcOH, 20 °C, 72 ч	—	0

^a Индивидуальный продукт **1d** не был выделен. ^b Продукт **1d** выделен в смеси с исходным **4d**.

Подобранные условия показали себя универсальными для каждого подтипа субстратов **4** и для реакций с диметилацетилендикарбоксилатом. Таким образом, в оптимизированных условиях был получен широкий спектр неизвестных ранее функционализированных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов **1a-s** (схема 4).

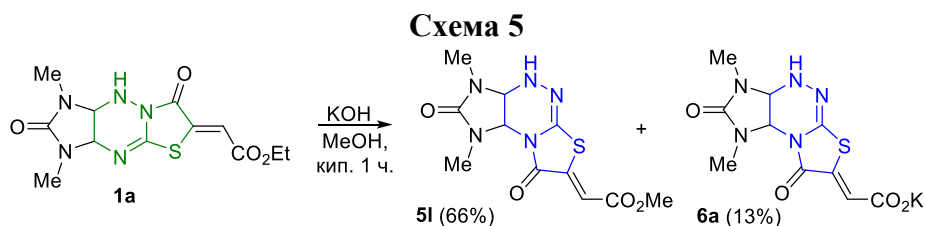
Схема 4



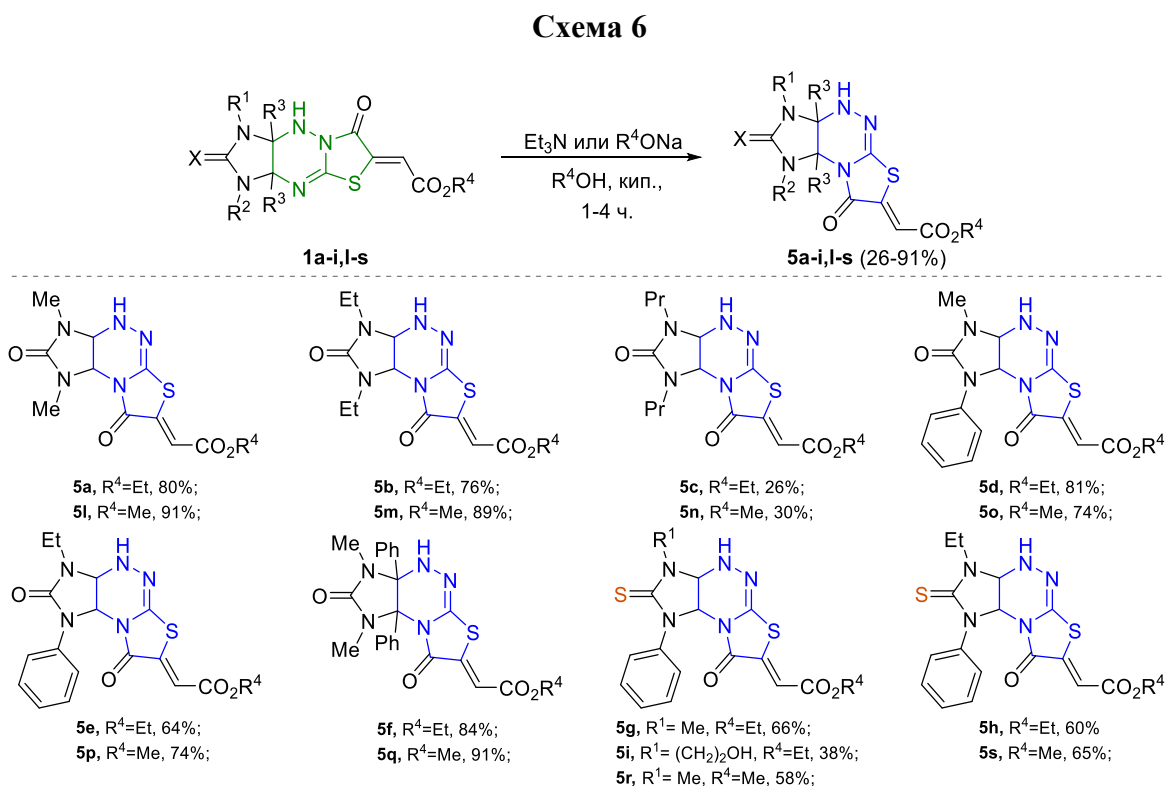
Отметим, что попытки получения имидазотиазолотриазинов из 5,7-диметилгексагидро-3*H*-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3,6(4*H*)-дитиона (**4l**) в оптимальных для 5,7-диалкильных симметрично замещённых имидазотриазинтионов (**4a-c**), а именно в уксусной кислоте при комнатной температуре, приводили только к выделению исходного субстрата **4l** в неизменном виде.

Далее, учитывая факт образования побочных продуктов типа **5** (схема 3, таблица 1), а также разработанные ранее [10,11,110,111] методики перегруппировки линейных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов в их ангулярные изомеры – имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазины, была изучена возможность основно-индуцируемого получения продуктов **5**. Ранее [10,11,110,111] для перегруппировок арилиденовых производных имидазотиазолотриазинов в качестве основания использовался 40%-ый водный раствор KOH. Использование аналогичных условий для соединения **1a** действительно приводило к

целевой ангулярной гетероциклической системе **5**, однако сопровождалось переэтерификацией и гидролизом сложноэфирной группы с образованием метилового эфира **5l** и калиевой соли **6a** (схема 5).



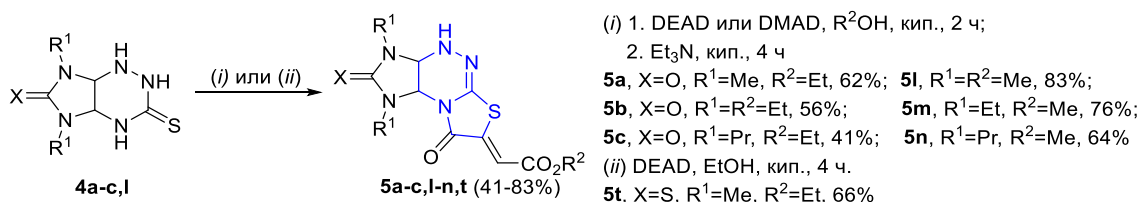
В связи с нежелательными процессами переэтерификации и образования соответствующих ангулярных калиевых солей ранее разработанный метод был адаптирован для соединений **1**. Оптимальной для несимметрично замещенных соединений показала себя перегруппировка в присутствии соответствующих заместителю R^4 алколюлятов натрия в кипящих метаноле (для $R^4 = \text{Me}$) или этаноле (для $R^4 = \text{Et}$). В случае 1,3-диалкиламещенных соединений оптимальным оказалось проведение реакции в присутствии эквимольных количеств триэтиламина при кипячении в соответствующих спиртах (схема 6), тогда как для несимметрично 1,3-дизамещенных, равно как и для дифениламещенных соединений **1f,q** перегруппировка в присутствии триэтиламина не протекала.



Далее была показана возможность *one-pot* получения симметрично замещенных соединений **5a-c,l-n** из бициклических соединений **4a-c** поэтапным проведением реакций с диалкилацетилендикарбоксилатами и последующим добавлением эквимольных количеств

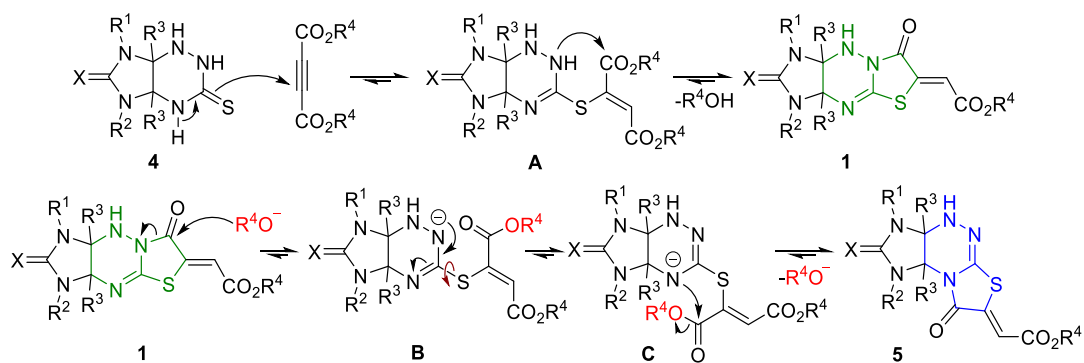
триэтиламина, что позволило немного повысить выход соединений **5** в расчете на исходные соединения **4**. Стоит отдельно отметить, что при проведении реакции **4l** с диэтилацетилендикарбоксилатом в кипящем метаноле образования соответствующего продукта линейного строения не наблюдалось, так как сразу образовался продукт ангулярного строения **5t** без необходимости добавления триэтиламина к реакционной массе (схема 7).

Схема 7



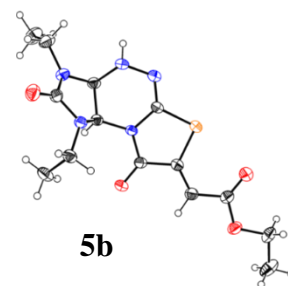
Реакция имидазотриазинтионов **4** с диалкилацетилендикарбоксилатами протекает через тиа-михаэлевское присоединение с образованием аддукта **A** с последующей его циклизацией по наиболее нуклеофильному атому азота N-(2) с образованием соединений **1** (схема 8). Основно-индуцируемая перегруппировка линейных имидазотиазолотриазинионов **1** в их ангулярные изомеры протекает, вероятно, как результат индуцируемой основаниями, например алкоксид-анионом, реакции переамидирования. Нуклеофильная атака алкоксид-аниона ведёт к разрыву связи C(7)-N(8) с образованием интермедиатов **B** и **C**, после чего происходит рециклизация тиазолидинонового цикла по атому азота N-(4) с образованием продукта **5** (схема 8).

Схема 8



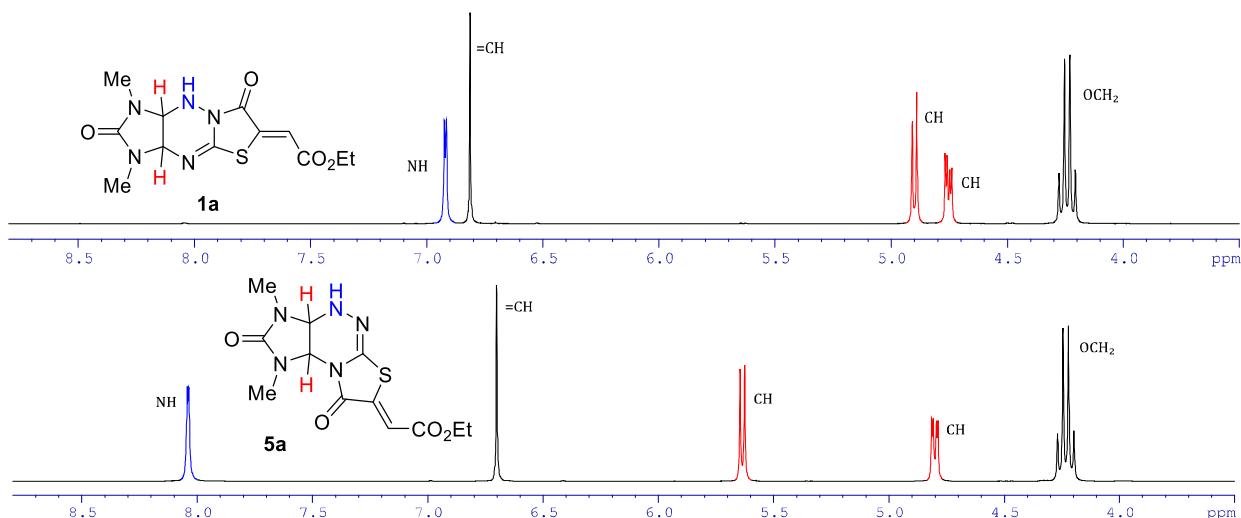
Строение синтезированных соединений **1a-s**, **5a-n** доказано методами ИК, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии, а также данными масс-спектрометрии высокого разрешения. Структура соединения **5b** была подтверждена данными РСА.

Характерным при переходе от линейных имидазотиазолотриазинионов **1** к ангулярным региоизомерам **5** в спектрах ЯМР ¹H является



слабополюный сдвиг сигналов мостиковых протонов СН групп и сигнала NH группы триазинового кольца (рисунок 1).

Рисунок 1. Сравнение фрагментов ^1H ЯМР-спектров выделенных продуктов **1a** и **5a**.



Таким образом, в результате изучения реакций 6-(ти)оксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты разработаны методы синтеза функционализированных имидазотиазолотриазинов типов **I** и **II** (см. схему 2).

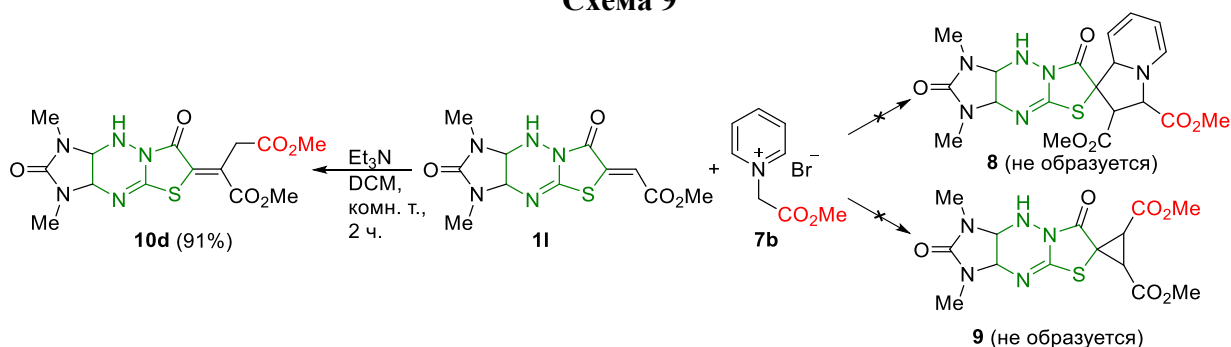
3.2 Изучение реакций новых имидазотиазолотриазинов с электроакцепторными пиридиновыми илидами ²

Электроакцепторные пиридиновые илиды в реакциях с электродефицитными алкенами могут вступать в реакции [3+2] и [2+1] циклоприсоединения [112–116]. Следовательно, реакции с функционализированными имидазотиазолотриазинами **1** и **5**, содержащими экзоциклическую связь C=C, могли бы привести к производным имидазотиазолотриазина, спиросочлененным с индолизином **8** или циклопропаном **9**.

Однако реакция соединения **11** с пиридиновым илидом **7b** при нагревании в 1,2-дихлорэтано в присутствии основания 2,6-лутидина и солей меди (II) как окислителя не протекала вовсе, а использование триэтиламина как более сильного основания в дихлорметане при комнатной температуре приводило к полной конверсии исходных реагентов в продукт формального замещения винильного атома водорода экзоциклической C=C связи тиазолидинового цикла **10d** (схема 9), образование которого ранее не было описано для подобных реакций электродефицитных алкенов с электроакцепторными пиридиновыми илидами.

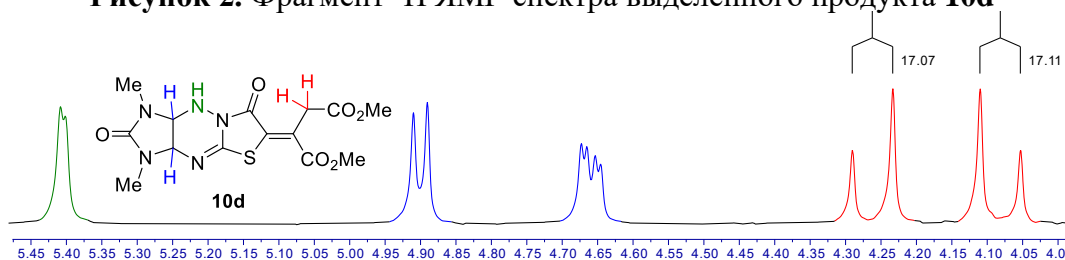
² Izmest'ev A.N., Motornov V.A., Vinogradov D.B., Ioffe S.L., Kravchenko A.N., Gazieva G.A. Tandem Michael addition/elimination – novel reactivity of pyridinium ylides in reaction with electron-deficient alkenes // *Org. Chem. Front.* – 2022. – V. 9. – № 18. – P. 4998–5004.

Схема 9



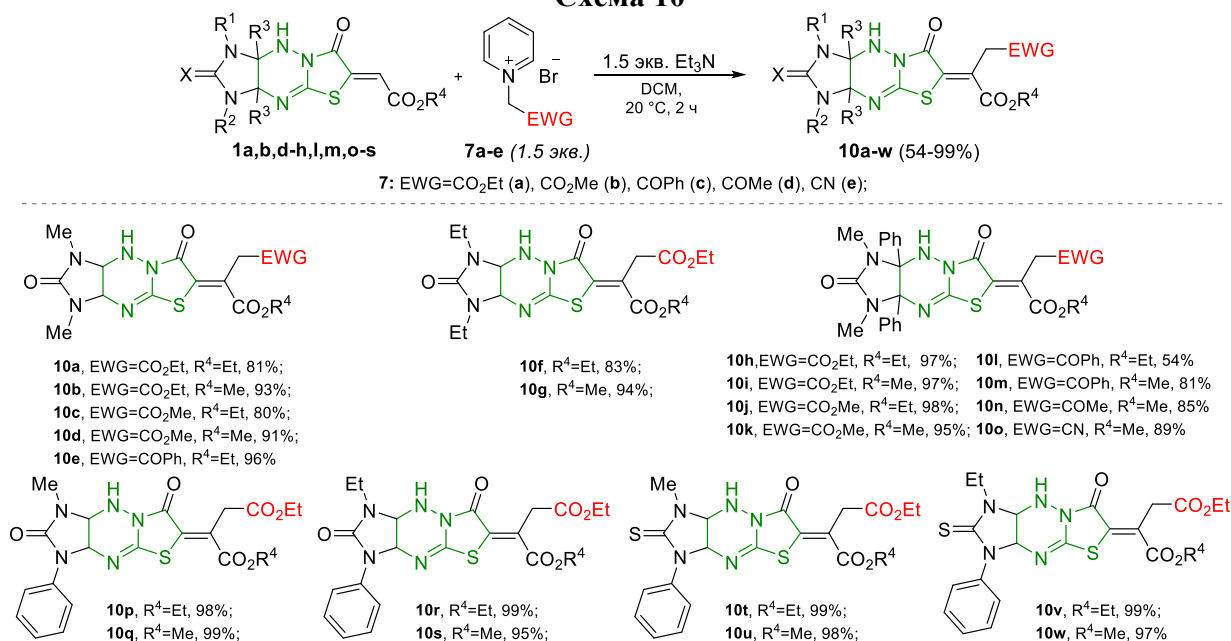
Предположение о структуре продуктов **10** в достаточной мере подтверждают КССВ в ^1H ЯМР-спектрах полученных продуктов, а именно наличие сигналов протонов с КССВ равной 16.6 – 17.5 Гц однозначно указывает на содержание в молекуле соединения **10** метиленовой группы, что в совокупности с другими физико-химическими методами анализа, включая данные РСА, подтверждает структуру образующихся продуктов **10** (рисунок 2).

Рисунок 2. Фрагмент ^1H ЯМР-спектра выделенного продукта **10d**



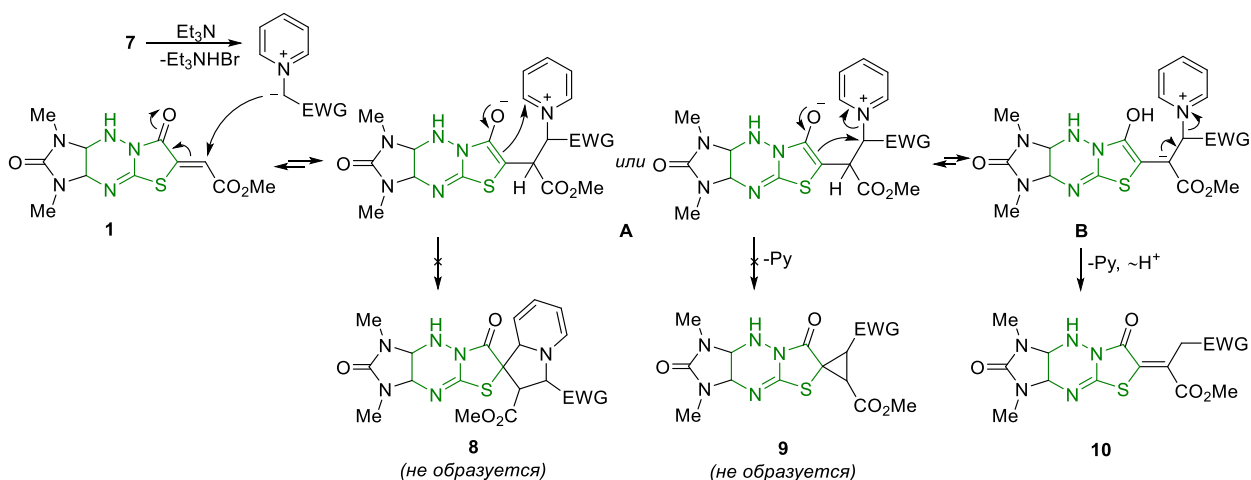
Выбранные условия (триэтиламин в качестве основания в дихлорметане при комнатной температуре) оказались эффективными для синтеза большой серии новых функционализированных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов **10a-w** по реакции соединений **1a,b,d-h,l,m,o-s** с широким рядом электроноакцепторных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

Схема 10



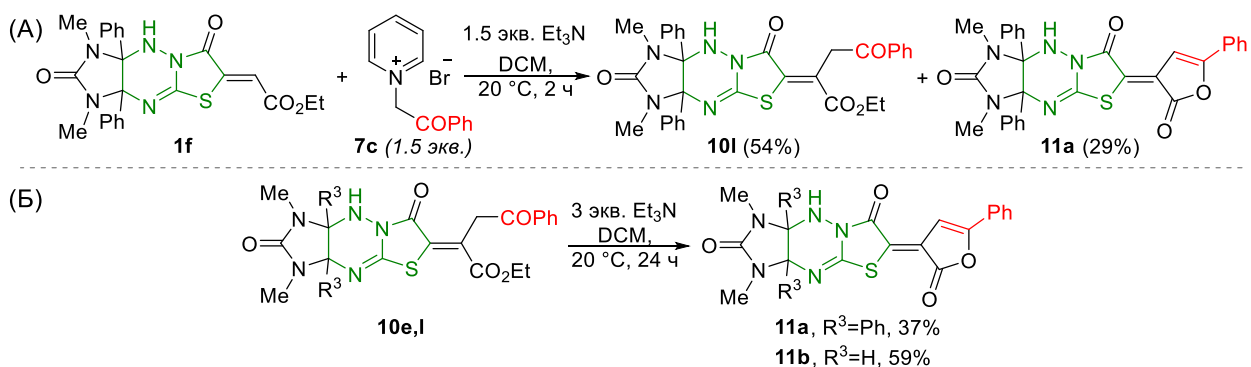
Предположительно, механизм реакции включает присоединение по Михаэлю образующегося *in situ* пиридиниевого илида к молекуле исходного соединения с образованием цвиттерионной структуры **A**, которая подвергается обратимому переносу протона с образованием цвиттер-иона **B** с отрицательным зарядом на экзоциклическом атоме углерода C(2). Далее элиминирование молекулы пиридина из цвиттер-иона **B** и последующая таутомеризация приводят к целевым соединениям **10**. Предпочтительность образования цвиттер-иона **B** и соединения **10**, а не соответствующих продуктов **8** или **9** можно объяснить с точки зрения меньшей стерической загруженности переходного состояния и/или большей стабильности экзоциклического карбаниона (схема 11).

Схема 11

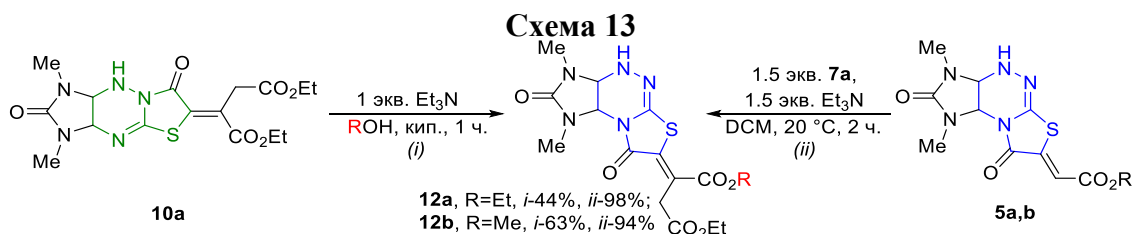


Сравнительно низкий выход соединения **10I** обусловлен образованием побочного продукта, который, судя по данным масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР, в том числе и двумерных экспериментов $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBC, отвечает структуре лактона **11a** (схема 12 (A)), образование которого возможно ввиду внутримолекулярной конденсации образующегося продукта **10I**. Было также установлено, что образование таких продуктов происходит при обработке соединений **10e,I** трехкратным избытком триэтиламина в дихлорметане при комнатной температуре (схема 12 (B)).

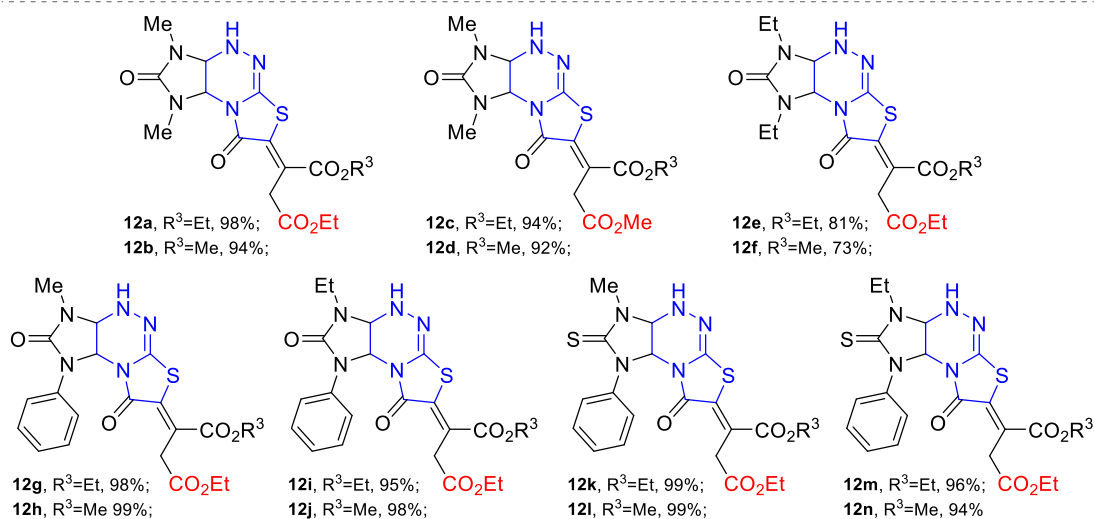
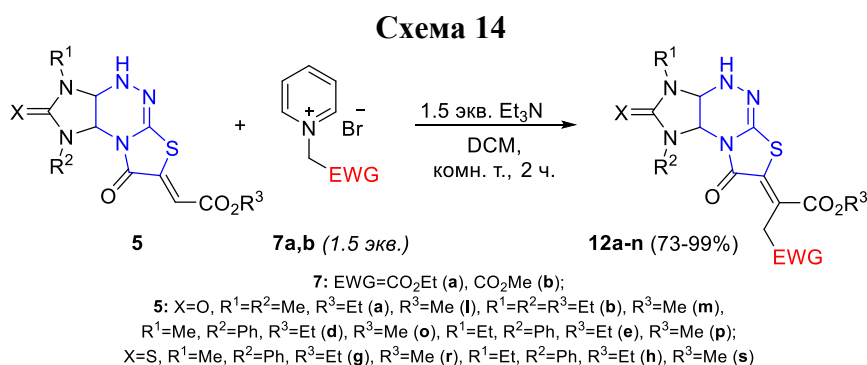
Схема 12



С целью получения изомерных производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазинов **12a,b** изучены два подхода: функционализация соединений **5a,b** пиридиниевым илидом **7a** и перегруппировка соединения **10a** в изомер **12**. Стоит отметить, что при проведении перегруппировки соединения **10a** в метаноле кроме перегруппировки возможна также перэтерификация сложноэфирной группы при кратной связи, в то время как для сложноэфирной группы при фрагменте CH_2 перэтерификации не наблюдается (схема 13).



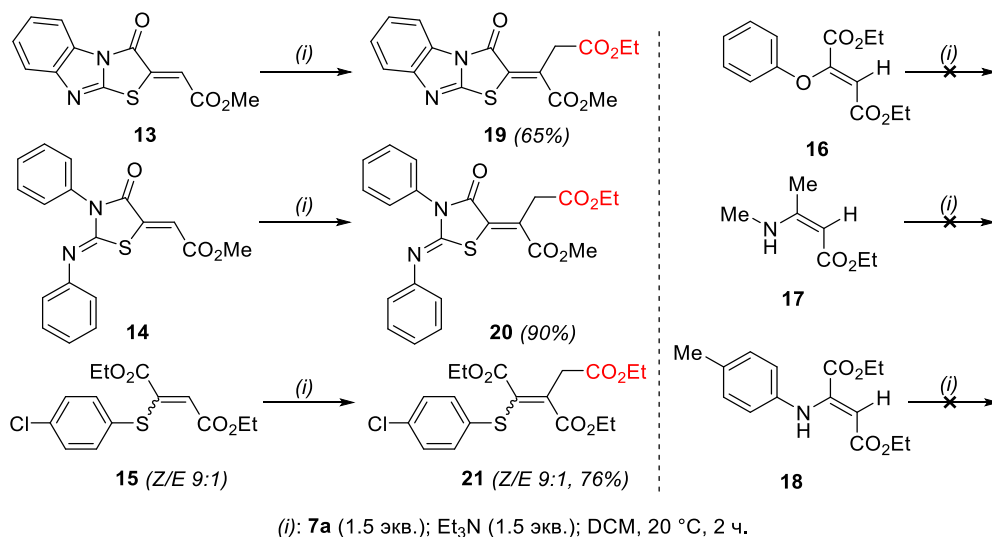
Для получения более широкого ряда производных **12** был выбран метод функционализации соединений **5**, учитывая сравнительно более низкий выход целевых продуктов **12** в результате перегруппировки соединений **10**. Таким образом, в аналогичных условиях были синтезированы соединения **12a-n** (схема 14).



Открытый для имидазотиазолотриазиновых субстратов **1** и **5** новый тип реакционной способности пиридиниевых илидов также был успешно распространен как на другие производные тиазола **13,14**, [117] так и на функционализированный фенилтиозамещенный алкен **15** с образованием продуктов **19-21** соответственно. Стоит также отметить, что попытки проведения аналогичных реакций с кислород- или азотсодержащими алкенами **16-**

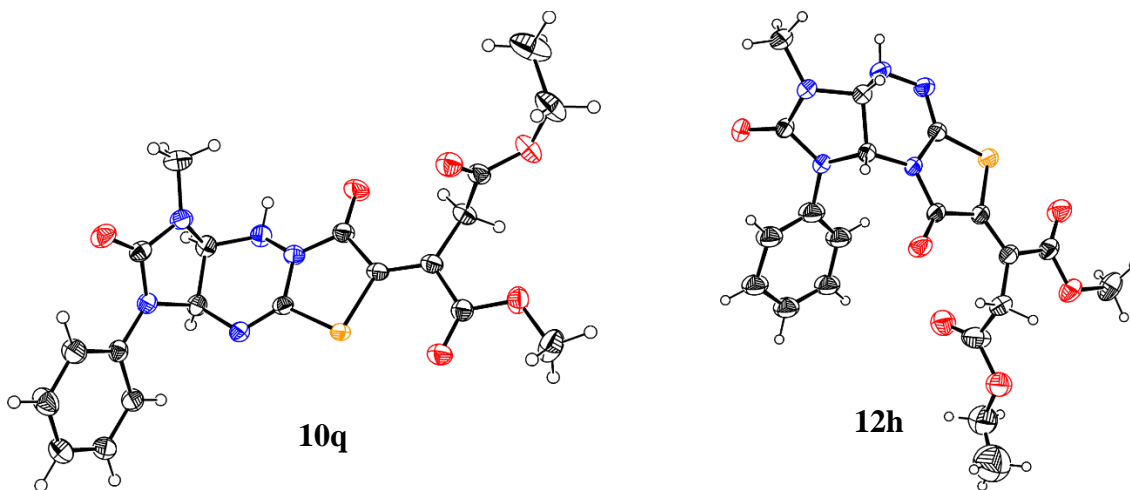
18 не приводили к образованию продуктов замещения, а исходные соединения выделялись без изменений, что делает данный метод применимым для функционализации циклических и ациклических серосодержащих алкенов с карбоксильными заместителями при кратной связи (схема 15).

Схема 15



Строение синтезированных соединений **10a-w**, **11a,b**, **12a-n**, **18-21** доказано методами ИК, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии, в том числе двумерными ЯМР-экспериментами, а также данными масс-спектрометрии высокого разрешения. Строение соединений **10q** и **12h** доказано также данными РСА (рисунок 3).

Рисунок 3. Молекулярное строение соединений **10q** и **12h** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний.



Таким образом, в результате изучения реакций алкоксикарбонилметилензамещенных имидазотиазолотриазинов с пиридиниевыми илидами разработан оригинальный метод функционализации имидазотиазолотриазинов типов **I** и **II** (см. схему 2).

3.3 Трансформация имидазотиазолотриазинов под действием избытка основания³

В процессе изучения перегруппировки линейных имидазотиазолотриазинов **1** в их ангулярные изомеры **5** нами отмечено образование также калиевых солей ангулярных имидазотиазолотриазинов **6** (схема 5). С целью направленного получения соответствующих кислот **22a,b** была проведена обработка ангулярных имидазотиазолотриазинов **5a,b** избытком (1.5 экв.) 40%-го водного раствора КОН при кипячении в воде с последующим подкислением реакционных масс соляной кислотой. Целевые карбоновые кислоты ангулярных имидазотиазолотриазинов **22a,b** были выделены, однако, судя по данным ¹H ЯМР-спектров, кроме ожидаемо образующихся имидазотиазолотриазинов **22a,b**, также происходит образование продуктов, близких по химическому составу, но отличных по структуре, что можно определить по слабопольным сдвигам сигналов протонов в одном из мостиковых положений и протона при экзоциклической C=C связи (рисунок 4). Слабопольные сдвиги такого рода могут говорить о перестройке гетероциклической системы, а в данном случае это говорит о возможном протекании основно-индуцируемой перегруппировки с образованием неизвестной ранее гетероциклической системы – имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазина **23a,b** (схема 16).

Рисунок 4. Сравнение фрагментов ¹H ЯМР-спектров выделенных продуктов **22a** и **23a**.

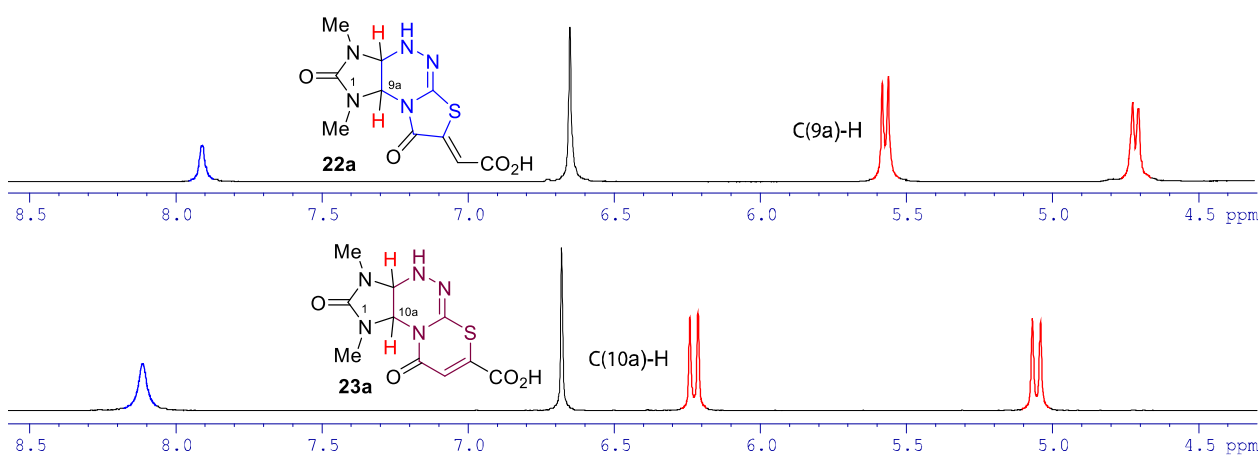
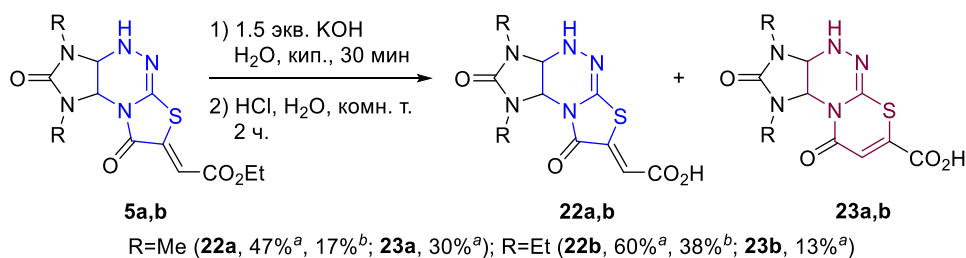


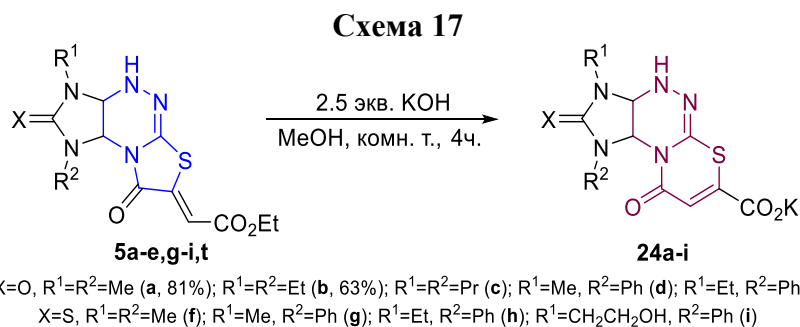
Схема 16



^aСоотношение продуктов по данным ЯМР-спектров, ^bВыход выделенного продукта

³ Vinogradov D.B., Izmet'sev A.N., Kravchenko A.N., Strelenko Y.A., Gazieva G.A. Synthesis of imidazo[4,5-*e*][1,3]thiazino[2,3-*c*][1,2,4]triazines via a base-induced rearrangement of functionalized imidazo[4,5-*e*]thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazines // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2023. – V. 19. – № 1. – P. 1047–1054.

Повышение количества используемого для трансформации KOH и проведение реакции в метаноле при комнатной температуре ведёт к региоселективному образованию калиевых солей имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазинкарбоновых кислот **24a-i** в результате гидролиза сложноэфирной группы и последующего расширения цикла до соответствующих тиазинов, некоторые из которых (**24a,b**) были выделены и охарактеризованы, а остальные (**24c-i**) использовались далее без выделения (схема 17).



¹H ЯМР-мониторинг трансформации **5d** (рисунок 5 (a)) наглядно показывает, что под действием KOH в метаноле происходит переэтерификация и разрыв амидной связи в тиазольном цикле с образованием раскрытой формы **25d** с одной дезактивированной для циклизации карбоксильной группой. Максимальная концентрация **25d** наблюдалась через 30 минут с начала реакции, спустя 1.5 часа исходного соединения **5d** в реакционной массе не наблюдалось (рисунок 5 (b)), а через 4 часа в ЯМР-спектрах наблюдались только сигналы целевой калиевой соли **24d** (схема 18, рисунок 5(c)). Факт региоселективного образования тиазиновых продуктов объясняет отсутствие необходимости выделения и очистки синтезированных калиевых солей.

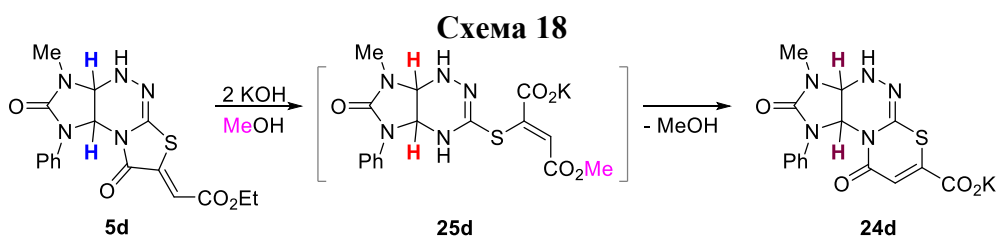
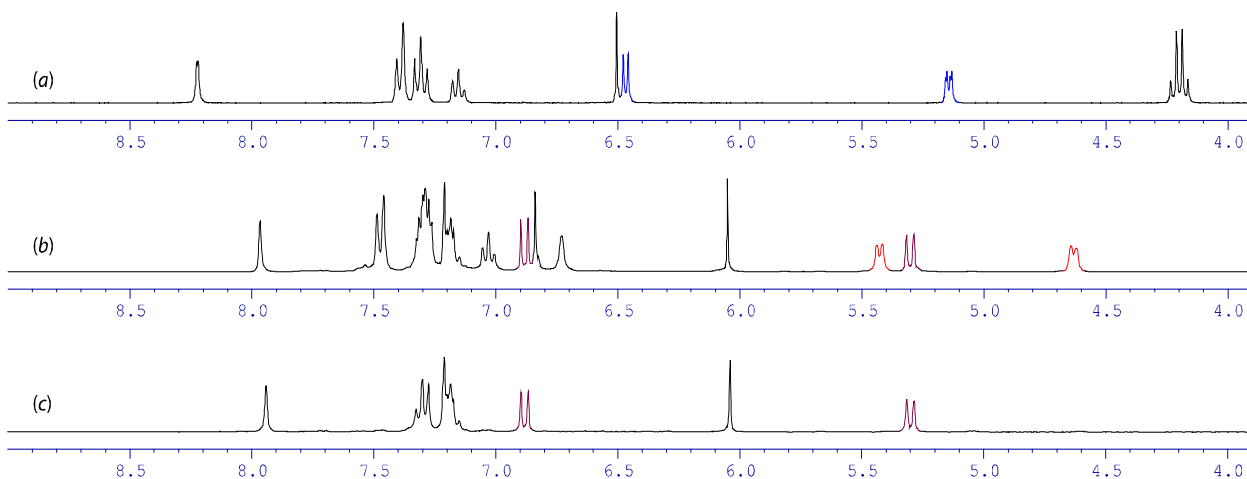
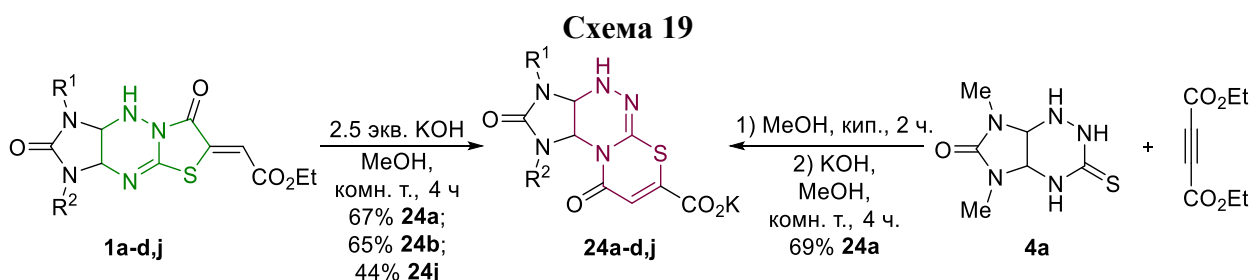


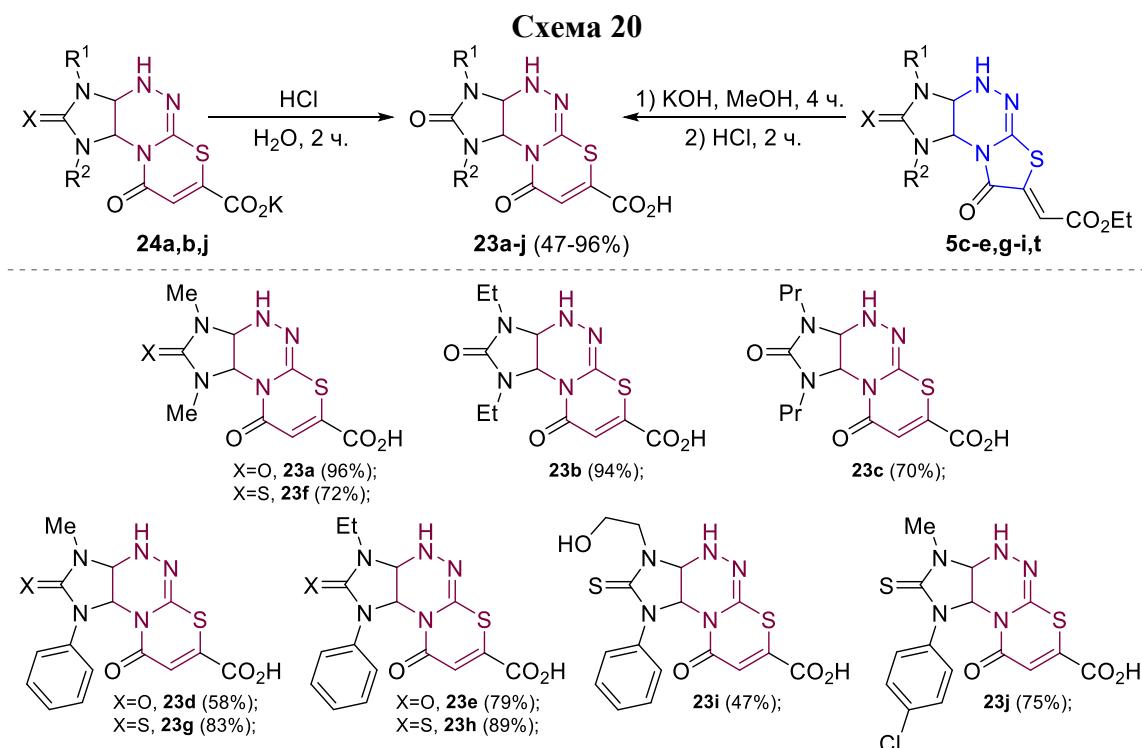
Рисунок 5. ¹H ЯМР-мониторинг трансформации **5d**.



Поскольку и перегруппировка линейных имидазотиазолотриазинов **1** в их ангулярные изомеры **5** и их трансформация в производные тиазина **24** являются основно-индуцируемыми реакциями, то далее была показана возможность получения тиазиновых калиевых солей **24a-d,j** из имидазотиазолотриазинов линейного строения **1a-d,j**. Выход полученных таким образом калиевых солей **24a,b** был либо сопоставим с таковыми для метода получения из ангулярных имидазотиазолотриазинов в случае соединения **24b**, либо был несколько ниже (67% из **1a**, 81% из **5a**) в случае соединения **24a**. Также, по аналогии с *one-pot* получением соединений **5a-c,l,n-t** (схема 7), продемонстрирована возможность получения соединения **24a** напрямую из имидазотриазинтиона **4a** (схема 19).

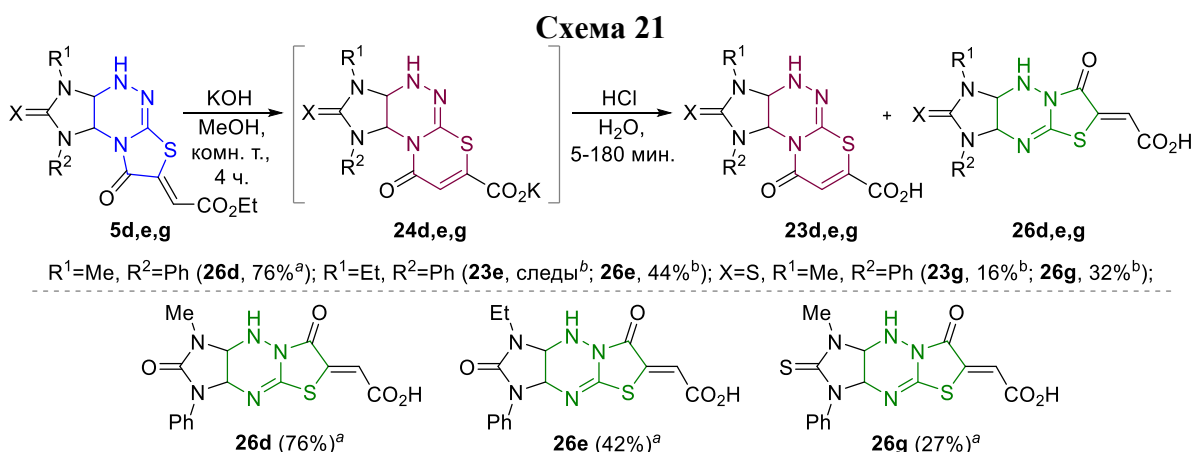


Подкисление водных растворов калиевых солей **24a,b,j** или метанольных растворов калиевых солей **24c-i** соляной кислотой приводило к желаемым имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7-карбоновым кислотам **23a-j** (схема 20).



На нескольких примерах показано, что в случае подкисления некоторых несимметричных калиевых солей **24d,e,g** не в метанольном растворе, а в воде после отгонки метанола, кроме тиазинкарбоновых кислот **23d,e,g** образуются также продукты, которые по спектральным данным являются имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазин-6-карбоновыми

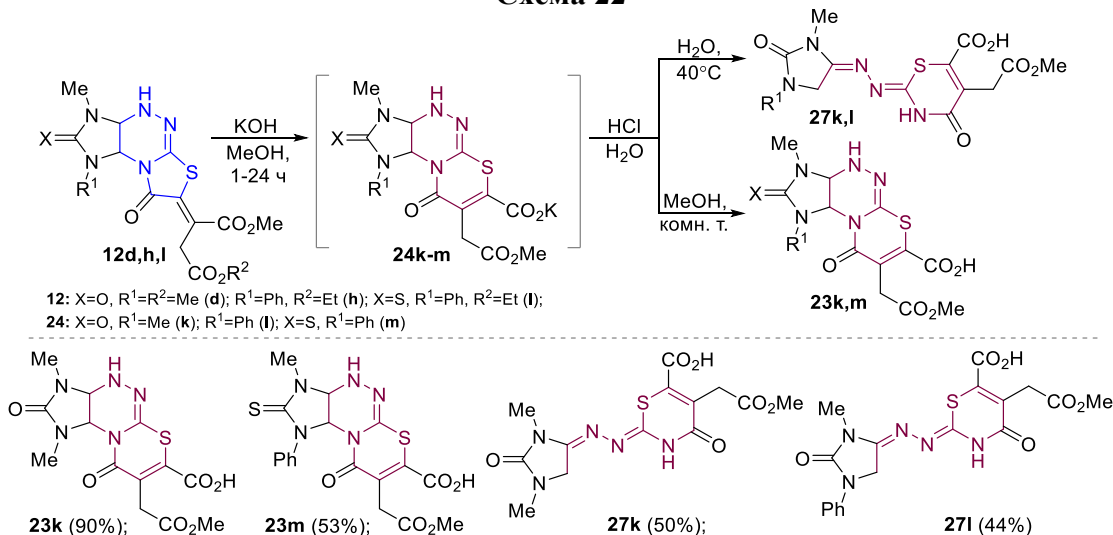
кислотами **26d,e,g**, что суммарно является первым примером неизвестной ранее перегруппировки ангулярных имидазотиазолотриазинов в их линейные изомеры (схема 21).



^a Выделенный продукт; ^b Определено методом ¹H ЯМР спектроскопии

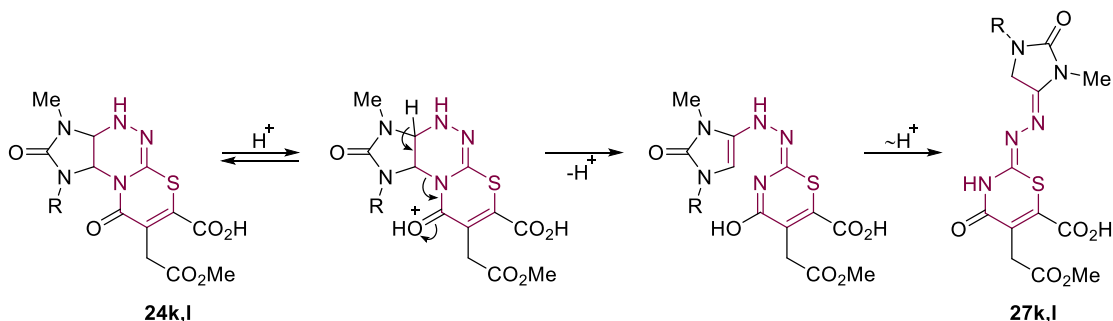
Разработанный метод синтеза имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазинов **23** также был распространен на функционализированные имидазотиазолотриазины **12d,h,l** с получением *in situ* соответствующих производных **24k-m**, и, после подкисления реакционной массы эквивалентным количеством соляной кислоты, соответствующих кислот **23k,m**. В случае соединений **12h,l** ввиду протекающей переэтерификации сложноэфирного фрагмента условия реакции были модифицированы, а именно увеличено количество водного раствора KOH (3.5 экв.), что также объясняет более долгое протекание реакции (24 ч). В зависимости от условий подкисления солей **24k-m** образовывались два типа кислот. В случае отгонки метанола из реакционной смеси и подкисления солей **24k,l** в водном растворе с последующим упариванием растворителя при 40°C наблюдалось, судя по спектральным данным, образование продуктов разложения триазинового цикла **27k,l** (схема 22). При удалении растворителя (метанол + вода) при комнатной температуре были выделены целевые кислоты **23k,m**. Соединение **23l** частично подвергается разложению даже в этих условиях, из-за чего в индивидуальном виде выделено не было.

Схема 22



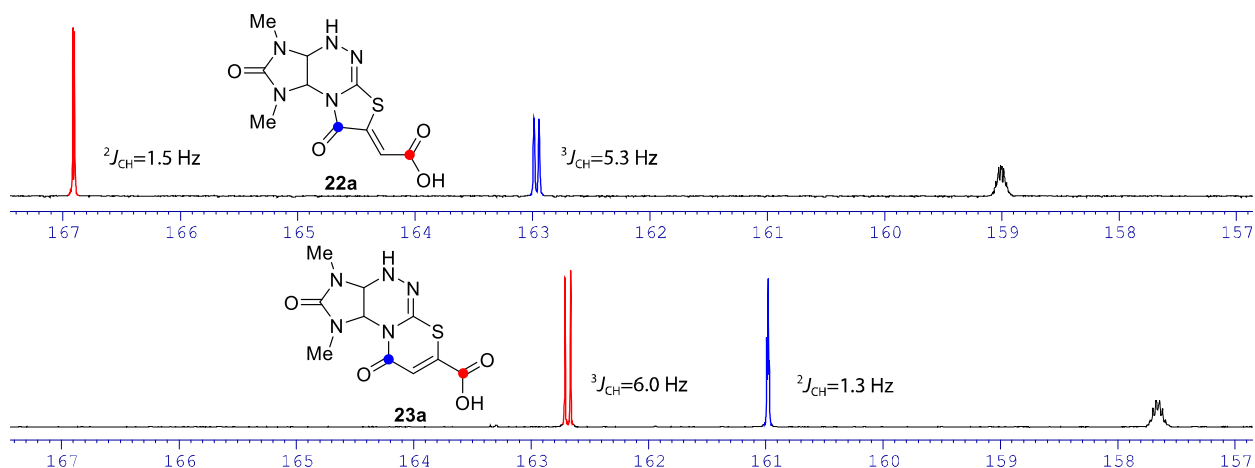
Предположительно, механизм образования продуктов разложения **27k,l** включает протонирование карбонильной группы тиазинового цикла образующихся кислот **23k,l**, перераспределение электронной плотности, приводящее к разрыву триазиновой связи C-N и миграцию протона, в результате которой образуются продукты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

Схема 23



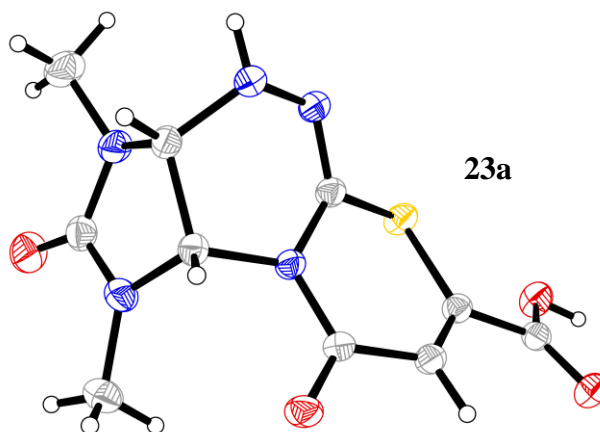
Убедительным методом доказательства структуры полученных тиазиновых соединений является метод оценки КССВ в спектрах ЯМР ^{13}C , зарегистрированных без развязки от протонов, при сравнении которых в мультиплетах карбонильных групп в слабом поле для тиазольного продукта **22a** и тиазинового продукта **23a** можно однозначно подтвердить строение продуктов. Значения КССВ $^3J_{CH}$, равные 5.3 – 6.0 Гц, указывают на *цис*-ориентацию винильного протона и карбонильной (для **22a**, синий цвет) или карбоксильной группы (для **23a**, красный цвет) относительно двойной связи [71,91,93]. Значения КССВ других дублетов $^2J_{CH}$, равные 1.3 – 1.5 Гц, указывают положение карбоксильной (для **22a**, красный цвет) или карбонильной (для **23a**, синий цвет) групп через две связи относительно олефинового протона (рисунок 6).

Рисунок 6. Фрагменты ^{13}C ЯМР GATED спектров соединений **22a** и **23a**.



Строение синтезированных соединений **23a-k,m**, **24a-m**, **26d,e,g**, **27k,l** доказано методами ИК, 1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, в том числе двумерными ЯМР-экспериментами, а также данными масс-спектрометрии высокого разрешения. Строение соединения **23a** доказано данными РСА (рисунок 7).

Рисунок 7. Молекулярное строение соединения **23a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний.



Таким образом, получен широкий ряд представителей неизвестной ранее гетероциклической системы имидазотиазинотриазина **23,24** (тип **IV** на схеме 2), изучены реакции их кислотно-катализируемого разложения до ациклических продуктов **27**, а также обнаружен путь не описанной ранее трансформации ангулярных имидазотиазолотриазинов **5** в линейные имидазотиазолотриазины **26**.

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

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

Исходя из химического строения реагента, реакции без использования специальных условий [72,79] не могут приводить к образованию производных тиазола типов **I**, **II**, что выгодно отличает этилфенилпропиолат от эфиров ацетилендикарбоновой кислоты с точки зрения бóльшей региоселективности. Этот факт делает данные реакции привлекательными для разработки на их основе метода направленного синтеза производных имидазотиазинотриазина. Однако, кроме бóльшей однозначности в протекании реакции, данный реагент имеет меньшую реакционную способность по сравнению с диалкилацетилендикарбоксилатами.

⁴ Vinogradov D.B., Izmet'shev A.N., Kravchenko A.N., Kolotyrykina N.G., Gazieva G.A. Regioselective synthesis of new imidazo[4,5-*e*][1,3]thiazino[2,3-*c*][1,2,4]triazines via reaction of imidazo[4,5-*e*][1,2,4]triazinethiones with ethyl phenylpropionate// *J. Heterocycl. Chem.* – 2023. DOI: 10.1002/jhet.4753

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

Оптимизация проводилась на примере реакций имидазотриазинтиона **4a** с этилфенилпропиолатом. В качестве опорных условий были выбраны оптимальные условия реакций с диалкилацетилендикарбоксилатами, а именно проведение реакций при комнатной температуре в уксусной кислоте и кипячение в метаноле. Однако реакция в уксусной кислоте не протекала вовсе даже за сутки при нагревании до 50 °С (таблица 2, строка 1). Использование в качестве основания ацетата натрия для активации субстрата также не привело к желаемому результату даже при нагревании до 80 °С в уксусной кислоте (строка 2). Кипячение в смеси метанол - уксусная кислота (1:1) также приводило к выделению субстрата **4a** в неизменном виде (строка 3). Длительное кипячение (7 дней) реакционной массы в метаноле приводило к выделению продукта **28a** с незначительным (2%) выходом (строка 4). Анализ спектральных данных для полученного соединения **28a**, а именно характеристичные сигналы протонов в мостиковых положениях имидазольного цикла указывают на ангулярное строение продукта, поэтому дальнейшая оптимизация проводилась с целью получения именно ангулярных имидазотиазинотриазинионов типа **IV**. Так, использование каталитических количеств раствора метилата натрия в метаноле при кипячении приводило к значительному росту выхода целевого продукта, даже за меньшее время, а с увеличением времени выход увеличивался до 55% (строки 5-7). Поэтапное увеличение количества метилата натрия до 0.5 экв. позволяет уменьшить время реакции до 4 часов и получить целевой продукт с выходом 55% (строки 8-10). Замена растворителя в этих условиях на более высококипящий этанол не приводила к росту выхода продукта. Использование в качестве альтернативного основания K_2CO_3 также приводило к получению желаемого продукта **28a**, причем даже 0.1 экв. позволяет получить продукт с бóльшим выходом, чем при использовании 0.5 экв. метанольного раствора $MeONa$ (строка 12). Также установлено, что увеличение количества используемого K_2CO_3 при том же времени реакции не приводит к увеличению выхода продукта (строки 13, 14). Таким образом, оптимальным себя показало проведение реакции в кипящем метаноле либо в присутствии 0.5 экв. $MeONa$, либо в присутствии 0.1 экв. K_2CO_3 (строки 10, 12 соответственно).

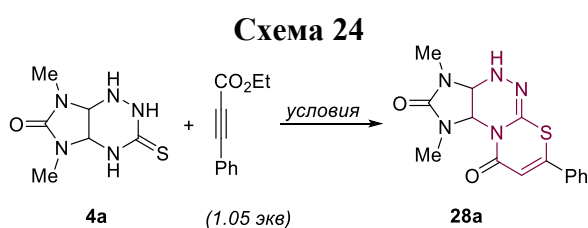
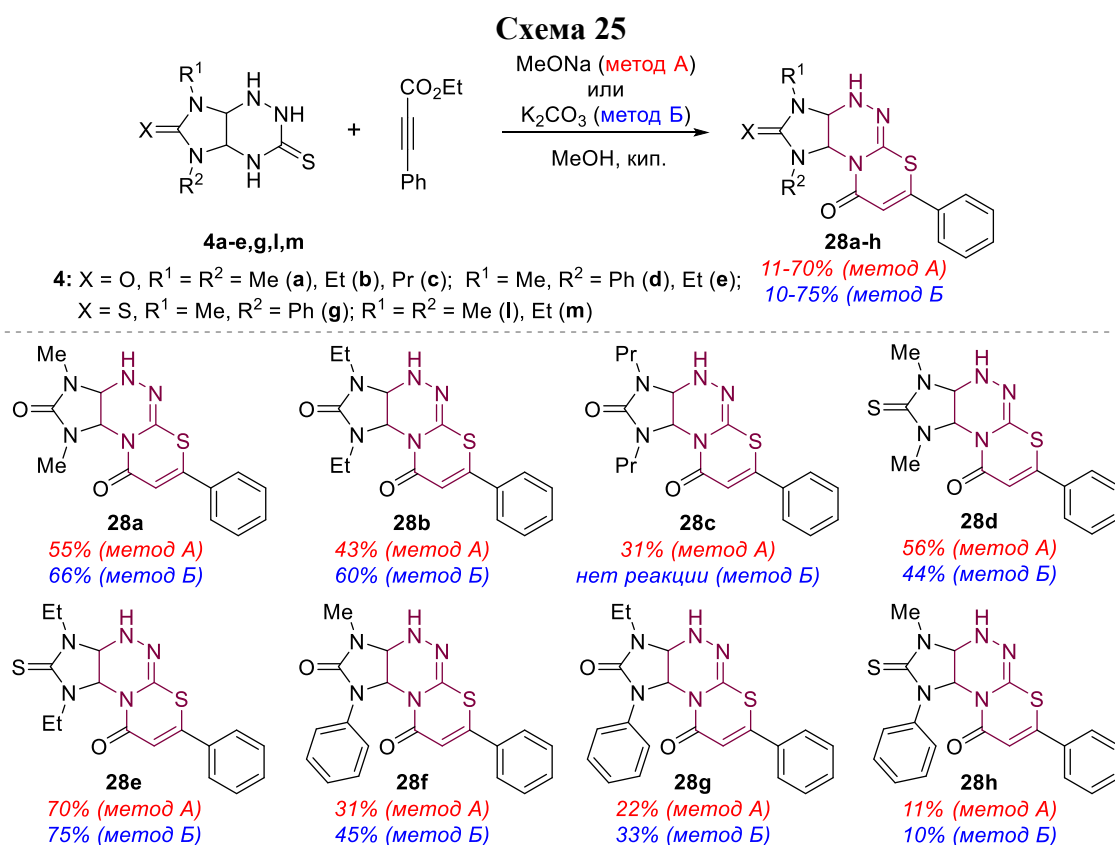


Таблица 2. Оптимизация условий реакции **4a** с этилфенилпропиолатом.

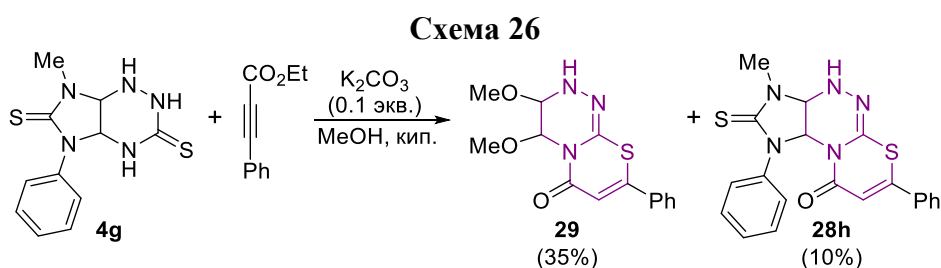
№ п/п	Растворитель	Температура, °С	Время, ч.	Основание (экв.)	Выход 28a , %
1	AcOH	50	24	-	-
2	AcOH	80	4	AcONa (1.0)	-
3	MeOH/AcOH	кип	12	-	-
4	MeOH	кип	168	-	2
5	MeOH	кип	4	MeONa (0.1)	23
6	MeOH	кип	18	MeONa (0.1)	54
7	MeOH	кип	24	MeONa (0.1)	55
8	MeOH	кип	12	MeONa (0.25)	50
9	MeOH	кип	24	MeONa (0.25)	49
10	MeOH	кип	4	MeONa (0.5)	55
11	EtOH	кип	4	MeONa (0.5)	52
12	MeOH	кип	4	K₂CO₃ (0.1)	66
13	MeOH	кип	4	K ₂ CO ₃ (0.25)	61
14	MeOH	кип	4	K ₂ CO ₃ (0.5)	66

Используя два типа вышеописанных оптимальных условий (метод А и метод Б), мы получили серию новых представителей ангулярных имидазотиазинотриазинов **28a-h** (схема 25).

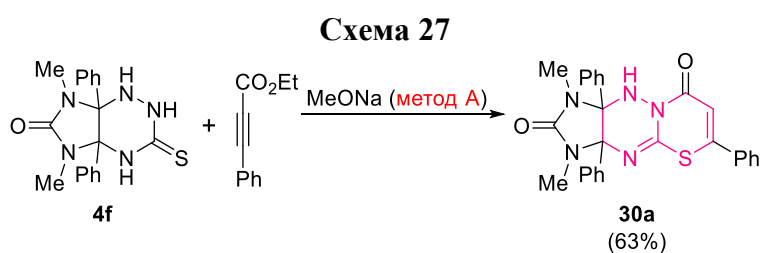


Анализируя полученные данные о выходах целевых соединений, можно сделать вывод, что проведение реакции по методу Б даёт бóльший выход в случае симметрично замещенных продуктов **28a,b,e**. Для продукта **28c** реакция по методу Б не протекала вовсе вне зависимости от времени её проведения. Для продукта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

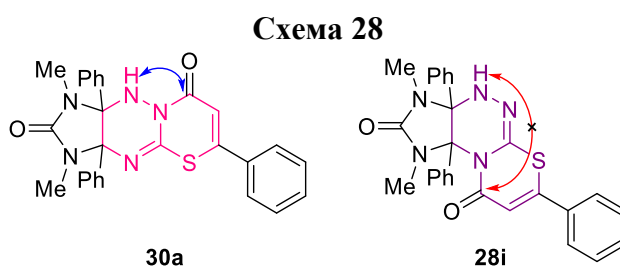
Низкий выход соединения **28h** объясняется протеканием реакции основно-индуцируемого разложения имидазольного цикла в продукте **28h** под действием алкоксид-аниона с образованием продукта **29** (схема 26), строение которого было подтверждено по данным масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР, в том числе и двумерных экспериментов $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBC.



При проведении реакции бициклического субстрата с фенильными заместителями в мостиковых положениях **4f** с этилфенилпропиолатом по методу А, вероятно, ввиду стерической затрудненности субстрата происходит образование соответствующего линейного имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2-она **30a** типа III (схема 27).

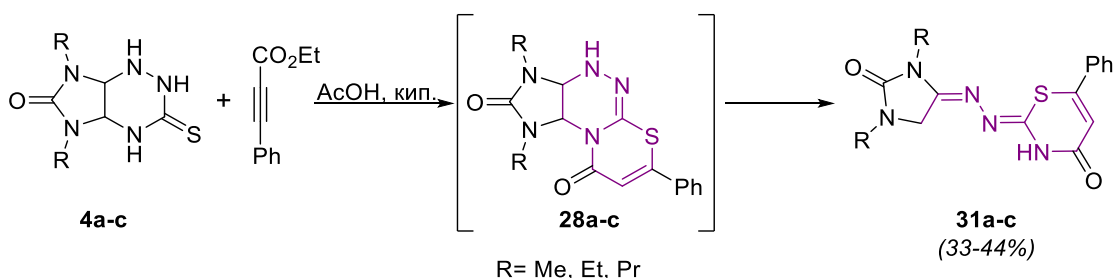


Строение образующегося продукта **30a** подтверждается данными $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBC ЯМР-спектроскопии по наличию корреляции между протоном атома азота N(10) с карбонильным атомом углерода C(8) тиазинового цикла, чего для альтернативного ангулярного изомера **28i** наблюдаться не может (схема 28).



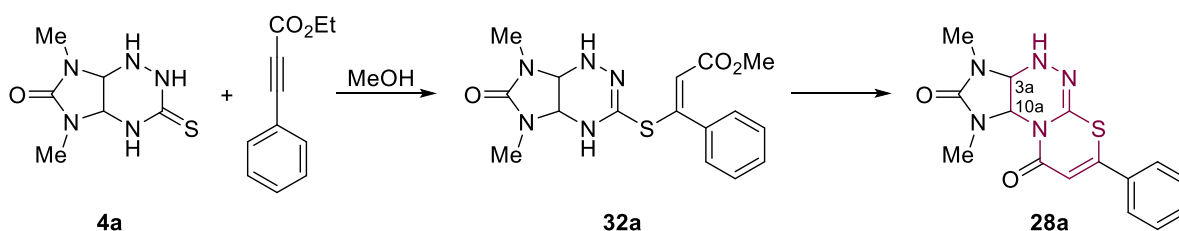
Получив соединение **30a** как первый представитель имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазиновой гетероциклической системы, мы пытались получить аналогичные продукты линейного строения. Однако любая комбинация условий реакции приводила либо к выделению исходных соединений в неизменном виде, либо к образованию продуктов ангулярного типа **28**. При проведении реакций в кипящей уксусной кислоте ангулярные продукты также образуются, однако подвергаются кислотнo-катализируемому разложению с образованием продуктов **31a-c** (схема 29), аналогичных ранее полученным соединениям **27k,l**, образующимся из соединений **24k,l** (схема 23). Такое протекание реакции кислотнo-катализируемого разложения позволяет говорить об общности пути кислотнo-индуцируемого разложения для данной гетероциклической системы.

Схема 29



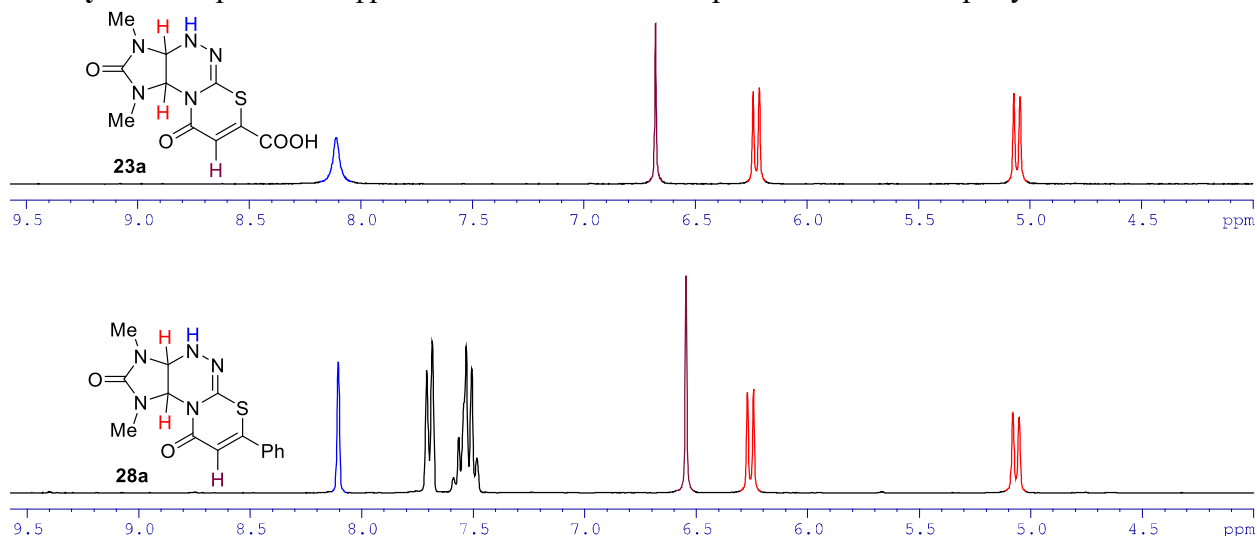
Реакции соединений **4** с этилфенилпропиолатом, вероятно, протекают по аналогичному пути реакции с диалкилацетилендикарбоксилатами, а именно сначала образуется аддукт тиа-михаэлевского присоединения **32a**, который также был выделен и охарактеризован, с последующей его внутримолекулярной циклизацией (схема 30).

Схема 30



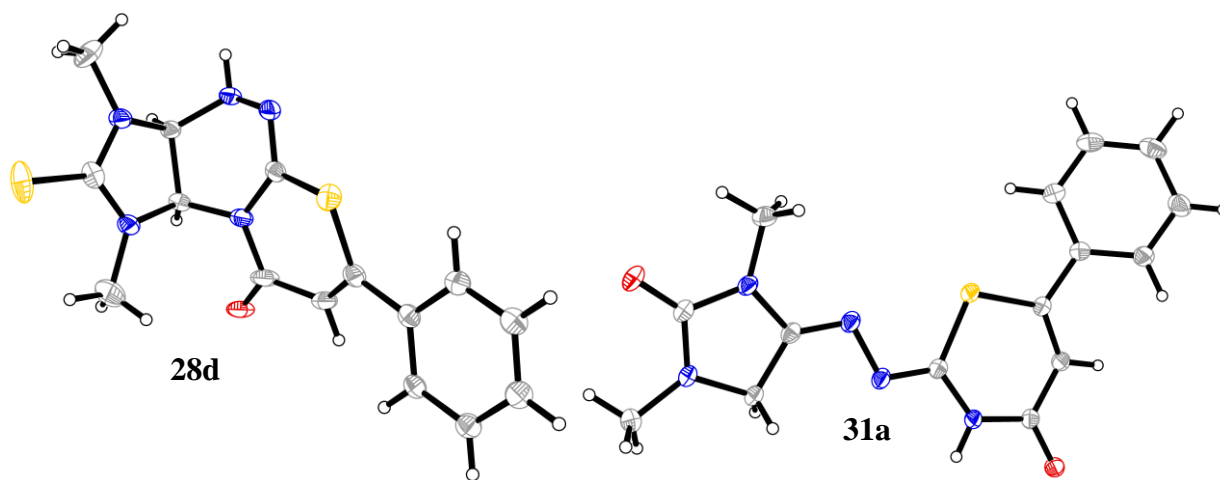
Учитывая то, что ранее на примере реакций с диметилацетилендикарбоксилатами нами было установлено образование продуктов ангулярного строения **23**, **24**, то и в данном случае реализуется такое направление циклизации, что также подтверждается аналогичными тенденциями слабополюсных сдвигов сигналов протонов атома углерода C(10a) (рисунок 8, схема 30).

Рисунок 8. Сравнение фрагментов ^1H ЯМР-спектров выделенных продуктов **23a** и **28a**.



Строение синтезированных соединений **28a-h**, **29**, **30a**, **31a-c**, **32a** доказано методами ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, в том числе двумерными ЯМР-экспериментами, а также данными масс-спектрометрии высокого разрешения. Строение соединений **28d** и **31a** доказано также данными РСА (рисунок 9).

Рисунок 9. Молекулярное строение соединений **28d** и **31a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний.



Таким образом, в результате изучения реакций 6-(ти)оксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с этилфенилпропиолатом разработан метод синтеза новых производных имидазотриазинотриазина типа **IV** и получен первый представитель новой гетероциклической системы имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазина типа **III**.

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

Ранее в лаборатории исследовались реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, генерируемых *in situ*, к электронодефицитной экзоциклической кратной связи тиазолидинонового фрагмента [14,78,118]. Обращая внимание на структуру субстрата, можно отметить наличие акцепторной амидной группы тиазолидин-4-онового цикла наряду с ароматическими заместителями. Такое сочетание обеспечивало гладкое протекание реакций без использования каталитических условий или иных специальных методик.

Поскольку предыдущие исследования лаборатории были нацелены на получение продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения к экзоциклической электронодефицитной кратной связи, то следующим этапом работы стал синтез имидазотиазолотриазинов с эндоциклической кратной связью для проверки возможности получения на их основе конденсированных или спироциклических продуктов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинилидами.

Одним из наиболее используемых методов синтеза тиазолов является синтез тиазолов по Ганчу [119–121]. Нами были выбраны реакции соединений **4** с фенацилбромидами для получения соответствующих тиазольных продуктов с арильными заместителями.

Оптимизацию условий реакции проводили на примере соединения **4a** с незамещенным фенацилбромидом (схема 31). Проведение реакции в метаноле при комнатной температуре в течение 2 часов приводило к выделению исходного субстрата **4a** в неизменном виде (таблица 3, строка 1). Кипячение в метаноле с увеличением времени реакции до 12 часов позволяло получить желаемый продукт **34a** в виде гидробромида с выходом 81% (строка 2). Дальнейшее увеличение времени реакции или замена растворителя на этанол не приводили к увеличению выхода (строки 3-5). Проведение реакции в присутствии ацетата натрия в качестве основания не приводило к образованию желаемого продукта циклизации (строка 6).

⁵ Vinogradov D.B., Izmet'sev A.N., Kravchenko A.N., Gazieva G.A. A regioselective synthesis of imidazothiazolotriazines based on the cyclization of imidazotriazinethiones with phenacyl bromides // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2022. – V. 58. – № 10. – P. 524–530.

Схема 31

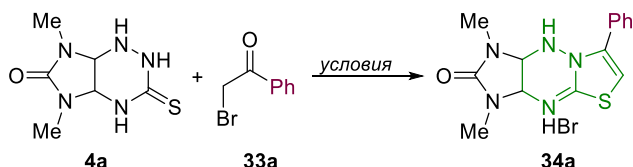
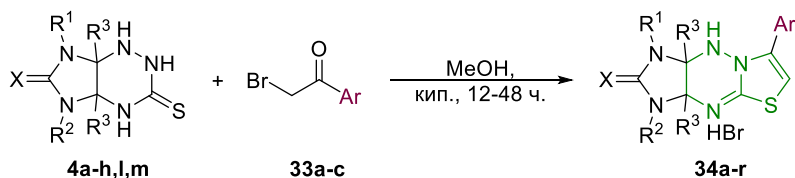


Таблица 3. Оптимизация условий реакций **4a** с фенацилбромидом.

№ п/п	Растворитель	Температура	Основание (экв)	Время, ч	Выход 34a , %
1	MeOH	комн. т.	—	2	—
2	MeOH	кип.	—	12	81
3	MeOH	кип.	—	18	79
4	EtOH	кип.	—	4	18
5	EtOH	кип.	—	12	77
6	MeOH	кип.	(1) AcONa	12	—

Стоит отметить, что найденные условия (строка 2) являются оптимальными и для других исходных соединений **4**, однако при дальнейшем варьировании заместителей в субстрате и реагенте время реакции увеличивали, а именно для соединений **34b-f,i,j** до 24 часов, а для соединений **34m-r** до 48 часов. Подобный подход позволил получить соответствующие гидробромиды имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов с выходами от средних до высоких (схема 32).

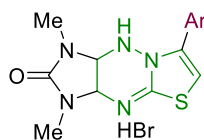
Схема 32



4: X=O: R¹=R²=Me, R³=H (**a**); R¹=R²=Et, R³=H (**b**); R¹=R²=Pr, R³=H (**c**); R¹=Me, R²=Ph, R³=H (**d**);
R¹=R²=Me, R³=Ph (**e**); R¹=Et, R²=Ph, R³=H (**f**);

X=S: R¹=Me, R²=Ph, R³=H (**g**); R¹=Et, R²=Ph, R³=H (**h**); R¹=R²=Me, R³=H (**l**); R¹=R²=Et, R³=H (**m**);

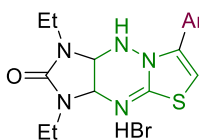
33: Ar=Ph (**a**); 4-MeOC₆H₄ (**b**); 4-BrC₆H₄ (**c**)



34a: Ar = Ph, 81%;

34k: Ar = 4-MeOC₆H₄, 89%;

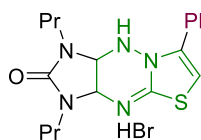
34o: Ar = 4-BrC₆H₄, 82%;



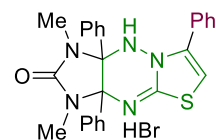
34b: Ar = Ph, 74%;

34l: Ar = 4-MeOC₆H₄, 88%;

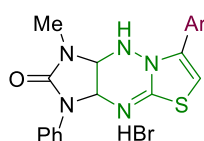
34p: Ar = 4-BrC₆H₄, 78%;



34c: 62%;



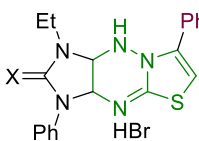
34d: 93%;



34e: Ar = Ph, 90%;

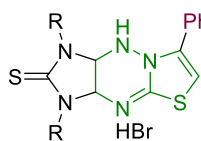
34m: Ar = 4-MeOC₆H₄, 85%;

34q: Ar = 4-BrC₆H₄, 85%;



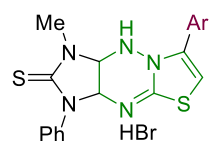
34f: X=O, 84%;

34j: X=S, 70%;



34g: R=Me, 50%;

34h: R=Et, 67%;



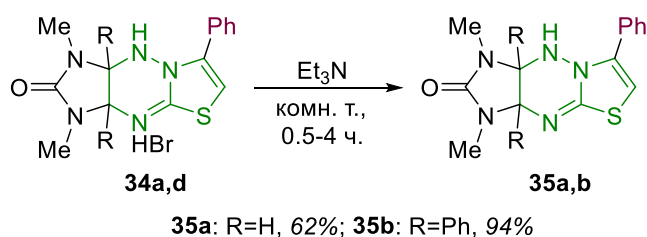
34i: Ar = Ph, 66%;

34n: Ar = 4-MeOC₆H₄, 57%;

34r: Ar = 4-BrC₆H₄, 65%;

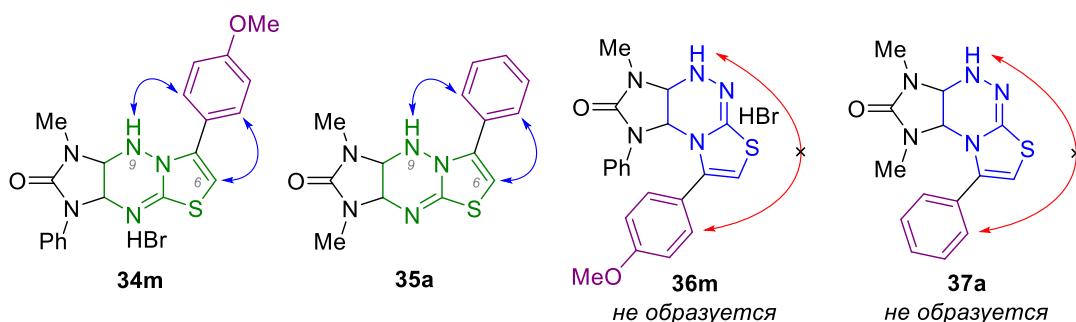
На примере соединений **34a,d** показана возможность удаления бромоводорода и выделения трициклических соединений **35a,b** в виде свободных оснований. В качестве основания для этого использовали избыток триэтиламина в условиях без растворителя. Так, реакция **34a** в триэтилаmine при комнатной температуре за полчаса приводила к желаемому основанию **35a**. Стоит заметить, что в случае дифенилзамещенного продукта на нейтрализацию **34d** потребовалось больше времени (4 часа), вероятно ввиду стерического экранирования фенильным заместителем атома азота N(4). Однако меньшая растворимость соединения **35d** позволила выделить его с бóльшим (94%) выходом по сравнению с **35a** (62%) (схема 33).

Схема 33



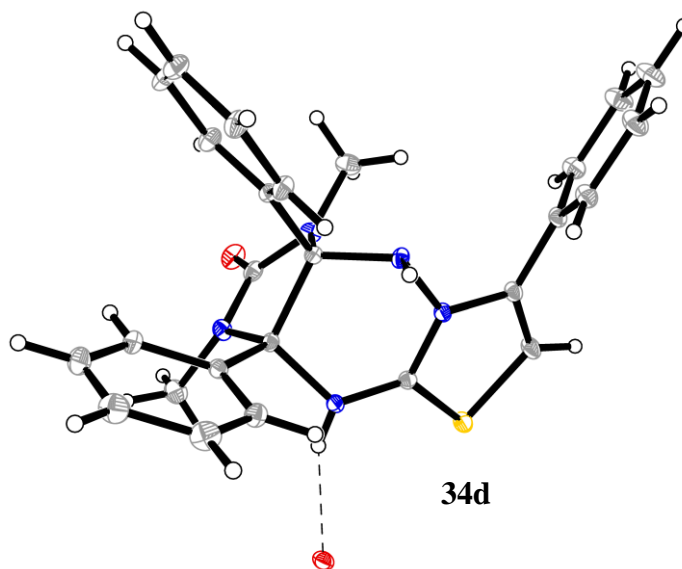
В синтезированном ряду соединений судить о структуре образующихся продуктов, а именно о направлении внутримолекулярной циклизации S-алкилированного интермедиата, по химическим сдвигам сигналов протонов в мостиковых положениях не представляется возможным из-за отсутствия в большинстве случаев характерной мультиплетности сигналов. Поэтому для доказательства строения продуктов **34** и **35** проводились $^1\text{H}-^1\text{H}$ NOESY ЯМР-эксперименты. Соответственно, что для соединения **34m**, что для соединения **35a** наблюдаются кросс-пики сигналов *орто*-протонов фенильного заместителя с атомами водорода N(9) триазинового цикла и C(6) тиазольного цикла, что однозначно указывает на линейное строение образующихся продуктов **34** и **35**, поскольку для гипотетически образующихся ангулярных изомеров **36m** и **37a** подобного пространственного сближения NH-группы с атомами водорода фенильного заместителя наблюдаться не может (схема 34).

Схема 34



Строение синтезированных соединений **34a-r**, **35a,b** доказано методами ИК, ^1H и ^{13}C – ЯМР-спектроскопии, в том числе двумерными ЯМР-экспериментами, а также данными масс-спектрометрии высокого разрешения. Строение соединения **34d** доказано также данными РСА (рисунок 10).

Рисунок 10. Молекулярное строение соединения **34d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний.



Таким образом, разработанный метод показал себя как высокорегиселктивный способ получения линейных имидазотиазолотриазинов типа **I** на широком ряду имидазотриазинов и фенацилбромидов.

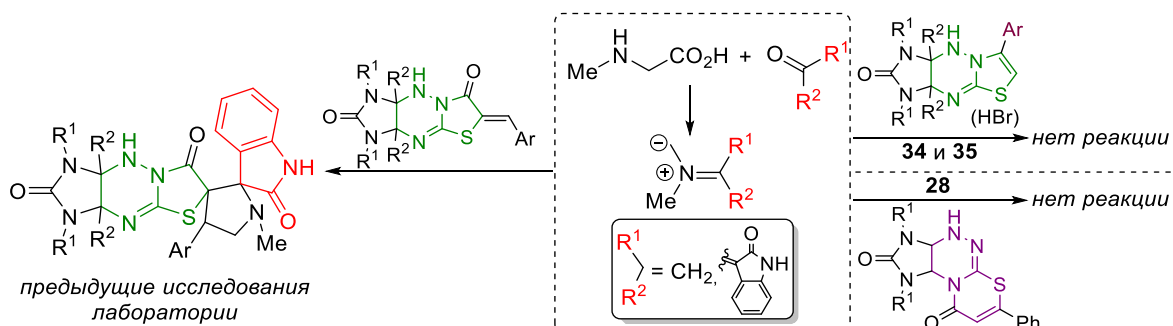
3.6 Изучение реакционной способности полученных трициклических соединений в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов

Предыдущие исследования лаборатории были посвящены изучению реакций, в том числе и аспектов стереоселективности, арилиденовых производных имидазотиазолотриазинов линейного и ангулярного строения с азометинилидами, генерируемыми *in situ* из аминокислот и карбонильных соединений, таких как различно замещенные изатины [14,78] и параформ [118].

Поскольку предыдущие исследования затрагивали реакционную способность экзоциклической акцепторной связи $\text{C}=\text{C}$, то сначала нами была проверена возможность реакции с азометинилидами соединений с эндоциклической связью $\text{C}=\text{C}$ **28**, **34**, **35**. Однако в общепринятых условиях проведения процесса (кипячение в толуоле или ацетонитриле), образования соответствующих продуктов не наблюдалось вне зависимости от используемого карбонильного соединения (параформа или изатина), то есть стерическая

затрудненность эндоциклической C=C, а не размер генерируемой дипольной частицы определяет саму возможность протекания реакции (схема 35).

Схема 35

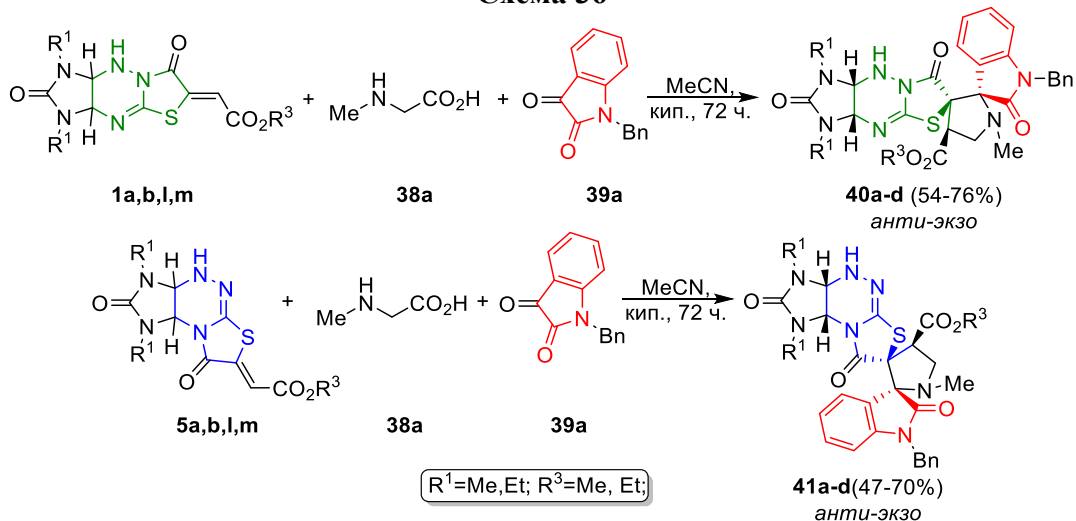


Поэтому дальнейшее исследование было посвящено изучению реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к алкоксикарбонилметиленовым производным имидазотиазолотриазина **1, 5** и изучению их стереохимических особенностей.

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

Синтезированные по реакциям имидазотриазинтионов **4** с диалкилацетилендикарбоксилатами продукты **1** и их ангулярные изомеры **5** вводили в реакции с азометинилидами, генерируемыми *in situ* из саркозина **38a** и *N*-бензилизатина **39a**. Реакции проводили в условиях, ранее разработанных в нашей лаборатории для реакций арилиденовых производных с азометинилидами [14,78,118]. Эквивалентные количества исходных соединений кипятили в ацетонитриле 24 часа до обесцвечивания реакционных масс, после чего добавляли еще по 0.5 эквивалента изатина и саркозина и кипятили еще в течение 48 часов. Такой подход позволил получить серии как линейных, так и ангулярных диспироциклических производных имидазотиазолотриазинов **40a-d, 41a-d** (схема 36).

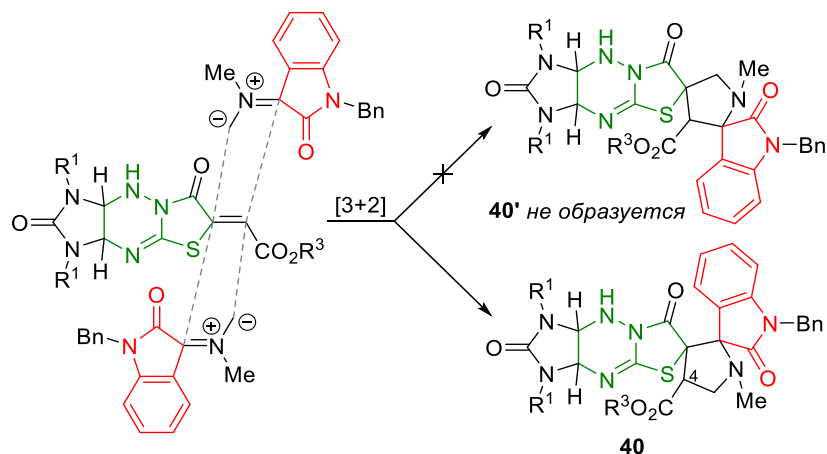
Схема 36



Двумя главными вопросами, встающими при определении строения образующихся диспиросочлененных соединений **40**, **41**, являются вопросы регио- и стереоселективности процесса.

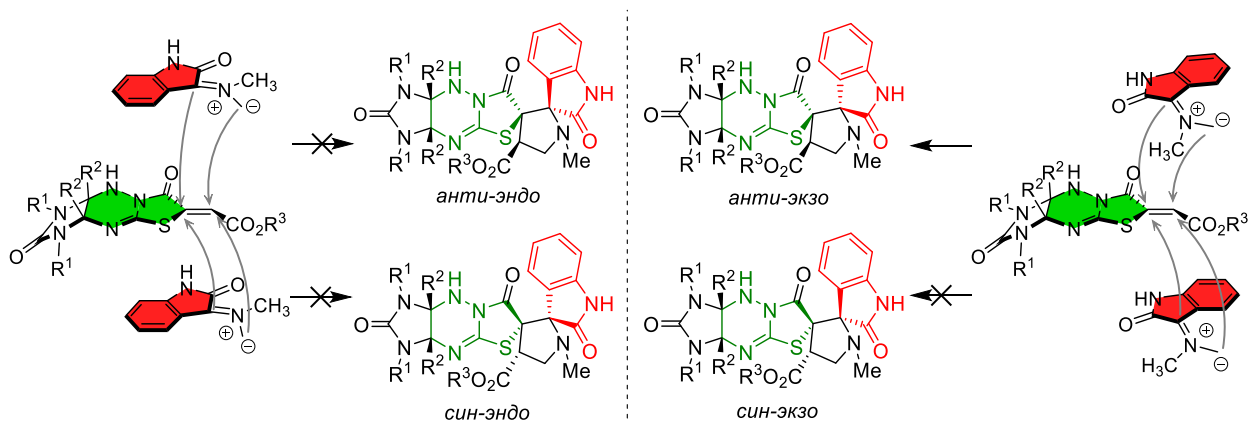
Вопрос региоселективности возникает из-за несимметричности образующегося в ходе реакции азометинида и, соответственно, двух разных подходов к кратной связи (схема 37). Эта проблема решается при анализе данных ^1H ЯМР-спектров, в которых в алифатической области наблюдаются соответствующие ранее описанному [14,78] мультиплеты сигналов протонов в положениях 4 и 5 пирролидинового цикла. Так, сигналы протона в положении 4 имеют характер дублета дублетов, что соответствует структурам **40**, **41**. Подобной мультиплетности для альтернативных продуктов **40'**, **41'** наблюдаться не могло бы ввиду разделенности водородсодержащих атомов углерода спироузловым атомом углерода.

Схема 37



Что касается вопроса стереоселективности, то для данных субстратов с учетом их использования в виде рацемических смесей, *Z*-конфигурации двойной связи субстрата, а также синхронности реакции при образовании новых стереоцентров продуктов возможно образование четырех типов диастереомеров (рацематов) (схема 38).

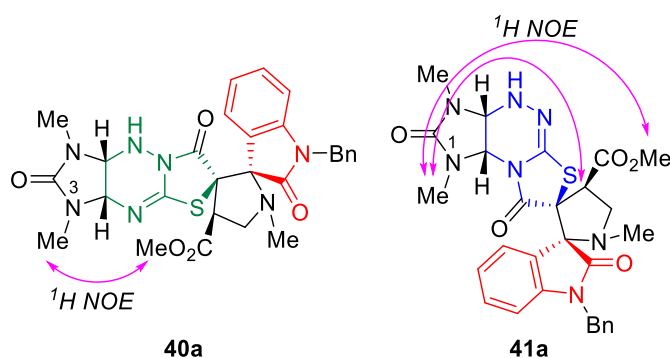
Схема 38



Учитывая параллельность сближения дипольрофила и диполя, атака последнего наиболее вероятно должна происходить с наименее стерически затрудненной *анти*-стороны от имидазолидинового цикла, а протекая через соответствующее *экзо*-переходное состояние, в общем случае реакция циклоприсоединения приводит к *анти-экзо*-диастереомерным продуктам **40a-d**, **41a-d**.

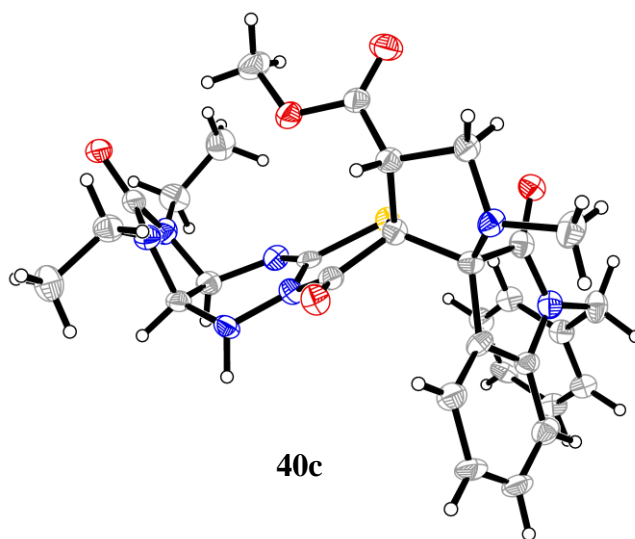
Такое протекание реакции можно подтвердить данными одномерных ^1H -NOE-спектров, которые на примере линейного продукта **40a** позволяют подтвердить пространственную сближенность метильной группы при N(3) со сложноэфирным фрагментом пирролидинового цикла, а в случае ангулярного продукта **41a** подтверждают пространственную сближенность метильной группы при N(1) со сложноэфирным заместителем пирролидинового цикла (схема 39).

Схема 39



Образование линейных *анти-экзо*-диастереомеров на примере **40c** также было доказано данными РСА (рисунок 11).

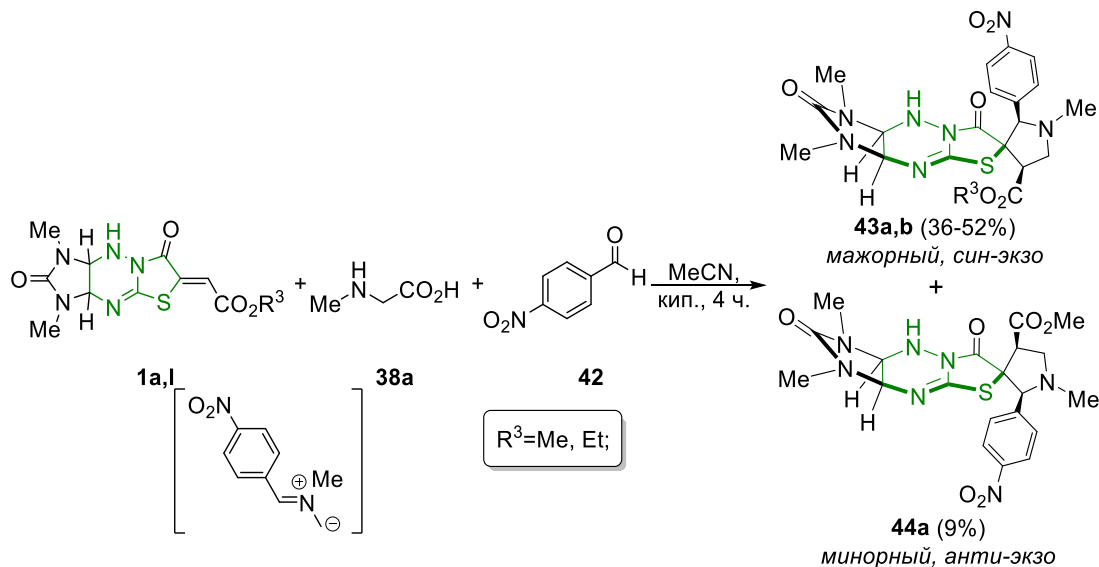
Рисунок 11. Молекулярное строение соединения **40c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний.



Вопрос стереоселективности присоединения особенно наглядно проявил себя при проведении реакции **1a,1** с *n*-нитробензальдегидом **42** и саркозином **38a**, в ходе которой

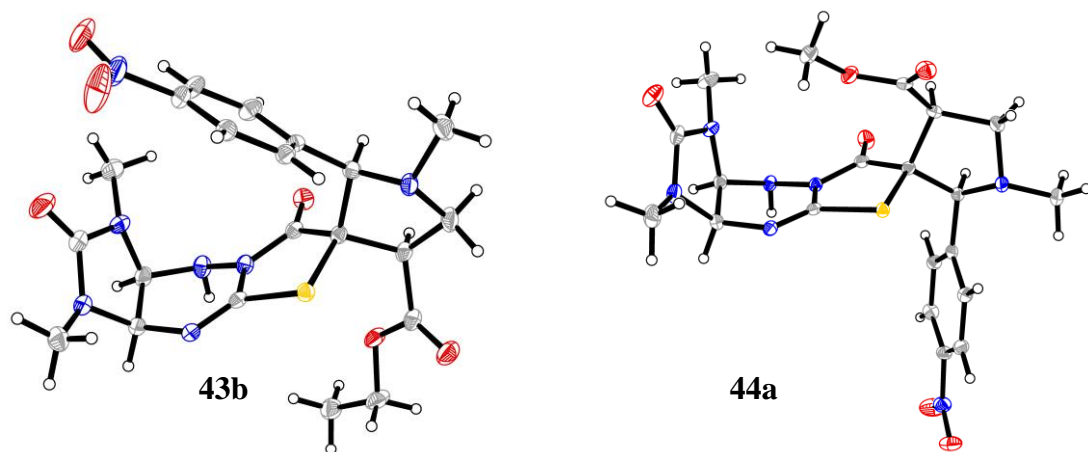
преимущественно образуются *син-экзо*-продукты **43a,b**, однако в качестве побочных также образуются и *анти-экзо*-продукты, один из которых (**44a**) был выделен и охарактеризован (схема 40). Соотношения соответствующих продуктов **43** и **44**, по данным ^1H ЯМР мониторинга реакционных масс, составляли 4:1 для **43a** и **44a** и 3:1 для **43b** и **44b**.

Схема 40



Стереохимию присоединения и образование соответствующих продуктов **43a,b** и **44a** также доказывали данными РСА (рисунок 12).

Рисунок 12. Молекулярное строение соединения **43b** и **44a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний.

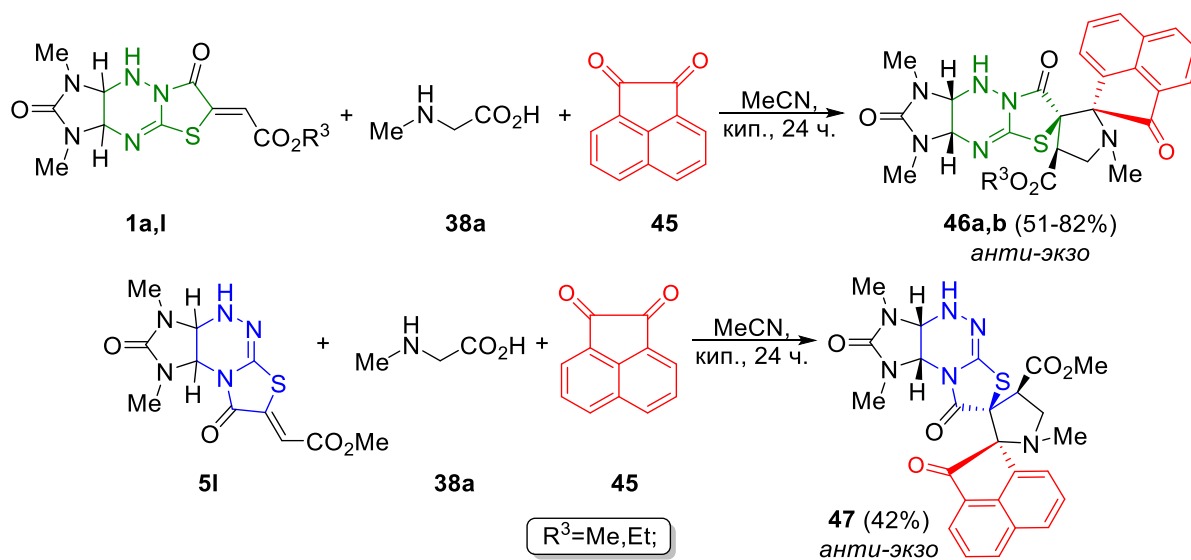


Отдельно стоит отметить, что при попытке проведения аналогичных реакций *p*-нитробензальдегида и саркозина с ангулярными имидазотриазолидами **5** циклоприсоединение происходило неселективно с образованием неразделимой смеси стереоизомерных продуктов, что подтверждает важность размера генерируемой частицы азометинида на стереохимический результат реакции.

Обращая внимание на преимущественное образование спиропирролидиновых *син-экзо*-диастереомеров **43a,b**, можно предположить, что предпочтительность *анти-экзо*-

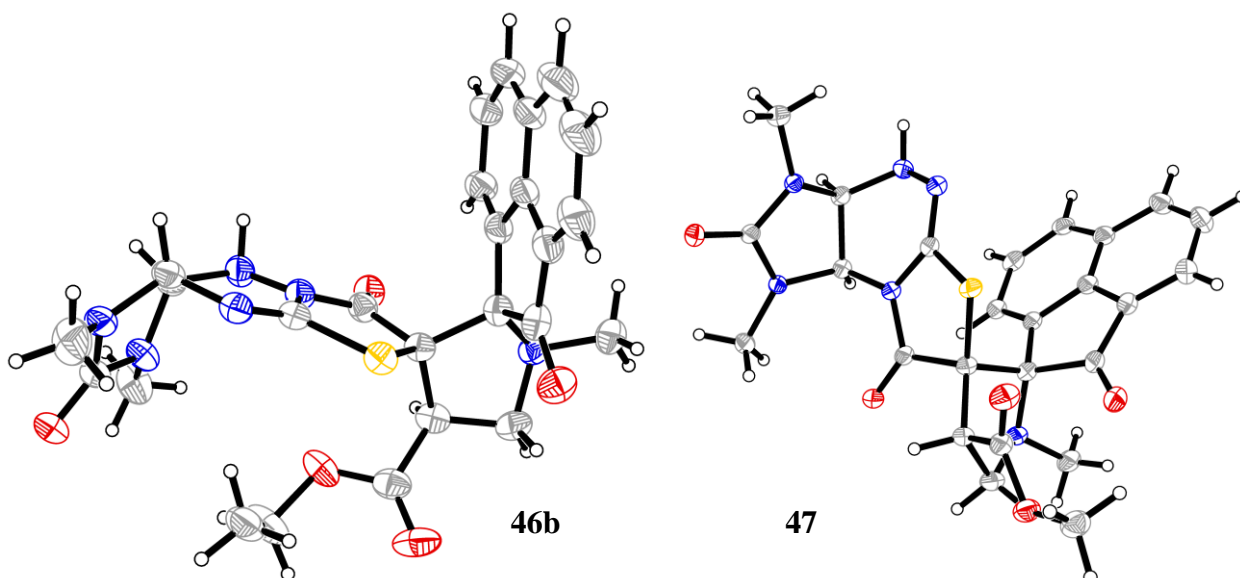
циклоприсоединения характерна именно при образовании диспироциклических производных имидазотиазолотриазинов. С целью проверки этого предположения, далее были синтезированы диспироциклические производные **46a,b** и **47a** по реакции имидазотиазолотриазинов **1a,l** и **5l** с аценафтохиноном **45** и саркозином (схема 41).

Схема 41



Как и ожидалось, анализ полученных для соединений **46b** и **47** данных РСА показал, что стереохимия циклоприсоединения с образованием *анти-экзо*-диастереомеров соответствует таковой для соединений **40a-d**, **41a-d** (рисунок 13).

Рисунок 13. Молекулярное строение соединения **46b** и **47** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний.

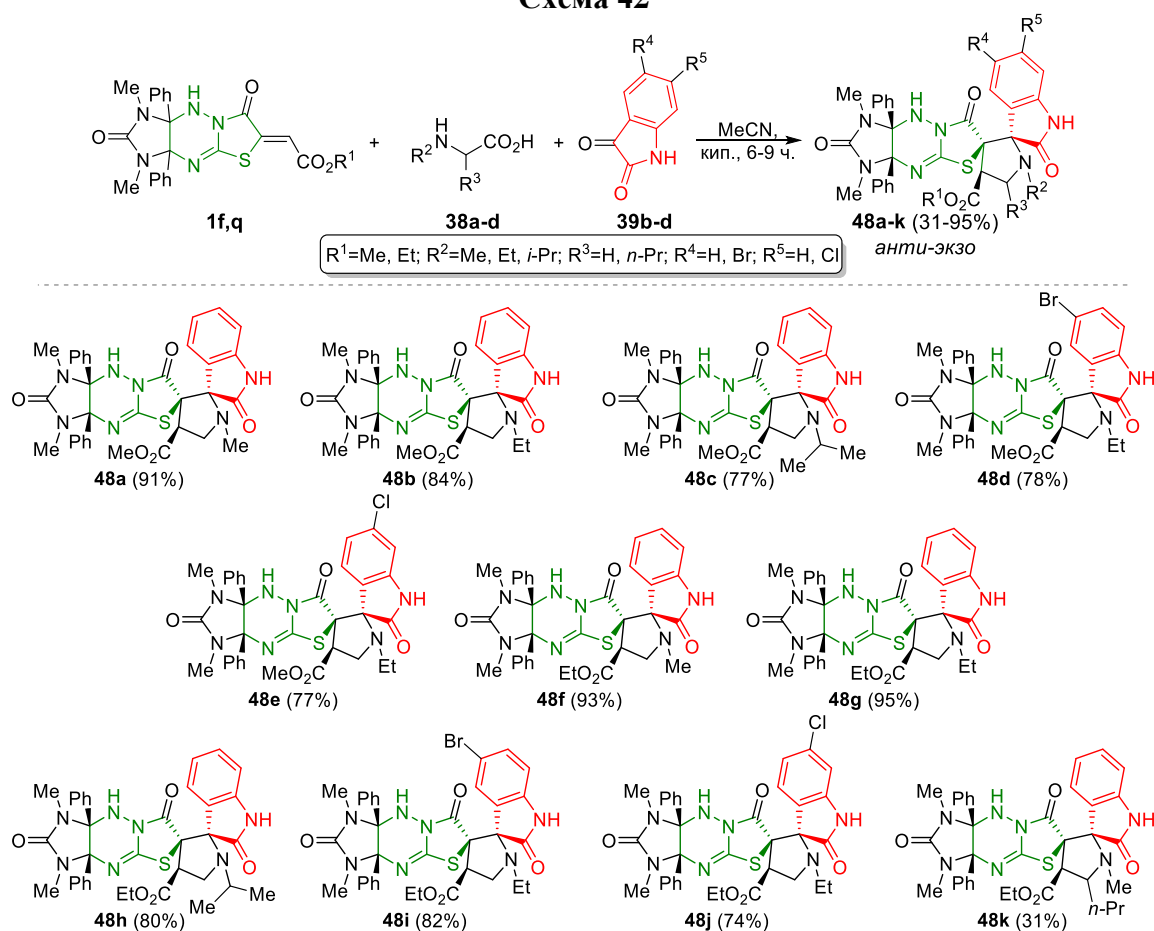


3.6.2 Синтез диспиропирролидиноксиндольных производных

имидазотиазолотриазинов на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к стерически затрудненным алкоксикарбонилметиленовым производным имидазотиазолотриазинов⁶

Реакции линейных имидазотиазолотриазинов **1f,q**, содержащих объемные фенильные заместители в мостиковых положениях C(3a), C(9a) с генерируемыми из аминокислот **38a-d** и изатинов **39b-d** азометинидами проводили в аналогичных условиях полуторакратного избытка реагентов – источников азометинида, добавляя сверхэквивмолярные количества после обесцвечивания реакционных масс. Несмотря на замену атомов водорода в мостиковых положениях на объемные фенильные заместители циклоприсоединение приводило к соответствующим диспироциклическим *анти-экзо*-производным **48a-m**. Использование замещенных изатинов наряду с варьированием заместителей в аминокислотах позволяет говорить о низком влиянии структуры генерируемых изатиновых азометинилидов на протекание реакций, равно как и на их стереохимический результат (схема 42).

Схема 42

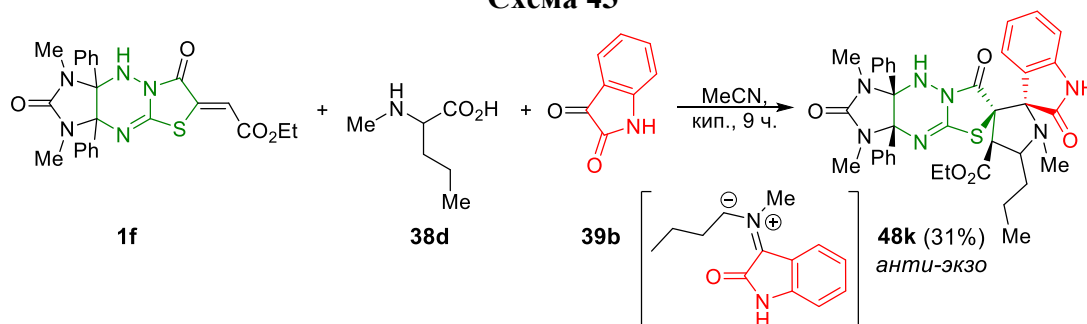


⁶ Izmet'ev A.N., Vinogradov D.B., Kravchenko A.N., Kolotyrykina N.G., Gazieva G.A. Diastereoselective synthesis of dispiro[imidazothiazolotriazine-pyrrolidin-oxindoles] and their isomerization pathways in basic medium// *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24. – № 22. – 16359.

Тем не менее, было установлено, что наибольший выход целевых соединений наблюдается при использовании в качестве аминокислоты саркозина (**38a**) (91% для **48a** и 93% для **48f**) или *N*-этилглицина (**38b**) (84% для **48b** и 95% для **48g**), в то время как использование более стерически затрудненного *N*-изопропилглицина (**38c**) приводило к небольшому снижению выходов (77% для **48c** и 80% для **48h**).

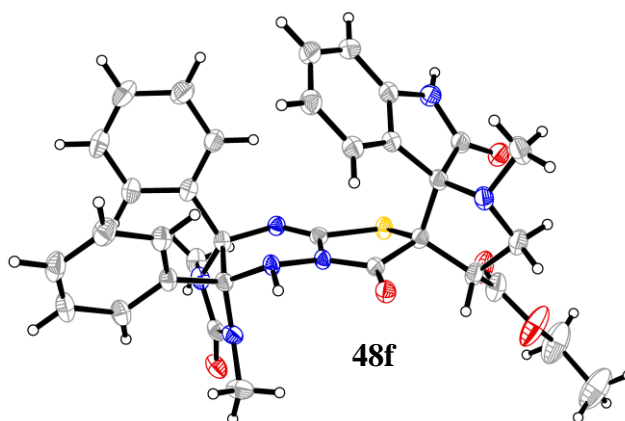
Отдельно стоит отметить, что даже в случае использования *DL*-*N*-метилнорвалина **38d** реакция протекала с образованием целевого продукта **48k** несмотря на значительную стерическую затрудненность генерируемого азометинида. Данное обстоятельство напрямую сказывается на умеренном выходе данного соединения (схема 43).

Схема 43



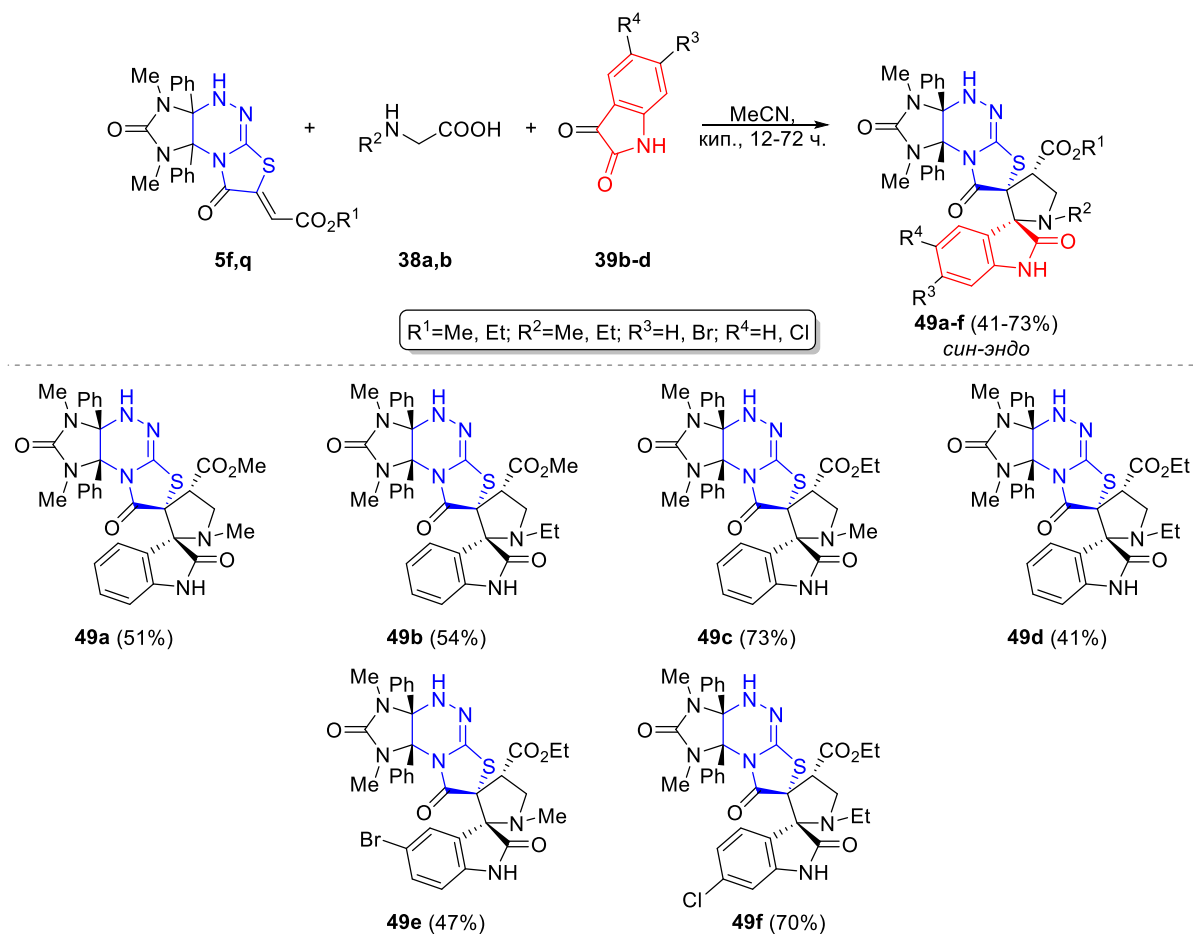
Стереохимический результат 1,3-диполярного циклоприсоединения оценивали по данным РСА соединения **48f**, которые однозначно указывают на *анти-экзо*-циклоприсоединение, аналогично соединениям **40** (рисунок 14).

Рисунок 14. Молекулярное строение соединения **48f** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний.



Для получения ангулярных диспиропирролидиноксиндольных изомеров **49a-f** были приняты аналогичные с вышеописанными условия полуторакратного избытка реагентов для генерирования азометинида **38a,b** и **39b-d** по отношению к диполярофилам **5f,q** при длительном (12-72 часа) кипячении в ацетонитриле (схема 44). Широкий диапазон времени реакции связан с тем, что в случае соединений **49a,b** исходный субстрат **5q** хуже растворялся в том же объеме растворителя, ввиду чего конверсия **5q** в продукты **49a,b** замедлялась.

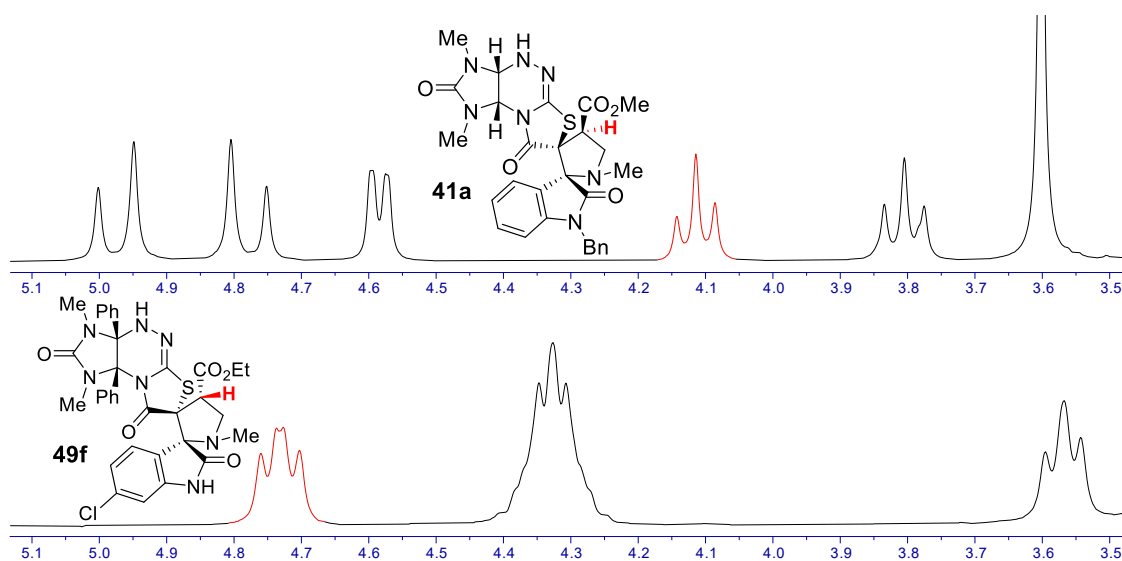
Схема 44



В отличие от полученных диспироциклических соединений **40a-d**, **41a-d**, **46a,b**, **47**, **48a-k**, стереохимия циклоприсоединения в случае реакций с ангулярными дифенилзамещенными в мостиковых положениях имидазотиазолотриазинов **5f,q** соответствует протеканию реакции через *син-эндо*-переходное состояние с образованием продуктов соответствующей стереохимии **49a-f**.

О такой стереохимии реакций циклоприсоединения можно судить по данным 1H ЯМР-спектров полученных соединений, в которых наблюдаются нетипичные для *анти-экзо*-стереоизомеров слабополярные сдвиги протонов пирролидинового цикла, в особенности для протона при C(4) пирролидинового цикла в области 4.70–4.85 м.д. Это можно объяснить дезэкранирующим влиянием пространственно-сближенных карбонильных групп оксидольного и тиазолидинового циклов к протону при C(4) пирролидинового цикла (рисунок 15).

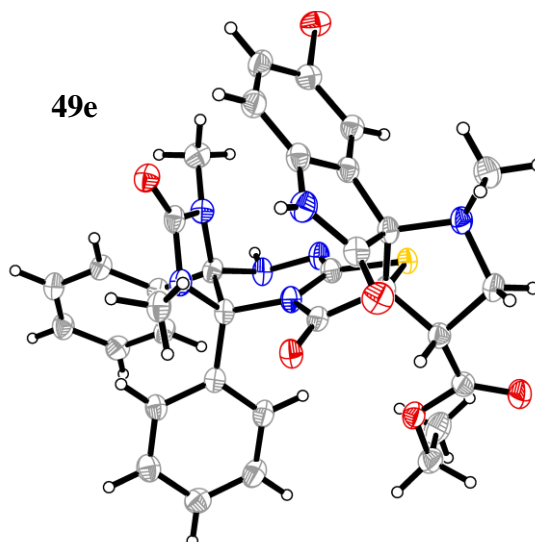
Рисунок 15. Сравнение фрагментов ^1H ЯМР-спектров ангулярных диспироциклических продуктов **41a** и **49f**



Такое неожиданное протекание реакции можно объяснить стерическими препятствиями для реализации ожидаемого *анти-экзо*-подхода, вызванными объемными фенильными заместителями в мостиковых положениях субстратов **5f,q**.

Данные РСА окончательно подтверждают *эндо*-подход азометинилада к молекуле субстрата, для которого характерно сближение карбонильных групп оксиндольного и тиазолидинонового циклов, с *син*-стороны по отношению к имидазолидиновому циклу (рисунок 16).

Рисунок 16. Молекулярное строение соединения **49e** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний.

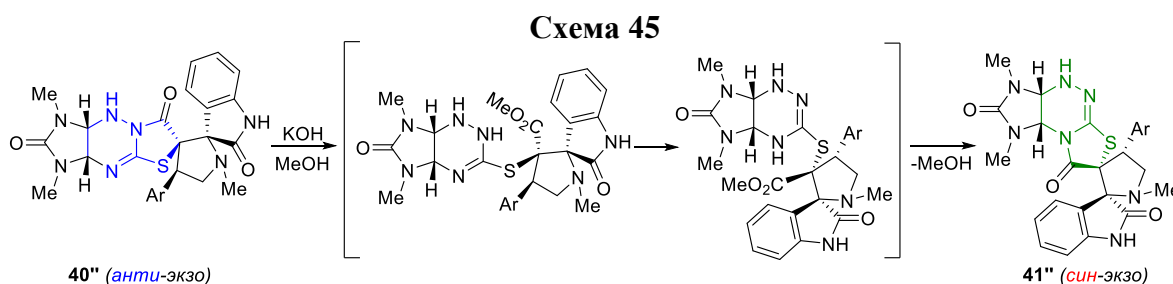


В соответствии с вышеизложенными данными о протекании реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиниладов различного строения к линейным и ангулярным изомерам имидазотиазолотриазинов можно сделать вывод о влиянии как структуры азометинилада, так и структуры субстрата на стереохимический результат всего

процесса. Так, стерически незатрудненные генерируемые *in situ* азометинилиды могут приводить к низкой диастереоселективности, а использование стерически затрудненных субстратов **5f,q** приводит к диастереоселективному получению продуктов *син-эндо*-конфигурации **49a-f**, чего ранее для илиденпроизводных имидазотиазолотриазинов не наблюдалось. Наиболее общим стереохимическим результатом циклоприсоединения при использовании стерически незатрудненных имидазолотиазолотриазинов **1** и **5** и объемных азометинилидов является *анти-экзо*-циклоприсоединение.

3.7 Основно-индуцируемые перегруппировки и трансформации спиро- и диспироциклических производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов⁶

Как ранее уже было обнаружено в лаборатории [14], основно-индуцируемая трансформация линейных спиропирролидиноксиндольных производных имидазотиазолотриазина в их ангулярные изомеры приводила к скелетной перегруппировке, но, что более важно, из линейных *анти-экзо*-диастереомеров **40''** образовывались ангулярные *син-экзо*-диастереомеры **41''** ввиду того, что под действием KOH в метаноле происходит разрыв амидной связи тиазолидинонового цикла с последующим вращением спиропирролидиноксиндольного фрагмента вокруг одинарной связи C-S и образование соответствующих *син-экзо*-диастереомеров **41''**, то есть оксиндольный и имидазолидиноновый цикл располагаются по одну сторону плоскости тиазолотриазиновой системы (схема 45).



Важной особенностью описанного ранее процесса перегруппировки является тот факт, что в процессе реакции основание не оказывает какого-либо влияния на асимметрические атомы углерода спиропирролидиноксиндольного фрагмента.

Аналогичный результат перегруппировки ожидался и для описанных выше спиро- и диспироциклических производных алкоксикарбонилметилензамещенных имидазотиазолотриазинов. Стоит отметить, что ранее принятые [14] условия перегруппировки диспиропирролидиноксиндольных производных имидазотиазолотриазинов подразумевали использование в качестве основания KOH,

⁶ Izmet'ev A.N., Vinogradov D.B., Kravchenko A.N., Kolotyrykina N.G., Gazieva G.A. Diastereoselective synthesis of dispiro[imidazothiazolotriazine-pyrrolidin-oxindoles] and their isomerization pathways in basic medium// *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24. – № 22. – 16359.

который, как нами было выяснено выше, ведёт как к образованию калиевых солей имидазотиазолотриазинкарбоновых кислот (глава 3.1), так и к перестройке тиазолидинового цикла в тиазиновый (глава 3.3), что в данном случае было нежелательно. Поэтому, чтобы исключить побочные реакции, для проведения перегруппировки использовали соответствующие сложноэфирному остатку субстрата алкоголяты натрия в соответствующих спиртах.

Как наиболее простой с точки зрения строения субстрат перегруппировки изначально был выбран спиропирролидиновый *син-экзо*-продукт **43a**. Проведение реакции в метаноле при комнатной температуре в течение 1.5 часов приводило к ожидаемой перегруппировке с образованием *анти-экзо*-диастереомера ангулярного строения **50**, что фиксировалось по данным ^1H ЯМР-мониторинга. Однако при более длительном проведении реакции образующийся на первой стадии продукт **50** превращался в ангулярный диастереомер **51**, имеющий иные, по данным ^1H ЯМР-спектров, химические сдвиги как протонов пирролидинового цикла, так и протонов мостиковых положений имидазольного цикла (схема 46, рисунок 17).

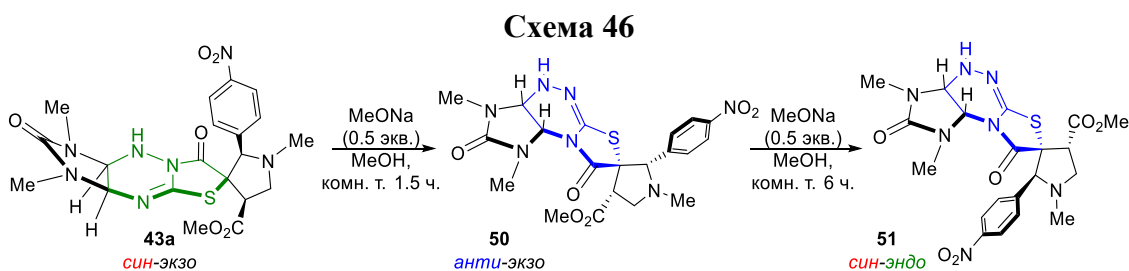
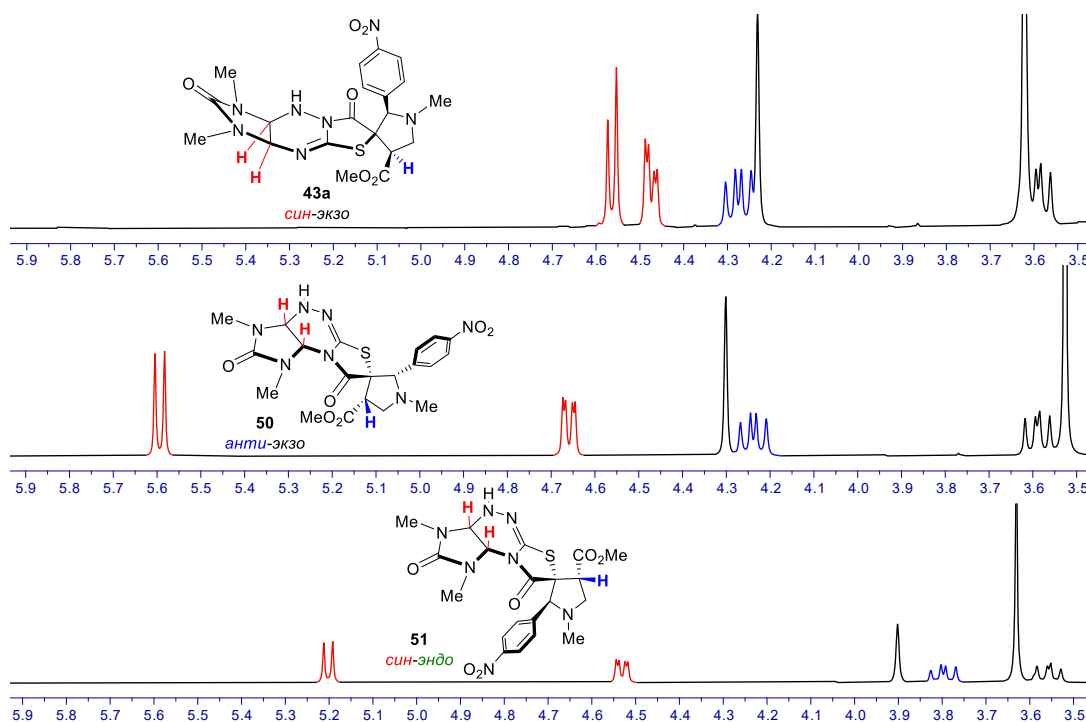
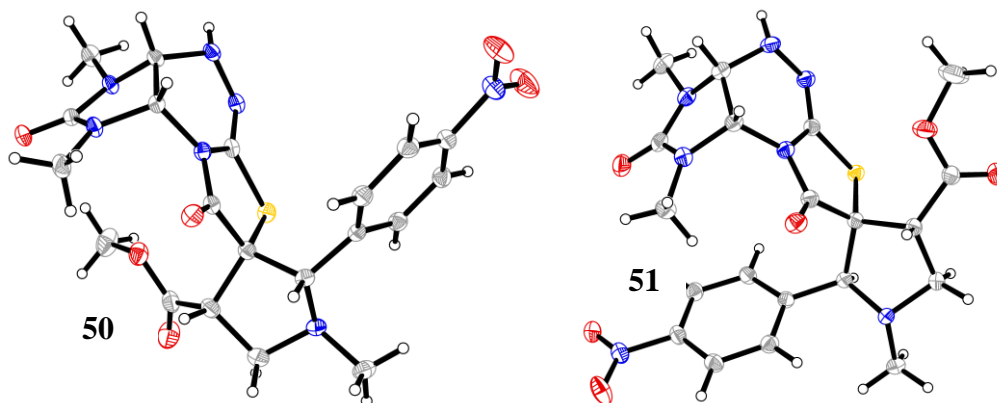


Рисунок 17. Сравнение фрагментов ^1H ЯМР-спектров субстрата **43a** и ангулярных спироциклических продуктов **50** и **51**.



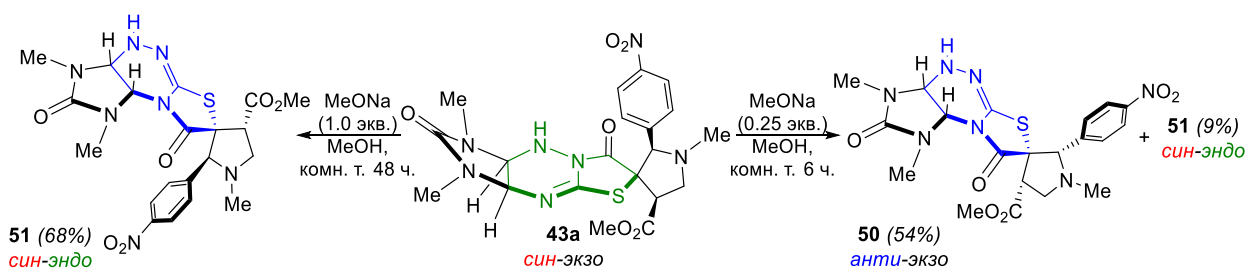
Такое необычное протекание реакции подтверждается данными РСА соединений **50** и **51**, указывающими на то, что в процессе второй стадии перегруппировки происходит разворот пирроилидинового цикла относительно спироциклического узла и изменение конфигурации хирального центра при карбоксильной группе пирролидинового цикла (рисунок 18).

Рисунок 18. Молекулярное строение соединения **50** и **51** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний.



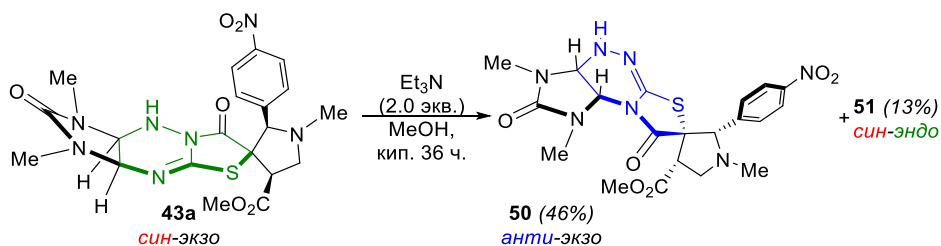
Варьирование количества используемого метилата натрия наряду с временем реакции позволило получать каждый из изомеров **50** и **51** с хорошими выходами после кристаллизации из MeCN (для продукта **50**) или из EtOAc (для продукта **51**). Так, оптимальным для направленного получения продукта **50** показало себя проведение реакции в метаноле при комнатной температуре в присутствии 0.25 экв. MeONa в течение 6 часов, тогда как для направленного получения продукта **51** требовалось проведение реакции так же при комнатной температуре в метаноле, но в присутствии 1.0 экв. MeONa в течение 48 часов (схема 47).

Схема 47



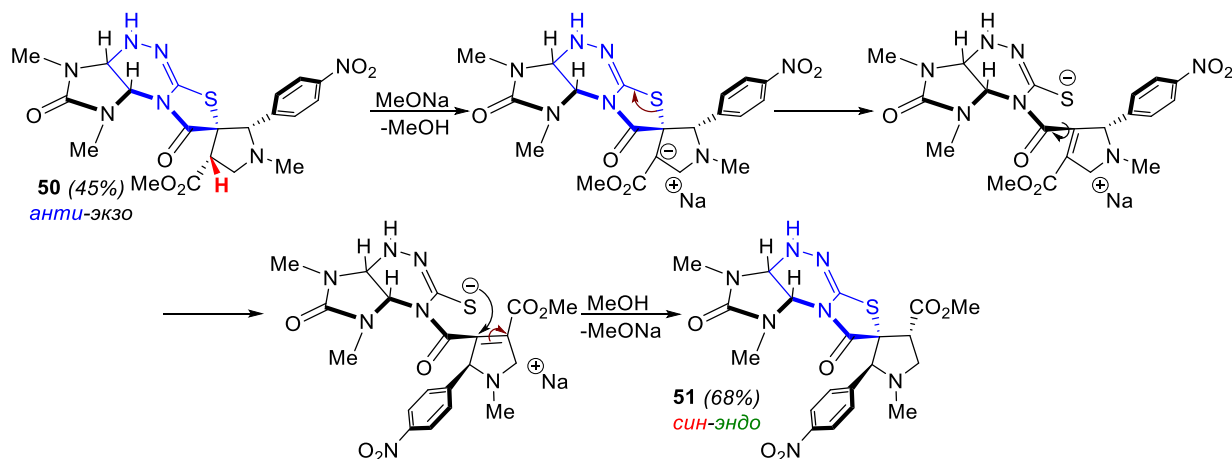
Примечательно, что при проведении перегруппировки в метаноле в присутствии двукратного избытка триэтиламина в качестве основания при кипячении реакционной массы в течение 36 часов также наблюдалось полная конверсия исходного субстрата **43a**, однако, преимущественно образовывался продукт скелетной перегруппировки трициклического фрагмента **50** с выходом 46%, в то время как продукт дальнейшей трансформации **51** образовывался в значительно меньших количествах (13%) (схема 48).

Схема 48



Обращая внимание на структурные отличия полученных спиро- и диспироциклических соединений от ранее описанных диспироциклических производных полученных посредством 1,3-диполярного циклоприсоединения аналогичных азометинилидов к арилиденовым производным имидазотиазолотриазина [14], можно отметить наличие карбоксильной группы в пирролидиновом цикле, что придает атому водорода в кислотные свойства. На основании данной особенности был предложен механизм протекания неизвестного ранее типа трансформации ангулярного продукта **50** в его стереоизомер **51**, заключающийся в отрыве протона из альфа-положения карбоксильной группы, разрыве связи C-S тиазолидинового цикла, провороте пирролидинового фрагмента относительно карбонильного атома углерода с последующей рециклизацией в тиазолидиновою структуру (схема 49).

Схема 49



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

Так, проведение трансформаций диспироциклических продуктов **40a,c** в метаноле в присутствии 0.25 экв. MeONa при комнатной температуре, согласно найденным условиям для перегруппировки соединения **43a** в продукт ангулярного строения **50**, должно было приводить к соответствующему продукту скелетной перегруппировки. Однако вместо этого наблюдалось образование линейных диастереомерных продуктов **52a,b**, о чем можно

судить по близким к исходным **40a,c** химическим сдвигам сигналов протонов в мостиковых положениях имидазольного цикла. Кроме того, в ^1H ЯМР-спектре выделенных продуктов наблюдается значительный слабopольный сдвиг сигнала протона при карбоксильной группе пирролидинового цикла (схема 50, рисунок 19).

Схема 50

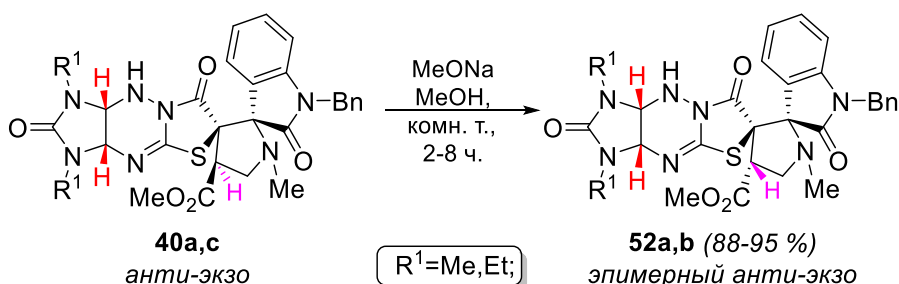
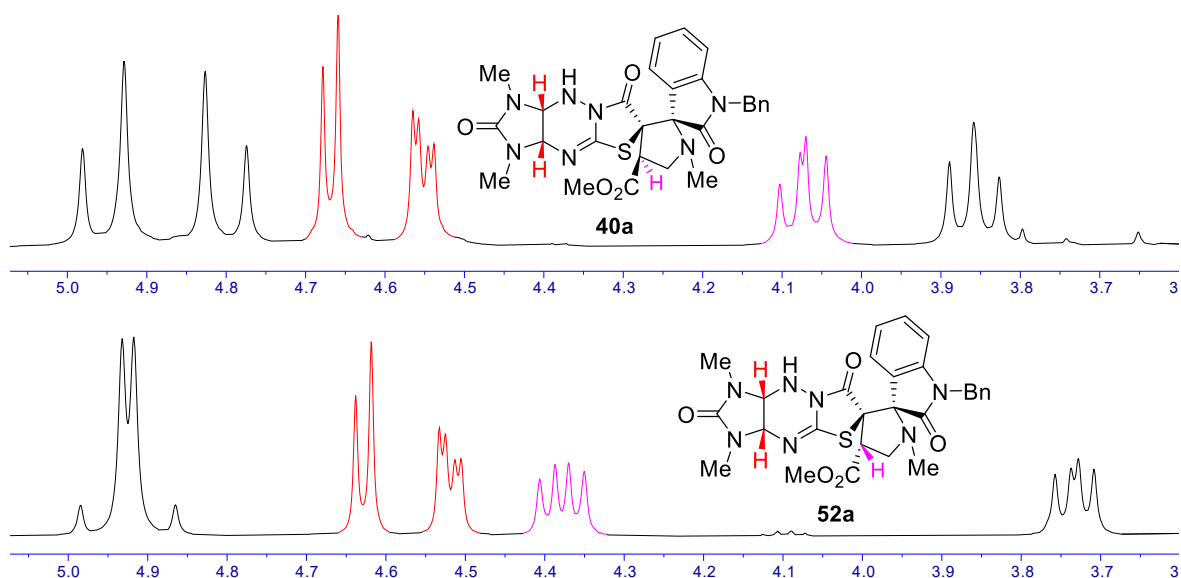
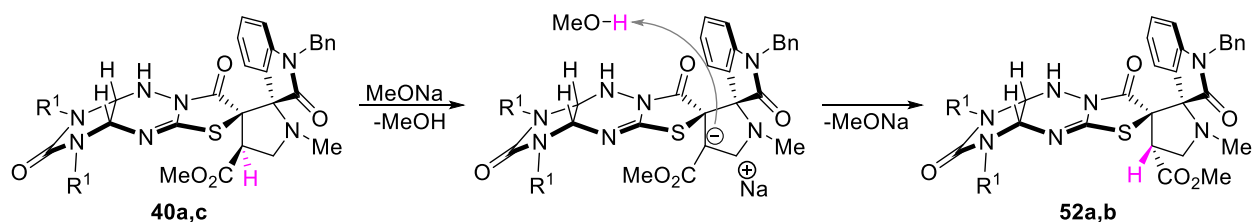


Рисунок 19. Сравнение фрагментов ^1H ЯМР-спектров субстрата **40a** и спироциклического продукта **52a**.



Исходя из полученных данных ЯМР-спектроскопии, можно сделать вывод об образовании эпимеров по сложноэфирной группе **52a,b**, что можно объяснить отрывом кислого протона при сложноэфирной группе с образованием карбаниона. Последующее отщепление протона от молекулы растворителя и его присоединение к карбаниону с другой стороны от исходного положения протона приводит к эпимеру **52** (схема 51).

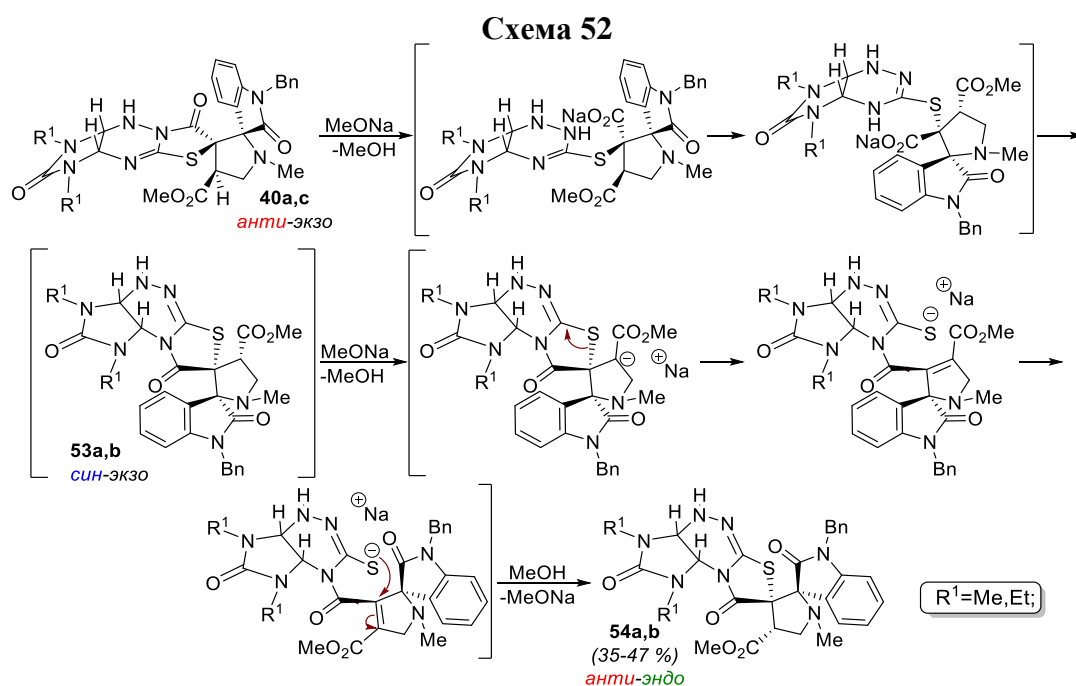
Схема 51



Стоит, однако, отметить, что количество используемого раствора метилата натрия, как и объем используемого метанола зависит главным образом от растворимости исходного

субстрата **40**, а именно в случае субстрата **40a**, растворимость которого при комнатной температуре составляет 1 ммоль в 200 мл MeOH, потребовалось использование 0.5 экв. 30%-ого метанольного раствора MeONa, тогда как для субстрата **40c**, растворимость которого при комнатной температуре составляет 1 ммоль в 20 мл MeOH потребовалось 0.25 экв. 30%-ого метанольного раствора MeONa.

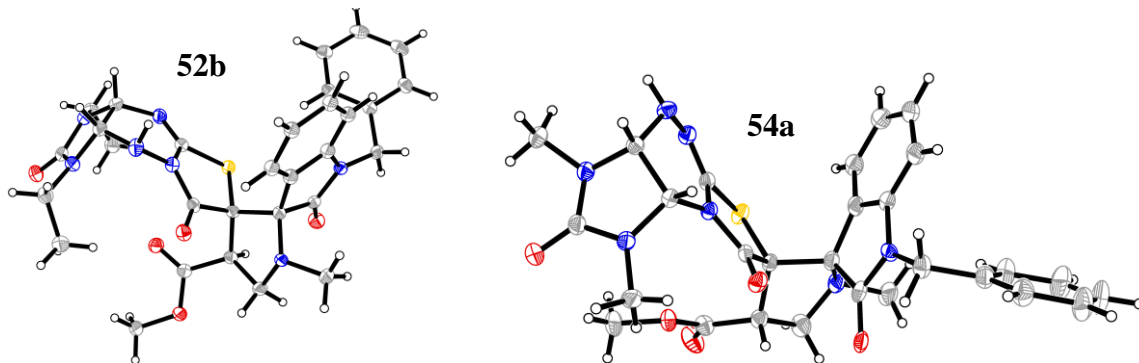
С целью получения ангулярных продуктов реакционные массы субстратов **40a,c** кипятили в метаноле в присутствии того же количества метилата натрия (0.25 экв). Данные условия позволили получить *анти-эндо*-диастереомеры **54a,b**, стереохимически соответствующие последовательности реакций скелетной перегруппировки и последующему провороту спироциклического фрагмента аналогично реакции получения **51** из **43a** (схема 52).



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

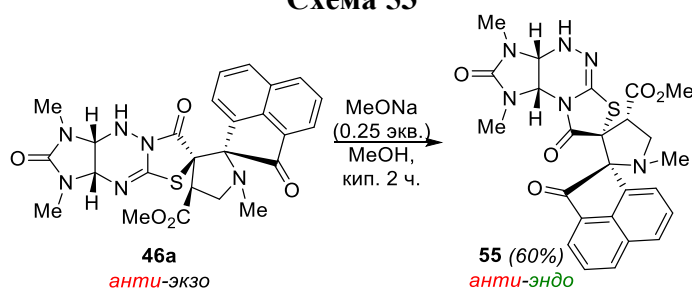
Структура эпимерного продукта **52b** и ангулярного *анти-эндо*-продукта основно-индуцируемой перегруппировки и последующей трансформации **54a** были подтверждены данными РСА (рисунок 20).

Рисунок 20. Молекулярное строение соединения **52b** и **54a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний.



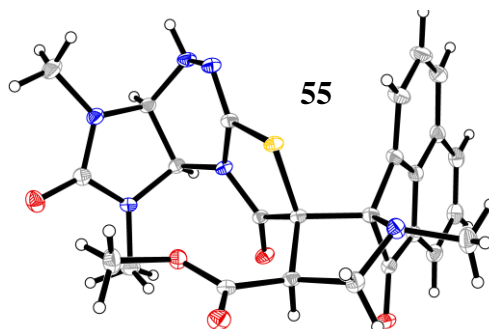
Попытки проведения аналогичных превращений для соединения **46a** при комнатной температуре в присутствии 0.25 экв. MeONa в метаноле не приводили к образованию эпимерного линейного продукта, вместо чего, вне зависимости от времени реакции, образуется смесь исходного **46a** и ангулярного *анти-эндо*-продукта двойной основно-индуцируемой перегруппировки **55**. Для его направленного получения использовали описанные выше условия кипячения в метаноле в присутствии 0.25 экв. MeONa, что позволило получить желаемый продукт с хорошим выходом (схема 53).

Схема 53



Структура *анти-эндо*-продукта **55** была подтверждена данными РСА (рисунок 21).

Рисунок 21. Молекулярное строение соединения **55** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний.



Направление протекания обнаруженной перегруппировки также зависит и от стерической загруженности имидазотиазолотриазиновой системы. Так, проведение

аналогичных реакций на соединениях **48a-j**, содержащих фенильные заместители в мостиковых положениях при кипячении в соответствующих спиртах в присутствии 0.25 экв. алкоголятов натрия приводило к образованию смесей двух типов диастереомерных продуктов, одни из которых – эпимерные производные линейного строения **56a-j**, в то время как другие продукты в ^1H ЯМР-спектрах имеют сильный слабополюный сдвиг сигнала протона при сложноэфирной группе, что, как уже ранее отмечалось, характерно для ангулярных соединений *син-эндо*-конфигурации **49a-f**. Однако, в то же время характер сигналов в арильной области полученных соединений не говорит о заторможенном вращении фенильных заместителей в мостиковых положениях, характерном для ангулярных дифенилзамещенных имидазотиазолотриазинов (рисунок 22). Учитывая вышеописанные примеры двухстадийного процесса перегруппировки и трансформации, приводящей к формальному изменению типа присоединения, а также данные двумерной ^1H - ^1H NOESY спектроскопии продукта **57a**, где наблюдаются кросс-пики взаимодействия протонов метильного заместителя сложноэфирной группы с арильными заместителями в мостиковых положениях (рисунок 22), было предположено образование линейных *син-эндо*-продуктов **57a,b,e-g,i,j** (схема 54).

Схема 54

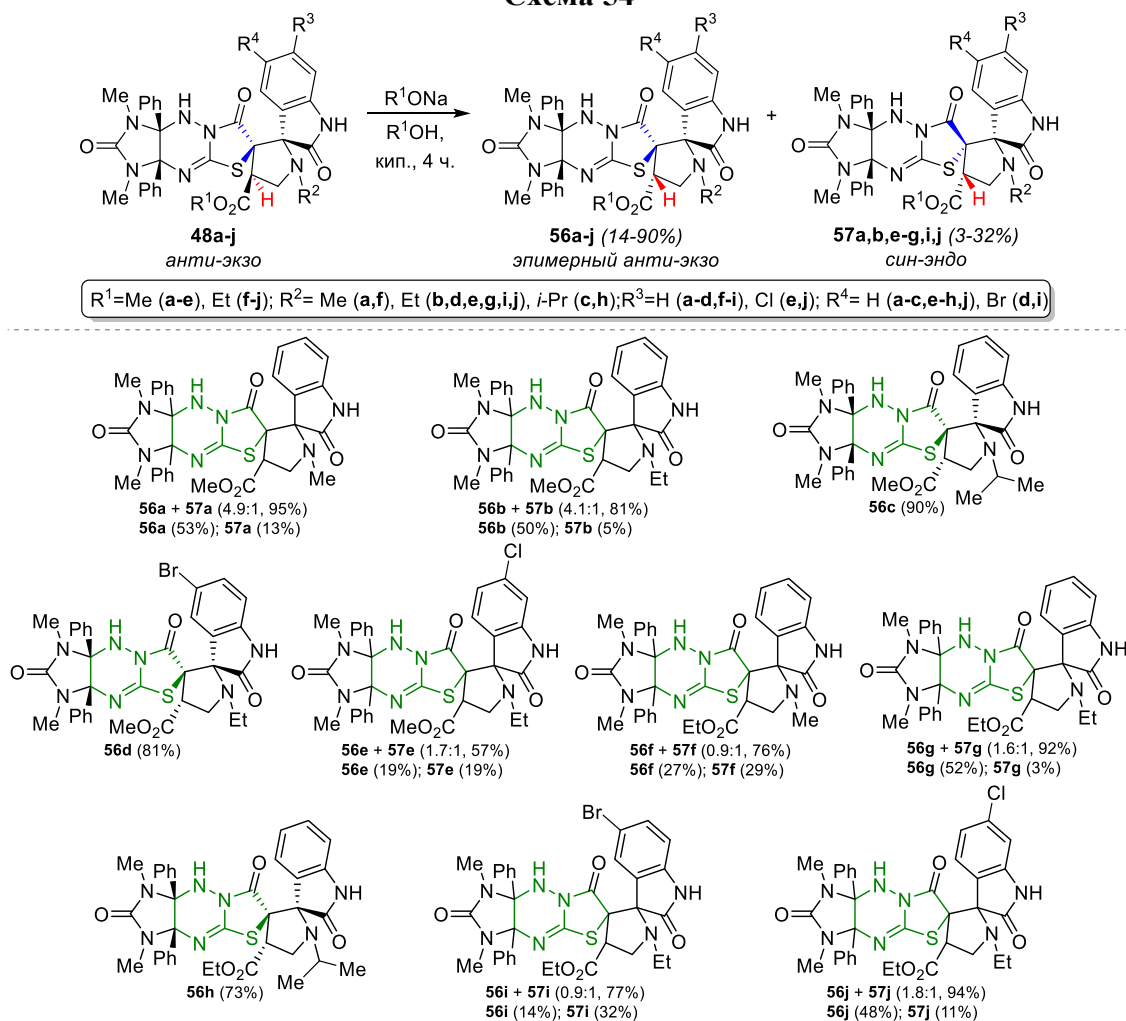
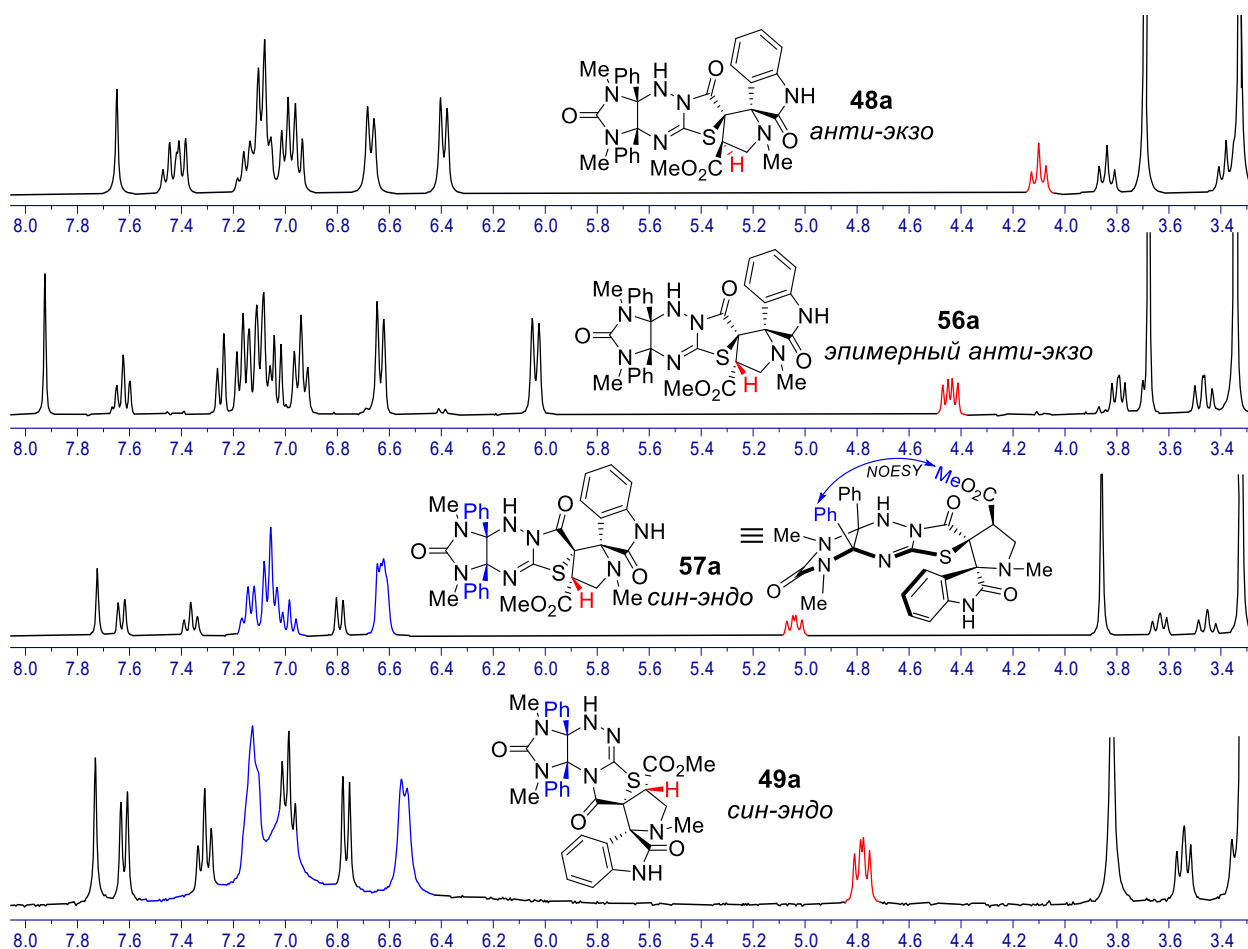


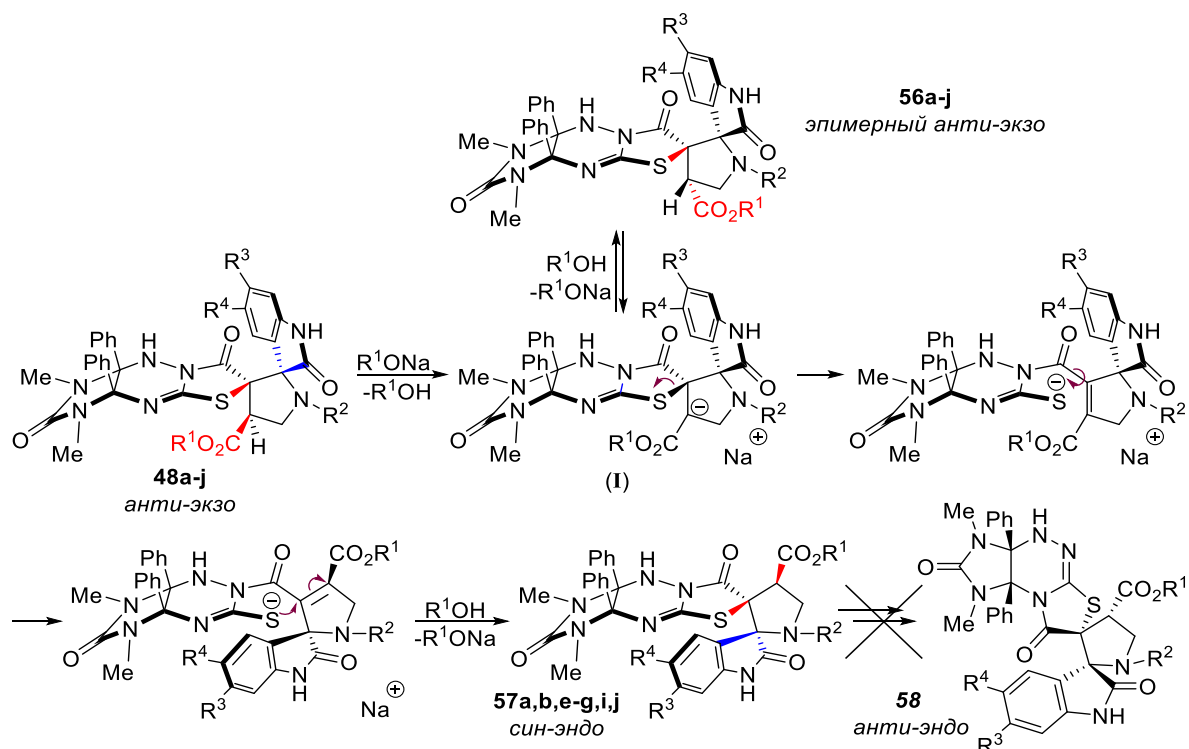
Рисунок 22. Сравнение фрагментов ^1H ЯМР-спектров субстрата **48a**, эписмера **56a**, линейного *син-эндо*-продукта **57a** и ангулярного *син-эндо* продукта **49a**.



Стоит подчеркнуть, что попытки направленного получения эписмерных продуктов **56a-j** при комнатной температуре в присутствии того же (0.25 экв.) количества MeONa приводили к выделению субстратов **48a-j** в неизменном виде.

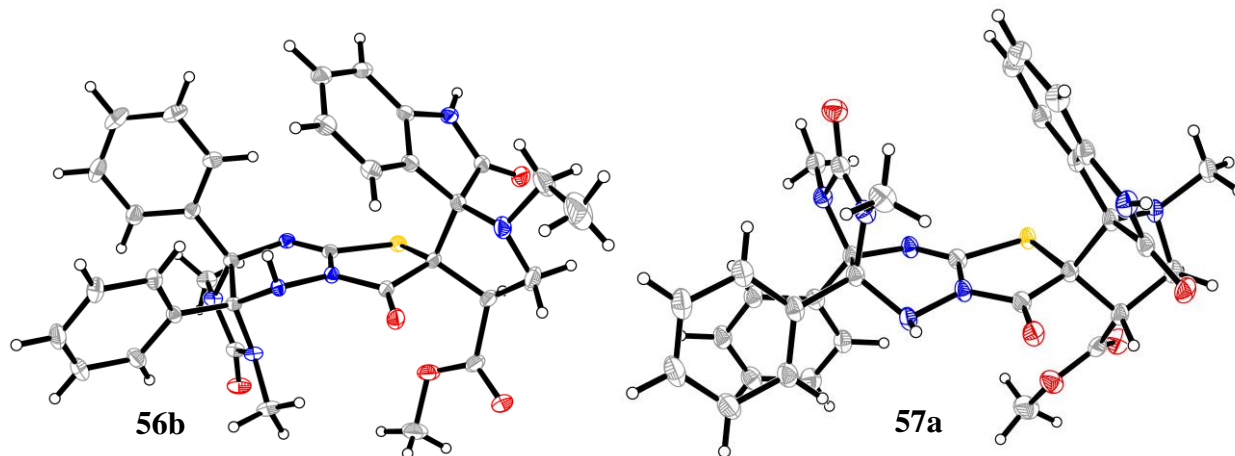
Необычное протекание реакции с образованием в общем случае смесей соединений **56** и **57** в широком диапазоне их соотношений говорит о том, что реакции образования соответствующих продуктов **56** и **57** являются конкурирующими, что также подтверждается преимущественным образованием продуктов **56c,d,h**, в то время как соответствующие *син-эндо*-продукты **57c,d,h** либо не образуются вовсе, либо образуются в настолько малых количествах, что выделить их не удалось. Конкуренция реакций при образовании продуктов **56** и **57** согласуется с предположением об общем механизме процесса, согласно которому продукты **56** и **57** образуются из одного и того же депротонированного основанием интермедиата (**I**) (схема 54). Также стоит отметить, что попытки получения *син-эндо*-продуктов **57** из эписмерных соединений **56** не приводили к желаемому результату. При обработке конечных *син-эндо*-продуктов **57** алкоголями натрия при кипячении в спиртах образования соответствующих ангулярных изомеров **58** не наблюдалось, вместо чего соединения **57** выделялись в неизменном виде.

Схема 55



Структура эпимерного продукта **56b** и *син-эндо*-продукта **57a** были подтверждены данными РСА (рисунок 23).

Рисунок 23. Молекулярное строение соединения **56b** и **57a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний.



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

4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировались на спектрометрах Bruker AV300 (^1H , 300.13 МГц); Bruker AM300 (^1H , 300.13 МГц; ^{13}C , 75.47 МГц), Bruker DRX500 (^1H , 500.13 МГц; ^{13}C , 125.76 МГц) и Bruker AV600 (^1H , 600.13 МГц; ^{13}C , 150.90 МГц). В качестве растворителя применялся ДМСО-*дб* и CDCl_3 , химические сдвиги приведены в м.д. по δ -шкале, константы спин-спинового взаимодействия указаны в герцах. В качестве внутреннего стандарта использовались сигналы растворителя.

Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных ионах (напряжение на капилляре – 4500 V). Диапазон сканирования масс – m/z 50 – 3000 Д, калибровка – внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле или метаноле, скорость потока – 3 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса – 180°C.

ИК спектры получены на приборе BrukerALPHA в таблетках KBr.

Температуры плавления определены на приборе Кофлера.

Рентгеноструктурные исследования проводились на дифрактометрах:

1) Bruker Quest D8 с детектором Photon-III (Mo $K\alpha$ -излучение, 100К, графитовый монохроматор, φ - и ω -сканирования). Данные интенсивностей были проинтегрированы с использованием программы SAINT [122], а коррекция абсорбции с использованием SADABS [123]. Структуры расшифрованы прямыми методами используя SHELXT [124] и уточнены по F^2 используя SHELXL-2018 [125] в программе OLEX2 [126]. Все неводородные атомы были уточнены с индивидуальными параметрами анизотропного смещения. Положения атомов водорода при гетероатомах были найдены из карты электронной плотности и уточнены с помощью индивидуальных параметров изотропного смещения. Остальные атомы водорода были помещены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены в изотопном приближении по модели *наездник*. Программа SHELXTL [122] была использована для молекулярной графики.

2) четырёх-осевом Rigaku Synergy S с детектором HyPix6000HE (Cu $K\alpha$ -излучение, 100К, каппа-геометрия, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Данные интенсивностей были проинтегрированы с коррекцией абсорбции с использованием программы CrysAlisPro [127]. Структуры расшифрованы прямыми методами используя SHELXT [124] и уточнены по F^2 используя SHELXL-2018 [125] в программе OLEX2 [126]. Все неводородные атомы были уточнены с индивидуальными параметрами анизотропного

смещения. Положения атомов водорода при гетероатомах были найдены из карты электронной плотности и уточнены с помощью индивидуальных параметров изотропного смещения. Остальные атомы водорода были помещены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены в изотопном приближении по модели *наездник*. В случаях некоординированного положения разупорядоченных молекул растворителя они были удалены с использованием метода SQUEEZE [128], реализованном в программе OLEX2 [126].

4.1 Синтез 1,3-дизамещенных 4,5-дигидроксиимдазолидин-2-онов(тионов) 3a-m

Синтез проводили согласно описанным методикам по реакциям соответствующих мочевины (**2a-f**) или тиомочевины (**2g-l**) с 40%-ым водным раствором глиоксаля (**3a,d,e,l**) [103–105] или его тримером дигидратом (**3b,c,g,h,k,m**) [13,103–105] либо с бензилом (**3f**) [105]. Продукты реакции образовывались с выходами, близкими к количественным, что соотносится с литературными данными.

4.1.1 Синтез несимметрично замещенных 4,5-дигидроксиимдазолидин-2-тионов 3i,j

Раствор мочевины **2i,j** (30 ммоль) и тримера дигидрата глиоксаля (10 ммоль) (эквивалентно 30 ммоль глиоксаля) в смеси *i*-PrOH (5 мл для **3i** или 18 мл для **3j**) и воды (0.5 мл для **3i** или 1.8 мл для **3j**) перемешивали при кипячении в течение 2 часов, после чего растворитель упаривали при пониженном давлении, а образующиеся твердые осадки продуктов **3i,j** использовали без последующей очистки для дальнейших реакций.

4.2 Синтез 5,7-дизамещённых пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-онов (тионов) 4a-m

Синтез имидазотриазинтионов **4a-h,l,m** проводили в соответствии с разработанными ранее в лаборатории методиками [13,106,107] по реакциям соответствующих 1,3-дизамещенных 4,5-дигидроксиимдазолидин-2-онов(тионов) **3a-h,l,m** с тиосемикарбазидом. Образующиеся осадки бициклических продуктов **4a-h,l,m** фильтровали и сушили. Выходы составили: **4a** – 61%, **4b** – 57%, **4c** – 49%, **4d** – 44%, **4e** – 28%, **4f** – 75%, **4g** – 36%, **4h** – 40%, **4l** – 44%, **4m** – 42%.

4.2.1 Синтез 5,7-дизамещённых пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-тионов 4i-k

К суспензии 10 ммоль диола **3i-k** и тиосемикарбазида (0.91 г, 10 ммоль) в смеси EtOH (10 мл) и воды (1 мл) при 75°C добавляли HCl (конц) (0.4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов, затем охлаждали, а образующиеся осадки продуктов **4i-k** фильтровали, промывали MeCN, затем MeOH и сушили.

7-Метил-5-(4-хлорфенил)тетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3,6(2*H*,4*H*)-дитион (4i)

Выход 1.774 г (57%), светло-бежевый осадок. Тпл: 234–236 °С. ИК (KBr): ν 3202 (NH), 2944 (Alk), 1498 (C=S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.06 (с, 3H, CH₃), 5.33–5.42 (м, 2H, 4a-H, 7a-H), 7.32 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 7.50 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 8.77 (с, 1H, 4-NH), 9.69 (с, 1H, 2-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 31.22 (NCH₃), 66.61, 73.76 (C-4a, C-7a), 128.71, 130.95, 131.84 (Ar-2-6), 137.05 (Ar-1), 180.98, 186.18 (2C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₁H₁₂ClN₅S₂: 314.0295; найдено: 314.0294.

7-Метил-5-(2-метоксифенил)тетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3,6(2*H*,4*H*)-дитион (4j)

Выход 1.568 г (51%), светло-бежевый осадок. Тпл: 232–233 °С. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.05 (с, 3H, CH₃), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 5.22 (д. д., $J = 9.4$, 3.0 Гц, 1H, CH), 5.40 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, CH), 5.93 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, 1-NH), 6.78 (д. т., $J = 7.8$, 1.2 Гц, 1H, Ar), 7.05–7.20 (м, 2H, Ar), 7.28–7.41 (м, 1H, Ar), 8.57 (с, 1H, 4-NH), 9.60 (с, 1H, 2-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 31.08 (NCH₃), 55.59 (OCH₃), 65.06, 73.63 (C-4a, C-7a), 112.10 119.99, 125.77, 129.24, 132.26, 155.92 (Ar), 181.55, 186.31 (2C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₂H₁₅N₅OS₂: 310.0791; найдено: 310.0782.

7-(2-Гидроксиэтил)-5-фенилтетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3,6(2*H*,4*H*)-дитион (4к)

Выход 1.550 г (50%), белый осадок. Тпл: 231–232 °С. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.45–3.79 (м, 4H, CH₂), 5.37 (д. д., $J = 9.3$, 2.4 Гц, 1H, CH), 5.46 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, CH), 5.97 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, 1-NH), 7.28–7.44 (м, 6H, Ph, OH), 8.69 (с, 1H, 4-NH), 9.65 (с, 1H, 2-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 45.82 (NCH₂), 58.24 (OCH₂), 66.69, 73.30 (C-4a, C-7a), 127.42 (Ph-4), 128.71, 129.18 (Ph-2,3,5,6), 138.08 (Ph-1), 181.12, 186.51 (2C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₂H₁₅N₅OS₂: 310.0791; найдено: 310.0790.

4.3 Синтез функционализированных имидазотриазолотриазинов по реакциям имидазотриазинтионов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты

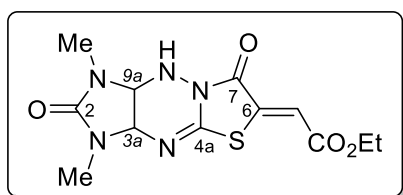
4.3.1 Синтез алкоксикарбонилметилиденимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов 1a-s

К суспензии имидазотриазина **4a-e** (4 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (8 мл) добавляли диметил- или диэтилацетилендикарбоксилат (DMAD или DEAD) (4.2 ммоль). Реакционные массы перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов (для **1a-**

c,l-n) или 4 часа (для **1d,e,o,p**). Осадки продуктов **1a-e,l-p** фильтровали, промывали MeOH и при необходимости перекристаллизовывали из MeOH.

К кипящей суспензии имидазотриазина **4f-k** (4 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли диметил- или диэтилацетилендикарбоксилат (DMAD или DEAD) (4.2 ммоль). Реакционные массы перемешивали при кипячении в течение 2 часов (для **1f,q**), 4 часов (для **1g,h,r,s**) или 6 часов (для **1i-k**). Осадки продуктов **1f-k,q-s** фильтровали, промывали MeOH и сушили.

Этил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-1,2,3,3a,9,9a-гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1a)



Выход 689 мг (53%), светло-желтый осадок. Тпл: 221–222 °С. ИК (KBr), ν : 3187 (NH), 2971, 2939, 2902 (Alk), 1723, 1697, 1641 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.26 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.60 (с, 3H, NCH₃), 2.77 (с, 3H, NCH₃), 4.24 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 4.75 (д. д., $J = 5.9, 2.3$ Гц, 1H, 9a-H), 4.90 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 3a-H), 6.81 (с, 1H, =CH), 6.92 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.92 (CH₃), 26.86, 27.74 (2NCH₃), 61.52 (OCH₂), 65.32, 65.93 (C-3a, C-9a), 116.29 (=CH), 139.11 (C-6), 148.78 (4a-C=N), 158.55, 159.18 (2-C=O, 7-C=O), 165.24 (CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₂H₁₅N₅O₄S: 326.0918; найдено: 326.0913.

Этил (Z)-2-(2,7-диоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1b)

Выход 664 мг (47%), светло-желтый осадок. Тпл: 216–217 °С. ИК (KBr), ν : 3254 (NH), 3048, 2976, 2936, 2900, 2878 (Alk), 1738, 1697, 1644, 1613 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.94 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.13 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.25 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.00–3.20 (м, 3H, NCH₂), 3.32–3.43 (м, 1H, NCH₂), 4.24 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 4.89 (д. д., $J = 6.0, 2.4$ Гц, 1H, 9a-H), 4.96 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 3a-H), 6.82 (с, 1H, =CH), 6.89 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.78, 13.41, 13.97 (3CH₃), 34.45, 35.16 (2NCH₂), 61.59, 63.33, 64.30 (OCH₂, C-3a, C-9a), 116.42 (=CH), 139.13 (C-6), 148.85 (4a-C=N), 157.67, 159.24 (2-C=O, 7-C=O), 165.31 (CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₄H₁₉N₅O₄S: 354.1231; найдено: 354.1225.

Этил (Z)-2-(2,7-диоксо-1,3-дипропил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло [3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1с)

Выход 1052 мг (69%), желтый осадок. Тпл: 132–134 °С. ИК (KBr), ν : 3231 (NH), 3075 (=CH), 2966, 2934, 2875 (Alk), 1733, 1692, 1651 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.71 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH₃), 0.87 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH₃), 1.25 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.34–1.45 (м, 2H, CH₂), 1.46–1.63 (м, 2H, CH₂), 2.94–2.98 (м, 1H, NCH₂), 3.00–3.11 (м, 2H, NCH₂), 3.18–3.28 (м, 1H, NCH₂), 4.24 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 4.88 (д. д., $J = 6.0, 2.3$ Гц, 1H, 9а-Н), 4.91 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.82 (с, 1H, =CH), 6.89 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.93, 11.30, 14.00 (3CH₃), 20.71, 20.98 (2CH₂), 42.26, 42.50 (2NCH₂), 61.61, 63.64, 65.01 (OCH₂, C-3а, C-9а), 116.50 (=CH), 139.01 (C-6), 148.75 (4а-C=N), 158.28, 159.18 (2-C=O, 7-C=O), 165.30 (CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₆H₂₃N₅O₄S: 382.1544; найдено: 382.1545.

Этил (Z)-2-(1-метил-2,7-диоксо-3-фенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло [3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1d)

Выход 1331 мг (86%), светло-желтый осадок. Тпл: 221–222 °С. ИК (KBr), ν : 3278, 3257 (NH), 3106, 3080, 3069, 3012 (Ar), 2978, 2959, 2935, 2913 (Alk), 1737, 1690, 1643, 1624 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.25 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.69 (с, 3H, NCH₃), 4.23 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 5.00 (д. д., $J = 6.1, 2.5$ Гц, 1H, 9а-Н), 5.65 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.84 (с, 1H, =CH), 7.06 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.12 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H, NH), 7.34 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.71 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.00 (CH₃), 27.62 (NCH₃), 61.66 (OCH₂), 64.33, 65.10 (C-3а, C-9а), 116.63 (=CH), 119.25 (Ph-2,6), 122.91 (Ph-4), 128.69 (Ph-3,5), 138.55, 139.04 (C-6, Ph-1), 149.72 (4а-C=N), 155.69, 159.23 (2-C=O, 7-C=O), 165.33 (CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₇N₅O₄S: 388.1074; найдено: 388.1084.

Этил (Z)-2-(2,7-диоксо-3-фенил-1-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло [3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1е)

Выход 1267 мг (79%), светло-желтый осадок. Тпл: 134–136 °С. ИК (KBr), ν : 3251, 3232, 3205 (NH), 3065, 3029 (Ar), 2980, 2936, 2903, 2875 (Alk), 1741, 1698, 1647, 1617 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.01 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.25 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.21 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H, NCH₂), 4.23 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 5.13 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, 9а-Н), 5.62 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.85 (с, 1H, =CH), 7.04–7.09 (м, 2H, Ph-4, NH), 7.34 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.71 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.13, 14.42 (2CH₃), 35.67 (NCH₂), 62.11 (OCH₂), 63.75, 64.61 (C-3а, C-9а), 117.24 (=CH), 119.69 (Ph-2,6), 123.34 (Ph-4), 129.11 (Ph-3,5), 138.95, 139.28 (Ph-1, C-6), 150.24 (4а-C=N),

155.53, 159.72 (2-C=O, 7-C=O), 165.74 (CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₉N₅O₄S: 402.1231; найдено: 402.1229.

Этил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1f)

Выход 1546 мг (81%), светло-желтый порошок. Тпл: 235–237 °С. ИК (KBr), ν : 3234 (NH), 3062 (Ar), 2981, 2938, 2904 (Alk), 1735, 1697, 1648, 1619 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.29 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.61 (с, 6H, 2NCH₃), 4.29 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 6.72 (д, J = 7.4 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.81 (д, J = 7.6 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93 (с, 1H, =CH), 7.01–7.25 (м, 6H, 2Ph-3-5), 7.76 (с, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.96 (CH₃), 25.25, 25.96 (2NCH₃), 61.64 (OCH₂), 79.72, 81.95 (C-3а, C-9а), 116.75 (=CH), 126.17, 127.33, 127.61, 127.92, 127.97, 128.24 (2Ph-2-6), 133.78, 134.48 (2Ph-1), 139.53 (C-6), 147.89 (4а-C=N), 158.41, 159.00 (2-C=O, 7-C=O), 165.32 (CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₄H₂₃N₅O₄S: 478.1544; найдено: 478.1530.

Этил (Z)-2-(1-метил-7-оксо-2-тиоксо-3-фенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1g)

Выход 838 мг (52%), желтый осадок. Тпл: 244–246 °С. ИК (KBr), ν : 3220 (NH), 3057 (Ar), 2979, 2935, 2914 (Alk), 1741, 1695, 1651, 1618 (C=O, C=N), 1323 (C=S) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.26 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 3.01 (с, 3H, NCH₃), 4.25 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 5.34 (д. д., J = 6.7, 2.8 Гц, 1H, 9а-Н), 5.55 (д, J = 6.6 Гц, 1H, 3а-Н), 6.85 (с, 1H, =CH), 7.24 (д, J = 2.8 Гц, 1H, NH), 7.28 (т, J = 7.3 Гц, 1H, Ph-4), 7.41 (т, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-3,5), 7.57 (д, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 14.45 (CH₃), 31.24 (NCH₃), 62.13 (OCH₂), 68.66, 68.78 (C-3а, C-9а), 117.18 (=CH), 126.99 (Ph-4), 127.71 (Ph-2,6), 128.83 (Ph-3,5), 139.21, 139.28, (C-6, Ph-1), 150.86 (4а-C=N), 159.61 (7-C=O), 165.78 (CO₂Et), 181.41 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₇N₅O₃S₂: 404.0846; найдено: 404.0846.

Этил (Z)-2-(7-оксо-2-тиоксо-3-фенил-1-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1h)

Выход 834 мг (50%), желтый порошок. Тпл: 223–225 °С. ИК (KBr), ν : 3189 (NH), 3057 (Ar), 2977, 2934, 2872 (Alk), 1735, 1693, 1647, 1617 (C=O, C=N, C=C), 1317 (C=S) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.07 (т, J = 7.0 Гц, CH₃), 1.26 (т, J = 7.1 Гц, CH₃), 3.53–3.76 (м, 2H, NCH₂), 4.25 (кв, J = 7.1 Гц, OCH₂), 5.46 (д. д., J = 6.7, 2.7 Гц, 1H, 9а-Н), 5.52 (д, J = 6.7 Гц, 1H, 3а-Н), 6.87 (с, 1H, =CH), 7.19 (д, J = 2.7 Гц, 1H, NH), 7.29 (т, J = 7.3 Гц, 1H, Ph-4), 7.42 (т, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-3,5), 7.57 (т, J = 7.2 Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.34, 14.44 (2CH₃), 38.75 (NCH₂), 62.15 (OCH₂), 67.17, 68.55 (C-3а, C-9а),

117.40 (=CH), 127.02 (Ph-4), 127.85 (Ph-2,6), 128.81 (Ph-3,5), 139.04, 139.12 (Ph-1, C-6), 150.92 (4a-C=N), 159.69 (7-C=O), 165.76 (CO₂Et), 180.57 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₉N₅O₃S₂: 418.1002; найдено: 418.0988.

Этил (Z)-2-(1-(2-гидроксиэтил)-7-оксо-2-тиоксо-3-фенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6(7H)-илиден)ацетат (1i)

Выход 970 мг (56%), светло-желтый осадок. Тпл: 131–133 °С. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.50–3.56 (м, 1H, NCH₂), 3.61–3.67 (м, 3H, OCH₂, NCH₂), 4.26 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, OCH₂), 5.51–5.57 (м, 2H, 3а-Н, 9а-Н), 6.88 (с, 1H, =CH), 7.21 (с, 1H, NH), 7.30 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.43 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.57 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-3,5). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 14.04 (CH₃), 45.53 (NCH₂), 57.94, 61.76, 68.00, 68.31 (2OCH₂, C-3а, C-9а), 116.85 (=CH), 126.67, 127.48, 128.42 (Ph-2-6), 138.72, 138.79 (Ph-1, C-6), 150.55 (4а-C=N), 159.30 (7-C=O), 165.40 (CO₂Et), 180.61 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₉N₅O₄S₂: 434.0951; найдено: 434.0938.

Этил (Z)-2-(1-метил-7-оксо-2-тиоксо-3-(4-хлорфенил)-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6(7H)-илиден)ацетат (1j)

Выход 856 мг (49%), светло-желтый осадок. Тпл: 233–235 °С. ИК (KBr), ν : 3387, 3225 (NH), 3087 (Ar), 2978, 2935, 2913 (Alk), 1741, 1695, 1651, 1616 (C=O, C=N, C=C) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.02 (с, 3H, CH₃), 4.26 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 5.34 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, 9а-Н), 5.58 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.87 (с, 1H, =CH), 7.25 (с, 1H, NH), 7.49 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.63 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 14.01 (CH₃), 30.83 (NCH₃), 61.73 (OCH₂), 68.03, 68.21 (C-3а, C-9а), 116.86 (=CH), 128.38, 128.82, 130.80 (Ph-2-6), 137.72, 138.76 (Ph-1, C-6), 150.69 (4а-C=N), 159.24 (7-C=O), 165.35 (CO₂Et), 180.78 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₆N₅O₃S₂: 438.0456; найдено: 438.0446.

Этил (Z)-2-(1-метил-3-(2-метоксифенил)-2,7-диоксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6(7H)-илиден)ацетат (1k)

Выход 867 мг (50%), светло-желтый осадок. Тпл: 240–241 °С. ИК (KBr), ν : 3180 (NH), 3049 (Ar), 2982, 2955, 2937, 2918 (Alk), 1747, 1694, 1643, 1616 (C=N, C=O, C=C), 1315 (C=S) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.27 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 3.01 (с, 3H, NCH₃), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 4.25 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H, OCH₂), 5.29–5.42 (м, 2H, 3а-Н, 9а-Н), 6.85 (с, 1H, =CH), 6.98 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 7.07 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, NH), 7.14 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.22–7.40 (м, 2H, Ar). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.91 (CH₃), 30.78 (NCH₃), 55.66 (OCH₃), 61.57 (OCH₂), 66.55, 68.58 (C-3а, C-9а), 112.17 (=CH), 116.54, 119.77, 125.96,

128.92, 131.70 (Ar), 138.82 (C-6), 150.26 (4a-C=N), 155.18 (Ar), 159.18 (7-C=O), 165.25 (CO₂Et), 181.78 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₉N₅O₄S₂: 434.0951; найдено: 434.0936.

Метил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло [3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1l)

Выход 722 мг (58%), светло-желтый осадок. Тпл: 221–222 °С. ИК (KBr), ν : 3466, 3434, 3190 (NH), 2951 (Alk), 1724, 1697, 1639, 1616 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.58 (с, 3H, NCH₃), 2.77 (с, 3H, NCH₃), 3.79 (с, 3H, OCH₃), 4.76 (д. д., $J = 5.9, 2.5$ Гц, 1H, 9а-Н), 4.91 (д, $J = 6.0$ Гц, 1 H 3а-Н), 6.86 (с, 1H, =CH), 6.93 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 27.34, 28.28 (2NCH₃), 53.12 (OCH₃), 65.79, 66.42 (C-3а, C-9а), 116.51 (=CH), 139.79 (C-6), 149.28 (4а-C=N), 159.08, 159.69 (2-C=O, 7-C=O), 166.32 (CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₁H₁₃N₅O₄S: 312.0761; найдено: 312.0756.

Метил (Z)-2-(2,7-диоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло [3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1m)

Выход 719 мг (59%), светло-желтый осадок. Тпл: 202–204 °С. ИК (KBr), ν 3249 (NH), 2974, 2960, 2936, 2875 (Alk), 1738, 1700, 1646, 1614 (C=N, C=O) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.94 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.14 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 3.01–3.19 (м, 3H, NCH₂), 3.31–3.41 (м, 1H, NCH₂), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 4.89 (д. д., $J = 6.0, 2.4$ Гц, 1H, 9а-Н), 4.96 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H 3а-Н), 6.86 (с, 1H, =CH), 6.89 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.25, 13.88 (2CH₃), 34.91, 35.61 (2NCH₂), 53.12 (OCH₃), 63.77, 64.73 (C-3а, C-9а), 116.62 (=CH), 139.70 (C-6), 149.27 (4а-C=N), 158.12, 159.68 (2-C=O, 7-C=O), 166.31 (CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₃H₁₇N₅O₄S: 340.1074; найдено: 340.1074.

Метил (Z)-2-(2,7-диоксо-1,3-дипропил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло [3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1n)

Выход 1041 мг (71%), светло-желтый осадок. Тпл: 143–144 °С. ИК (KBr), ν : 3189 (NH), 3071 (=CH), 3008, 2970, 2878, 2837 (Alk), 1739, 1698, 1647 (C=O, C=N, C=C) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.73 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH₃), 0.88 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH₃), 1.31–1.47 (м, 2H, CH₂), 1.47–1.70 (м, 2H, CH₂), 2.89–3.02 (м, 1H, NCH₂), 3.03–3.17 (м, 2H, NCH₂), 3.18–3.30 (м, 1H, NCH₂), 3.79 (с, 3H, OCH₃), 4.85–4.91 (м, 1H, 9а-Н), 4.93 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.88 (с, 1H, =CH), 6.91 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10.86, 11.23 (2CH₃), 20.63, 20.91 (2CH₂), 41.19, 42.42 (2NCH₂), 63.56, 64.93 (C-3а, C-9а), 116.15 (=CH), 139.10 (C-6), 148.66 (4а-C=N), 158.22, 159.11 (2-C=O, 7-C=O), 165.78 (CO₂Me). Масс-

спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{15}H_{21}N_5O_4S$: 368.1387; найдено: 368.1390.

Метил (Z)-2-(1-метил-2,7-диоксо-3-фенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1o)

Выход 1298 мг (87%), светло-желтый осадок. Тпл: 257–259 °С. ИК (KBr), ν : 3216, 3187 (NH), 3061, 3009 (Ar), 2955, 2913 (Alk), 1736, 1680, 1648, 1615 (C=N, C=O) cm^{-1} . Спектр 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.69 (с, 3H, NCH₃), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 5.00 (д, д., $J = 5.9, 2.5$ Гц, 1H, 9а-Н), 5.65 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.87 (с, 1H, =CH), 7.02–7.20 (м, 2H, Ph-4, NH), 7.34 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.71 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 27.53 (NCH₃), 52.60 (OCH₃), 64.27, 65.02 (C-3а, C-9а), 116.24 (=CH), 119.21 (Ph-2,6), 122.83 (Ph-4), 128.58 (Ph-3,5), 138.45, 139.11 (Ph-1, C-6), 149.58 (4а-C=N), 155.60, 159.10 (2-C=O, 7-C=O), 165.77 (CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{15}N_5O_4S$: 374.0918; найдено: 374.0912.

Метил (Z)-2-(2,7-диоксо-3-фенил-1-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1p)

Выход 1424 мг (92%), белый осадок. Тпл: 230–232 °С. ИК (KBr), ν : 3222 (NH), 3067, 3013 (Ar), 2980, 2960, 2876, 2839 (Alk), 1732, 1690, 1650, 1611 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.01 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.21 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, NCH₂), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 5.13 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, 9а-Н), 5.62 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.88 (с, 1H, =CH), 7.06 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 7.34 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.70 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ph-2,6). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.11 (CH₃), 35.67 (NCH₂), 53.16 (OCH₃), 63.74, 64.61 (C-3а, C-9а), 116.95 (=CH), 119.70 (Ph-2,6), 123.37 (Ph-4), 129.12 (Ph-3,5), 138.93, 139.44 (Ph-1, C-6), 150.22 (4а-C=N), 155.54, 159.71 (2-C=O, 7-C=O), 166.31 (CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{17}N_5O_4S$: 388.1074; найдено: 388.1068.

Метил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1q)

Выход 1502 мг (81%), белый осадок. Тпл: 268–270 °С. ИК (KBr), ν : 3233 (NH), 3054 (Ar), 2945 (Alk), 1719, 1641, 1616 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.61 (с, 6H, 2NCH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 6.72 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.80 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.97 (с, 1H, =CH), 7.03–7.21 (м, 6H, 2Ph-3-5), 7.77 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 25.78, 26.48 (2NCH₃), 53.22 (OCH₃), 80.21, 82.44 (C-3а, C-9а), 116.98 (=CH), 126.67, 127.87, 128.12, 128.46, 128.51, 128.77 (2Ph-2-6), 134.27, 134.98 (2Ph-1), 140.20 (C-6), 148.39 (4а-C=N), 158.92, 159.51 (2-C=O, 7-C=O), 166.41 (CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{21}N_5O_4S$: 464.1387; найдено: 464.1385.

Метил (Z)-2-(1-метил-7-оксо-2-тиоксо-3-фенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1*r*)

Выход 1012 мг (65%), светло-желтый порошок. Тпл: 236–237 °С. ИК (KBr), ν : 3203, 3167 (NH), 3064, (Ar), 2949, 2918, 2846, (Alk), 1736, 1652, 1616 (C=O, C=N), 1327 (C=S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.01 (с, 1H, NCH₃), 3.79 (с, 1H, OCH₃), 5.34 (д. д., $J = 6.7, 2.9$ Гц, 1H, 9а-Н), 5.55 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.88 (с, 1H, =CH), 7.23 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H, NH), 7.28 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.41 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.57 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 31.25 (NCH₃), 53.18 (OCH₃), 68.65, 68.78 (C-3а, C-9а), 116.88 (=CH), 127.00 (Ph-4), 127.73 (Ph-2,6), 128.83 (Ph-3,5), 139.21, 139.44 (Ph-1, C-6), 150.83 (4а-C=N), 159.59 (7-C=O), 166.32 (CO₂Me), 181.43 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₆H₁₅N₅O₃S₂: 390.0689; найдено: 390.0688.

Метил (Z)-2-(1-этил-7-оксо-2-тиоксо-3-фенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)ацетат (1*s*)

Выход 871 мг (54%), светло-желтый порошок. Тпл: 225–227 °С. ИК (KBr), ν : 3216 (NH), 3063, 3002 (Ar), 2977, 2954, 2933, 2843 (Alk), 1733, 1655, 1607 (C=O, C=N), 1325 (C=S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.06 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 3.46–3.71 (м, 2H, NCH₂), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 5.44 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H, 9а-Н), 5.51 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.90 (с, 1H, =CH), 7.28 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph-4), 7.40 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.55 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.23 (CH₃), 38.75 (NCH₂), 53.20 (OCH₃), 67.16, 68.55 (C-3а, C-9а), 117.12 (=CH), 127.05 (Ph-4), 127.88 (Ph-2,6), 128.82 (Ph-3,5), 139.10, 139.19 (Ph-1, C-6), 150.90 (4а-C=N), 159.69 (7-C=O), 166.31 (CO₂Me), 180.59 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₇N₅O₃S₂: 404.0846; найдено: 404.0842.

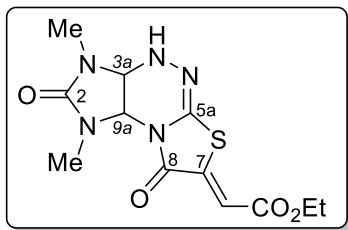
4.3.2 Синтез алкоксикарбонилметилиденимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазинов 5а-*i*,*l*-*t*

Метод А. К кипящей суспензии эфира **1** (2 ммоль) в соответствующем спирте (10 мл) (EtOH для **1а-*i*** или MeOH для **1l-s**) добавляли триэтиламин (0.28 мл, 2 ммоль, для **1а-*c*,*l*-*n***) или 21%-ый этанольный раствор EtONa (0.187 мл, 0.5 ммоль, для **1d-*i***), или 30%-ый метанольный раствор MeONa (0.093 мл, 0.5 ммоль, для **1o-s**). Реакционные массы перемешивали при кипячении 1 час (для **1d-*i*,*o*-*s***) или 4 часа (для **1а-*c*,*l*-*n***). После охлаждения до комнатной температуры осадки продуктов **5а-*i*,*l*-*s*** фильтровали, промывали MeOH или EtOH и сушили.

Метод Б (однореакторный метод для синтеза **5а-*c*,*l*-*n***). К кипящей суспензии имидазотриазина **4а-*c*** (2 ммоль) в MeOH или EtOH (4 мл) добавляли диметил- или

диэтилацетилендикарбоксилат (2.1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кипячении в течение 2 часов. Затем к образующейся суспензии добавляли триэтиламин (0.275 мл, 2 ммоль) и продолжали кипячение реакционной массы в течение дополнительных 4 часов. После охлаждения осадки продуктов **5a-c, l-n** фильтровали, промывали MeOH или EtOH и сушили.

Этил (Z)-2-(1,3-диметил-2,8-диоксо-1,2,3,3a,4,9a-гексагидроимидазо[4,5-e]тиазоло[2,3-c][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5a)



Метод А: Выход 520 мг (80%), Метод Б: выход 403 мг (62%), ярко-оранжевый осадок. Тпл: 201–202 °С. ИК (KBr), ν : 3337 (NH), 2977, 2938, (Alk), 1734, 1707, 1678, 1640 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.25 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 2.63 (с, 3H, NCH_3), 2.68 (с, 3H, NCH_3), 4.24 (кв, $J = 7.1$ Гц,

2H, OCH_2), 4.80 (д. д., $J = 6.0, 2.0$ Гц, 1H, 3a-H), 5.64 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 9a-H), 6.70 (с, 1H, =CH), 8.04 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.98 (CH_3), 27.86, 31.26 (2NCH_3), 61.30 (OCH_2), 63.95, 63.98 (C-3a, C-9a), 113.39 (=CH), 135.17, 141.84 (C-7, 5a-C=N), 158.87, 162.86 (2-C=O, 8-C=O), 165.64 (CO_2Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 326.0918; найдено: 326.0914.

Этил (Z)-2-(2,8-диоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3a,4,9a-гексагидроимидазо[4,5-e]тиазоло[2,3-c][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5b)

Метод А: Выход 537 мг (76%), Метод Б: выход 395 мг (56%), ярко-желтый осадок. Тпл: 150–152 °С. ИК (KBr), ν 3281 (NH), 2982, 2941, 2879 (Alk), 1737, 1714, 1642, 1616 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.90–1.16 (м, 6H, 2CH_3), 1.26 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 2.90–3.10 (м, 1H, NCH_2), 3.11–3.30 (м, 2H, NCH_2), 3.35–3.53 (м, 1H, NCH_2), 4.24 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2), 4.87 (д. д., $J = 5.9, 2.1$ Гц, 1H, 3a-H), 5.70 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 9a-H), 6.72 (с, 1H, =CH), 8.02 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.67, 12.92, 13.99 (3CH_3), 34.85, 37.76 (2NCH_2), 61.32, 61.60 (C-3a, C-9a), 63.69 (OCH_2), 113.50 (=CH), 134.94 (C-7), 141.78 (5a-C=N), 157.81, 162.69 (2-C=O, 8-C=O), 165.64 (CO_2Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 354.1231; найдено: 354.1222.

Этил (Z)-2-(2,8-диоксо-1,3-дипропил-1,2,3,3a,4,9a-гексагидроимидазо[4,5-e]тиазоло[2,3-c][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5c)

Метод А: Выход 198 мг (26%), Метод Б: выход 312 мг (41%), желтый осадок. Тпл: 138–140 °С. ИК (KBr): ν : 3272 (NH), 3080 (=CH), 2969, 2936, 2875 (Alk), 1690, 1649 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.75–0.84 (м, 6H, 2CH_3), 1.25 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3),

1.35–1.50 (м, 3H, CH₂), 1.53–1.67 (м, 1H, CH₂), 2.90–3.03 (м, 1H, NCH₂), 3.09–3.13 (м, 1H, NCH₂), 3.16–3.23 (м, 1H, NCH₂), 3.30–3.35 (м, 1H, NCH₂), 4.23 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 4.87 (д. д., $J = 5.8, 2.2$ Гц, 1H, 3a-H), 5.71 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 9a-H), 6.72 (с, 1H, =CH), 8.04 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11.05, 11.10, 14.05 (3CH₃), 20.48, 20.74 (2CH₂), 41.82, 44.68 (2NCH₂), 61.39, 62.21, 64.14 (OCH₂, C-3a, C-9a), 113.59 (=CH), 134.95 (5a-C=N), 141.79 (C-7), 158.28, 162.74 (2-C=O, 8-C=O), 165.71 (CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₆H₂₃N₅O₄S: 382.1544; найдено: 382.1545.

Этил (Z)-2-(3-метил-2,8-диоксо-1-фенил-1,2,3,3a,4,9a-гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5d)

Выход 627 мг (81%), ярко-желтый осадок. Тпл: 240–242 °С. ИК (KBr), ν : 3295 (NH), 3077 (Ar), 2982, 2941, 2913 (Alk), 1716, 1690, 1650, 1604 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.22 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.68 (с, 3H, NCH₃), 4.20 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 5.15 (д. д., $J = 5.9, 2.0$ Гц, 1H, 3a-H), 6.47 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 9a-H), 6.51 (с, 1H, =CH), 7.15 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 7.31 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.39 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-2,6), 8.23 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 14.47 (CH₃), 28.12 (NCH₃), 61.78 (OCH₂), 65.21, 65.34 (C-3a, C-9a), 114.00 (=CH), 124.67 (Ph-2,6), 125.52 (Ph-4), 128.63 (Ph-3,5), 136.20 (Ph-1), 139.10, 141.94 (5a-C=N, C-7), 157.24, 161.99 (2-C=O, 8-C=O), 166.10 (CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₇N₅O₄S: 388.1074; найдено: 388.1073.

Этил (Z)-2-(2,8-диоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3a,4,9a-гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5e)

Выход 513 мг (64%), ярко-желтый осадок. Тпл: 220–222 °С. ИК (KBr), ν : 3256 (NH), 3141, 3077 (Ar), 2979, 2934, 2873 (Alk), 1721, 1689, 1650, 1603 (C=N, C=O) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.04 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 1.22 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.03–3.19 (м, 1H, NCH₂), 3.20–3.28 (м, 1H, NCH₂), 4.20 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, OCH₂), 5.27 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H, 3a-H), 6.44 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 9a-H), 6.51 (с, 1H, =CH), 7.15 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H, Ph-4), 7.31 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.40 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.36, 13.93 (2CH₃), 34.76 (NCH₂), 61.23, 62.62, 64.92 (OCH₂, C-3a, C-9a), 113.50 (=CH), 124.04 (Ph-2,6), 124.91 (Ph-4), 128.07 (Ph-3,5), 135.54 (Ph-1), 138.55, 141.36 (5a-C=N, C-7), 155.97, 161.41 (2-C=O, 8-C=O), 165.52 (CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₉N₅O₄S: 402.1231; найдено: 402.1223.

Этил (Z)-2-(1,3-диметил-2,8-диоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5f)

Выход 801 мг (84%), ярко-желтый осадок. Тпл: 236–238 °С. ИК (KBr), ν : 3296 (NH), 3144, 3056 (Ar), 2973, 2908 (Alk), 1726, 1703, 1651, 1602 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.25 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.59 (с, 3H, NCH₃), 2.85 (с, 3H, NCH₃), 4.25 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 6.61 (с, 1H, =CH), 6.68 (уш. с., 3H, Ph), 7.10 (уш. с., 3H, Ph), 7.18–7.24 (м, 4H, Ph), 8.40 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.02 (CH₃), 25.52, 30.73 (2NCH₃), 61.28 (OCH₂), 81.31, 86.81 (C-3а, C-9а), 113.70 (=CH), 127.16, 127.68, 127.97, 128.49, 128.90 (2Ph-2-6), 131.50, 132.69, (2Ph-1), 136.91, 142.18 (C-7, 5а-C=N), 158.04, 161.82 (2-C=O, 8-C=O), 165.68 (CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₂₄H₂₃N₅O₄S: 478.1544; найдено: 478.1550.

Этил (Z)-2-(3-метил-8-оксо-2-тиоксо-1-фенил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5g)

Выход 532 мг (66%), ярко-желтый порошок. Тпл: 219–221 °С. ИК (KBr), ν : 3315 (NH), 3077 (Ar), 2980, 2933, 2915, 2900 (Alk), 1729, 1681, 1647, 1604 (C=O, C=N), 1315 (C=S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.23 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.05 (с, 3H, NCH₃), 4.21 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, OCH₂), 5.41 (д. д., $J = 6.4, 2.1$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.37 (д, $J = 6.5$ Гц, 1H, 9а-Н), 6.48 (с, 1H, =CH), 7.23–7.40 (м, 5H, Ph), 8.34 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.47 (CH₃), 31.99 (NCH₃), 61.86 (OCH₂), 67.76, 68.00 (C-3а, C-9а), 114.32 (=CH), 127.84 (Ph-4), 128.86 (Ph-2,6), 129.09 (Ph-3,5), 136.21 (Ph-1), 139.87, 141.71 (5а-C=N, C-7), 161.53 (8-C=O), 166.04 (CO₂Et), 183.30 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₇N₅O₃S₂: 404.0846; найдено: 404.0840.

Этил (Z)-2-(8-оксо-2-тиоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5h)

Выход 500 мг (60%), ярко-желтый осадок. Тпл: 192–194 °С. ИК (KBr), ν : 3346 (NH), 3084, 3062 (Ar), 2984, 2940, 2904, 2874 (Alk), 1727, 1672, 1655, 1602 (C=O, C=N), 1319 (C=S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.13 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 1.22 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.41–3.53 (м, 1H, NCH₂), 3.66–3.88 (м, 1H, NCH₂), 4.20 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, OCH₂), 5.52 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.34 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, 9а-Н), 6.48 (с, 1H, =CH), 7.20–7.42 (м, 5H, Ph), 8.36 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.27, 14.46 (2CH₃), 39.01 (NCH₂), 61.89 (OCH₂), 66.12, 68.05 (C-3а, C-9а), 114.42 (=CH), 127.79 (Ph-4), 128.81 (Ph-2,6), 129.09 (Ph-3,5), 136.48, 139.80, 141.65 (Ph-1, C-7, 5а-C=N), 161.45 (8-C=O), 166.03 (CO₂Et), 182.24 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₉N₅O₃S₂: 418.1002; найдено: 418.1000.

Этил (Z)-2-(3-(2-гидроксиэтил)-8-оксо-2-тиоксо-1-фенил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5i)

Выход 165 мг (38%), ярко-желтый осадок. Тпл: 226–227 °С. ИК (KBr), ν : 3498, 3291 (NH), 3087, 3061 (Ar), 2956, 2928, 2875 (Alk), 1725, 1669, 1649 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.24 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.55–3.69 (м, 3H, CH₂), 3.84–3.89 (м, 1H, CH₂), 4.22 (кв, $J = 6.9$ Гц, 2H, OCH₂), 5.46 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.35 (д, $J = 6.3$ Гц, 1H, 9а-Н), 6.50 (с, 1H, =CH), 7.23–7.39 (м, 5H, Ph), 8.20 (д, $J = 0.8$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.03 (CH₃), 46.41 (NCH₂), 58,33, 61.48, 66.00, 67.80 (2OCH₂, C-3а, C-9а), 113.99 (=CH), 127.61, 128.53, 128.84 (Ph-2-6), 135.49, 139.09, 141.24 (5а-C=N, C-7, Ph-1), 161.20 (8-C=O), 165.61 (CO₂Et), 182.42 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₉N₅O₄S₂: 434.0951; найдено: 434.0954.

Метил (Z)-2-(1,3-диметил-2,8-диоксо-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5l)

Метод А: Выход 566 мг (91%), Метод Б: выход 516 мг (83%), ярко-желтый осадок. Тпл: 214–216 °С. ИК (KBr), ν : 3303 (NH), 3009, 2958 (Alk), 1707, 1649, 1602 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.63 (с, 3H, NCH₃), 2.86 (с, 3H, NCH₃), 3.78 (OCH₃), 4.80 (д. д., $J = 6.0, 2.1$ Гц, 1H, 3а-Н), 5.64 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 9а-Н), 6.74 (с, 1H, =CH), 8.05 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 27.94, 31.34 (2NCH₃), 52.51 (OCH₃), 64.02, 66.06 (C-3а, C-9а), 113.14 (=CH), 135.19 (C-7), 142.08 (5а-C=N), 158.97, 162.73 (2-C=O, 8-C=O), 166.23 (CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₁H₂₃N₅O₄S: 312.0761; найдено: 312.0761.

Метил (Z)-2-(2,8-диоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5m)

Метод А: Выход 603 мг (89%), Метод Б: выход 515 мг (76%), оранжевый осадок. Тпл: 202–204 °С. ИК (KBr), ν : 3357, 3272 (NH), 2973, 2952, 2934, 2875 (Alk), 1719, 1696, 1637, 1603 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.02 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.08 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 3.01–3.12 (м, 1H, NCH₂), 3.13–3.30 (м, 2H, NCH₂), 3.38–3.57 (м, 1H, NCH₂), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 4.88 (д. д., $J = 6.1, 2.1$ Гц, 1H, 3а-Н), 5.71 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, 9а-Н), 6.76 (с, 1H, =CH), 8.03 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): 12.65, 12.89 (2CH₃), 34.84, 37.73 (2CH₂), 52.42 (OCH₃), 61.48, 63.68 (C-3а, C-9а), 113.18 (=CH), 134.83, 141.91 (5а-C=N, C-7), 157.79, 162.66 (2-C=O, 8-C=O), 166.12 (CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₃H₁₇N₅O₄S: 340.1074; найдено: 340.1076.

Метил (Z)-2-(2,8-диоксо-1,3-дипропил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5п)

Метод А: Выход 110 мг (30%), Метод Б: выход 235 мг (64%), желтый осадок. Тпл: 131–132 °С. ИК (KBr), ν : 3272 (NH), 3086 (=CH), 2964, 2934, 2873 (Alk), 1689, 1649 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.70–0.90 (м, 6H, 2CH₃), 1.33–1.70 (м, 4H, CH₂), 2.94–3.27 (м, 3H, NCH₂), 3.33–3.42 (м, 1H, NCH₂), 3.79 (с, 3H, OCH₃), 4.89 (д. д., $J = 5.9, 2.2$ Гц, 1H, 3а-Н), 5.73 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 9а-Н), 6.78 (с, 1H, =CH), 8.06 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.05, 11.11 (2CH₃), 20.47, 20.72 (2CH₂), 41.81, 44.66 (2NCH₂), 52.53 (OCH₃), 62.18, 64.11 (C-3а, C-9а), 113.27 (=CH), 134.89 (5а-C=N), 141.97 (C-7), 158.27, 162.73 (2-C=O, 8-C=O), 166.23 (CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₅H₂₁N₅O₄S: 368.1387; найдено: 368.1384.

Метил (Z)-2-(3-метил-2,8-диоксо-1-фенил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5о)

Выход 552 мг (74%), ярко-желтый осадок. Тпл: 250–251 °С. ИК (KBr), ν : 3299 (NH), 3070, 3058 (Ar), 2992, 2978, 2948 (Alk), 1711, 1694, 1651, 1604 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.68 (с, 3H, NCH₃), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 5.15 (д. д., $J = 5.9, 1.7$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.48 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 9а-Н), 6.55 (с, 1H, =CH), 7.15 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 7.31 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.40 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 8.25 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): 28.12 (NCH₃), 52.92 (OCH₃), 65.31, 65.31 (C-3а, C-9а), 113.72 (=CH), 124.62 (Ph-2,6), 125.52 (Ph-4), 128.63 (Ph-3,5), 136.13 (Ph-1), 139.11, 142.08 (5а-C=N, C-7), 157.25, 161.98 (2-C=O, 8-C=O), 166.62 (CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₆H₁₅N₅O₄S: 374.0918; найдено: 374.0915.

Метил (Z)-2-(2,8-диоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5р)

Выход 573 мг (74%), ярко-желтый осадок. Тпл: 230–232 °С. ИК (KBr), ν : 3306, 3258 (NH), 3153, 3072 (Ar), 2992, 2973, 2948, 2849 (Alk), 1714, 1692, 1650, 1600 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.04 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.03–3.19 (м, 1H, NCH₂), 3.20–3.32 (м, 1H, NCH₂), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 5.26 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.44 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 9а-Н), 6.54 (с, 1H, =CH), 7.15 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.30 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.40 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-2,6), 8.23 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.45 (CH₃), 34.88 (NCH₂), 52.50 (OCH₃), 62.65, 65.00 (C-3а, C-9а), 113.36 (=CH), 124.11 (Ph-2,6), 125.04 (Ph-4), 128.22 (Ph-3,5), 135.65 (Ph-1), 138.65, 141.62 (C-7, 5а-C=N), 156.10, 161.54 (2-C=O, 8-C=O), 166.19 (CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₇N₅O₄S: 388.1074; найдено: 388.1062.

Метил (Z)-2-(1,3-диметил-2,8-диоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5q)

Выход 843 мг (91%), ярко-желтый порошок. Тпл: 252–254 °С. ИК (KBr), ν : 3359, 3310 (NH), 3105, 3056 (Ar), 2954, 2908 (Alk), 1725, 1706, 1686, 1649 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.59 (с, 3H, NCH₃), 2.85 (с, 3H, NCH₃), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 6.64 (с, 1H, =CH), 6.67 (уш. с., 3H, Ph), 7.10 (уш. с., 3H, Ph), 7.15–7.30 (м, 4H, Ph), 8.41 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 25.58, 30.76 (2NCH₃), 52.49 (OCH₃), 81.31, 86.89 (C-3а, C-9а), 113.49 (=CH), 127.20, 127.73, 128.03, 128.56, 128.98 (2Ph-2-6), 131.50, 132.66 (2Ph-1), 136.98, 142.33 (5а-C=N, C-7), 158.12, 161.86 (2-C=O, 8-C=O), 166.25 (CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для C₂₃H₂₁N₅O₄S: 464.1387; найдено: 464.1383.

Метил (Z)-2-(3-метил-8-оксо-2-тиоксо-1-фенил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5r)

Выход 451 мг (58%), ярко-желтый осадок. Тпл: 210–212 °С. ИК (KBr), ν : 3234, 3219 (NH), 3074, 3055 (Ar), 2955, 2949, 2845 (Alk), 1726, 1694, 1646, 1604 (C=O, C=N), 1318 (C=S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.06 (с, 3H, NCH₃), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 5.42 (д. д., $J = 6.6, 2.9$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.38 (д, $J = 6.5$ Гц, 1H, 9а-Н), 6.53 (с, 1H, =CH), 7.23–7.42 (м, 5H, Ph), 8.36 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 31.56 (NCH₃), 52.55 (OCH₃), 67.33, 67.56 (C-3а, C-9а), 113.60 (=CH), 127.42 (Ph-4), 128.43, 128.64 (Ph-2,3,5,6), 135.76 (Ph-1), 139.43, 141.43 (5а-C=N, C-7), 161.09 (8-C=O), 166.12 (CO₂Me), 182.87 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для C₁₆H₁₅N₅O₃S₂: 390.0689; найдено: 390.0678.

Метил (Z)-2-(8-оксо-2-тиоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5s)

Выход 524 мг (65%), желтый осадок. Тпл: 208–210 °С. ИК (KBr), ν : 3236 (NH), 3131, 3067 (Ar), 2993, 2970, 2952, 2935, 2907, 2874, 2848 (Alk), 1732, 1684, 1652, 1604 (C=O, C=N), 1333 (C=S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.13 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 3.41–3.58 (м, 1H, NCH₂), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 3.74–3.89 (м, 1H, NCH₂), 5.52 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.34 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, 9а-Н), 6.52 (с, 1H, =CH), 7.21–7.4 (м, 5H, Ph), 8.36 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.86 (CH₃), 38.60 (NCH₂), 52.55 (OCH₃), 65.70, 67.64 (C-3а, C-9а), 113.71 (=CH), 127.36 (Ph-4), 128.38, 128.67 (Ph-2,3,5,6), 135.90 (Ph-1), 139.39, 141.39 (C-7, 5а-C=N), 161.02 (8-C=O), 166.11 (CO₂Me), 181.85 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для C₁₇H₁₇N₅O₃S₂: 404.0846; найдено: 404.0842.

Этил (Z)-2-(1,3-диметил-8-оксо-2-тиоксо-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)ацетат (5t)

К кипящей суспензии имидазотриазина **4l** (2 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли диэтилацетилендикарбоксилат (2.1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кипячении в течение 4 часов. После охлаждения осадок продукта **5t** фильтровали, промывали MeOH и сушили.

Выход 450 мг (66%), оранжевый осадок. Тпл: 236–238 °С. ИК (KBr), ν : 3272 (NH), 3080 (=CH), 2969, 2936, 2875 (Alk), 1690, 1649 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.26 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 2.95 (с, 3H, NCH_3), 3.17 (с, 3H, NCH_3), 4.25 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2), 5.13 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, 3a-H), 5.88 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H, 9a-H), 6.74 (с, 1H, =CH), 8.25 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 14.06 (CH_3), 31.46, 35.46 (2NCH_3), 61.46, 66.90, 67.52 (OCH_2 , C-3a, C-9a), 113.93 (=CH), 136.06 (5a-C=N), 141.47 (C-7), 162.51, 165.68 (2-C=O, 8-C=O), 183.79 (CO_2Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$: 342.0689; найдено: 342.0698.

4.4 Синтез замещенных алкоксикарбонилметиленпроизводных

имидазотиазолотриазинов по реакциям соединений 1,5 с пиридиниевыми илидами

4.4.1 Синтез электроноакцепторных пиридиниевых солей

К раствору пиридина (3.020 мл, 37.5 ммоль) в 50 мл ТГФ добавляли соответствующий алкилбромид (25 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, после чего образующиеся осадки продуктов **7a-e** фильтровали, промывали ТГФ и сушили.

Бромид 1-(2-оксо-2-этоксиэтил)-1-пиридиния (7a)

Выход 6.08 г (99%), белый порошок; Тпл: 130–131 °С. Лит. данные: выход 82%; белый порошок; Тпл: 135–136 °С [129].

Бромид 1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1-пиридиния (7b)

Выход 5.27 г (91%), белый порошок; Тпл: 174–175 °С. Лит. данные: выход 93%; белый порошок; Тпл: 186–188 °С [130].

Бромид 1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1-пиридиния (7c)

Выход 6.46 г (93%), белый порошок; Тпл: 198 °С. Лит. данные: выход 80%; белый порошок; Тпл: 200–202 °С [130].

Бромид 1-(2-оксопропил)-1-пиридиния (7d)

Выход 3.29 г (61%), белый порошок; Тпл: 181–182 °С. Лит. данные: выход 45%; белый порошок; Тпл: 208–209 °С [129]; Тпл: 184 °С [131].

Бромид 1-(цианометил)-1-пиридиния (7e)

Выход 4.33 г (87%), серый порошок; Тпл: 157–158 °С. Лит. данные: выход 100%; белый порошок; Тпл: 164–165 °С [129].

4.4.2 Синтез замещенных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов 10a-w

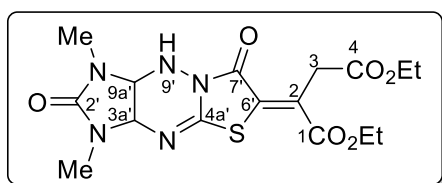
К суспензии имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина **1a,b,d-h,l,m,o-s** (1 ммоль) и пиридиниевого илида **7a-e** (1.5 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (0.208 мл, 1.5 ммоль) и перемешивали реакционную массу при комнатной температуре в течение 2 часов.

Для **10a-d,h-k,n-w**: После завершения реакции растворитель упаривали и добавляли к остатку 20 мл воды. Полученную смесь перемешивали и образующийся осадок фильтровали, промывали 5 мл воды и сушили.

Для **10e-g,l,m**: После завершения реакции реакционную массу экстрагировали 10%-ым водным раствором HCl (5 мл), органический слой промывали 10%-ым водным раствором NaHCO₃ (5 мл) и 5 мл воды. Органический слой сушили Na₂SO₄ (безв.), затем растворитель упаривали, а твердый остаток сушили. В случае соединения **10l** продукт был загрязнен продуктом внутримолекулярной циклизации **11a**, который отделяли путем его кристаллизации из кипящего метанола с выходом 29%.

Полученные соединения были перекристаллизованы из MeOH при необходимости.

Диэтил (*Z*)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-1,2,3,3a,9,9a-гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)сукцинат (**10a**)



Выход 334 мг (81%), светло-желтый осадок. Тпл: 162–163 °С. ИК (KBr), ν : 3214 (NH), 2985, 2940 (Alk), 1737, 1716, 1698, 1633 (C=O) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.28 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.35 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 2.78 (с, 3H, NCH₃), 2.96 (с, 3H, NCH₃), 4.09–4.21 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.29–4.38 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.71 (д. д., $J = 5.9, 2.4$ Гц, 1H, 9a'-H), 4.94 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 3a'-H), 5.46 (с, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 13.97, 14.10 (2CH₃), 27.35, 27.97 (2NCH₃), 33.13 (CH₂), 61.11, 62.61 (2OCH₂), 66.20, 67.11 (C-3a', C-9a'), 126.87 (C-6'), 134.22 (C-2), 149.56 (4a'-C=N), 159.18, 160.41 (2'-C=O, 7'-C=O), 166.12 (1-CO₂Et), 169.98 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₆H₂₁N₅O₆S: 412.1285; найдено: 412.1290.

1-Метил 4-этил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)сукцинат (10b)

Выход 369 мг (93%), светло-желтый осадок. Тпл: 170–172 °С. ИК (KBr), ν : 3464, 3217 (NH), 2979, 2958, 2935 (Alk), 1738, 1716, 1699, 1636 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 2.78 (с, 3H, NCH_3), 2.96 (с, 3H, NCH_3), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 4.09–4.22 (м, 3H, CH_2 , OCH_2), 4.30 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.71 (д. д., $J = 5.8, 2.0$ Гц, 1H, 9а'-H), 4.95 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 3а'-H), 5.43 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 14.92 (CH_3), 28.24, 28.84 (2NCH_3), 33.90 (CH_2), 54.08 (OCH_3), 61.95 (OCH_2), 67.40, 68.09 (C-3а', C-9а'), 127.63 (C-6'), 135.23 (C-2), 150.09 (4а'-C=N), 159.75, 160.71 (2'-C=O, 7'-C=O), 167.43 (1- CO_2Me), 170.47 (4- CO_2Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 398.1129; найдено: 398.1123.

4-Метил 1-этил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)сукцинат (10с)

Выход 318 мг (80%), светло-желтый осадок. Тпл: 181–183 °С. ИК (KBr), ν : 3219 (NH), 2981, 2947, 2849 (Alk), 1744, 1698, 1635 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.30 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 2.73 (с, 3H, NCH_3), 2.91 (с, 3H, NCH_3), 3.67 (с, 3H, OCH_3), 4.09 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.24–4.33 (м, 3H, CH_2 , OCH_2), 4.66 (д. д., $J = 5.9, 2.3$ Гц, 1H, 9а'-H), 4.90 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 3а'-H), 5.35 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 14.02 (CH_3), 27.41, 28.03 (2NCH_3), 32.96 (CH_2), 52.20 (OCH_3), 62.69 (OCH_2), 66.34, 67.19 (C-3а', C-9а'), 126.79 (C-6'), 134.37 (C-2), 149.51 (4а'-C=N), 159.17, 160.39 (2'-C=O, 7'-C=O), 166.10 (1- CO_2Et), 170.44 (4- CO_2Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 420.0948; найдено: 420.0936.

Диметил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо [4,5-е]тиазоло [3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)сукцинат (10d)

Выход 356 мг (91%), светло-желтый осадок. Тпл: 175–176 °С. ИК (KBr), ν : 3212 (NH), 2982, 2951, 2849 (Alk), 1747, 1716, 1700, 1634 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.73 (с, 3H, NCH_3), 2.90 (с, 3H, NCH_3), 3.67 (с, 3H, OCH_3), 3.84 (с, 3H, OCH_3), 4.08 (д, $J = 17.2$ Гц, 1H, CH_2), 4.25 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.65 (д. д., $J = 5.9, 2.4$ Гц, 1H, 9а'-H), 4.90 (д, $J = 5.5$ Гц, 1H, 3а'-H), 5.39 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 28.14, 28.78 (2NCH_3), 33.63 (CH_2), 53.03, 54.13 (2OCH_3), 66.03, 67.86 (C-3а', C-9а'), 126.99 (C-6'), 135.58 (C-2), 150.23 (4а'-C=N), 159.92, 161.10 (2'-C=O, 7'-C=O), 167.37 (1- CO_2Me), 171.14 (4- CO_2Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 384.0972; найдено: 384.0972.

Этил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло [3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)-4-оксо-4-фенилбутаноат (10e)

Выход 425 мг (96%), коричневый осадок. Тпл: 202–203 °С. ИК (KBr), ν : 3215 (NH), 3088, 3063 (Ph), 2980, 2936, 2896 (Alk), 1724, 1688, 1642 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.28 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH_3), 2.74 (с, 3H, NCH_3), 2.96 (с, 3H, NCH_3), 4.32 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2), 4.61 (д. д., $J = 6.0, 2.6$ Гц, 1H, 9а-Н), 4.75 (д, $J = 17.3$ Гц, 1H, CH_2), 4.88 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 3а-Н), 5.06 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H, CH_2), 5.34 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, NH), 7.52 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.63 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 8.02 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 14.08 (CH_3), 27.51, 28.11 (2NCH_3), 38.30 (CH_2), 62.77 (OCH_2), 66.37, 67.20 (C-3а', C-9а'), 128.19, 128.61, 128.82, 133.54, 133.83, 136.60 (C-2, C-6', Ph), 149.76 (4а'-C=N), 159.17, 160.63 (2'-C=O, 7'-C=O), 166.26 (1- CO_2Et), 195.91 (4- COPh). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: 444.1339; найдено: 444.1336.

Диэтил (Z)-2-(2,7-диоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло [3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)сукцинат (10f)

Выход 364 мг (83%), желтый осадок. Тпл: 60–62 °С. ИК (KBr), ν : 3235 (NH), 2980, 2937, 2877 (Alk), 1722, 1697, 1642 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.10 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3), 1.21–1.33 (м, 6H, 2CH_3), 1.36 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3), 3.19–3.41 (м, 3H, NCH_2), 3.50–3.65 (м, 1H, NCH_2), 4.08–4.22 (м, 3H, OCH_2 , CH_2), 4.26–4.40 (м, 3H, OCH_2 , CH_2), 4.88 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H, 9а-Н), 5.03 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H, 3а-Н), 5.26 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 12.71, 13.44, 14.10, 14.23 (4CH_3), 33.32 (CH_2), 35.08, 35.67 (2NCH_2), 61.21, 62.72 (2OCH_2), 64.33, 65.31 (C-3а', C-9а'), 127.18 (C-6'), 134.34 (C-2), 149.46 (4а'-C=N), 158.32, 160.37 (2'-C=O, 7'-C=O), 166.25 (1- CO_2Et), 169.95 (4- CO_2Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 440.1598; найдено: 440.1589.

1-Метил 4-этил (Z)-2-(2,7-диоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)сукцинат (10g)

Выход 400 мг (94%), желтый осадок. Тпл: 70–72 °С. ИК (KBr), ν : 3235 (NH), 2980, 2937, 2877 (Alk), 1702, 1642 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1.09 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 1.22–1.29 (м, 6H, 2CH_3), 3.21–3.38 (м, 3H, NCH_2), 3.51–3.61 (м, 1H, NCH_2), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 4.07–4.20 (м, 3H, OCH_2 , CH_2), 4.30 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.87 (д. д., $J = 6.0, 2.4$ Гц, 1H, 9а-Н), 5.02 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 3а-Н), 5.34 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 12.70, 13.44, 14.22 (3CH_3), 33.29 (CH_2), 35.09, 35.67 (2NCH_2), 53.31 (OCH_3), 61.23 (OCH_2), 64.34, 65.30 (C-3а', C-9а'), 126.73 (C-6'), 134.78 (C-2), 149.37 (4а'-C=N), 158.31,

160.30 (2'-C=O, 7'-C=O), 166.77 (1-CO₂Me), 169.87 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + Na]⁺ рассчитано для C₁₇H₂₃N₅O₆S: 448.1258; найдено: 448.1261.

Диэтил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6(7H)-илиден)сукцинат (10h)

Выход 546 мг (97%), светло-бежевый осадок. Тпл: 150–152 °С. ИК (KBr), ν : 3434, 3119 (NH), 2982, 2936 (Alk), 1738, 1699, 1642 (C=O) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.30 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.39 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.74 (с, 3H, NCH₃), 2.83 (с, 3H, NCH₃), 4.16–4.25 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.35–4.23 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 6.23 (с, 1H, NH), 6.81–6.87 (м, 4H, 2Ph-2,6), 7.04–7.28 (м, 6H, 2Ph-3-5). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 14.11, 14.25 (2CH₃), 25.13, 26.53 (2NCH₃), 33.26 (CH₂), 61.19, 62.76 (2OCH₂), 80.70, 85.04 (C-3а', C-9а'), 127.10, 127.50, 127.61, 127.67, 128.23, 128.40, 129.06 (C-6', 2Ph-2-6), 133.35, 134.48, 134.76 (C-2, 2Ph-1), 146.48 (4а'-C=N), 158.31, 159.85 (2'-C=O, 7'-C=O), 166.14 (1-CO₂Et), 169.77 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₈H₂₉N₅O₆S: 564.1911; найдено: 564.1909.

1-Метил 4-этил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6(7H)-илиден)сукцинат (10i)

Выход 532 мг (97%), светло-желтый осадок. Тпл: 208–210 °С. ИК (KBr), ν : 3434, 3114 (NH), 2979, 2930, 2852 (Alk), 1738, 1698, 1642 (C=O) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.72 (с, 3H, NCH₃), 2.81 (с, 3H, NCH₃), 3.92 (с, 3H, OCH₃), 4.14–4.24 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.35 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH₂), 6.24 (с, 1H, NH), 6.80–6.85 (м, 4H, 2Ph-2,6), 7.03–7.20 (м, 6H, 2Ph-3-5). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 14.26 (CH₃), 25.17, 26.55 (2NCH₃), 33.21 (CH₂), 53.42 (OCH₃), 61.28 (OCH₂), 80.70, 85.04 (C-3а', C-9а'), 127.01, 127.39, 127.65, 128.27, 128.43, 129.10 (C-6', 2Ph-2-6), 133.28, 134.41, 135.26 (C-2, 2Ph-1), 146.46 (4а'-C=N), 158.26, 159.86 (2'-C=O, 7'-C=O), 166.72 (1-CO₂Me), 169.76 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₇H₂₇N₅O₆S: 550.1755; найдено: 550.1753.

4-Метил 1-этил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6(7H)-илиден)сукцинат (10j)

Выход 538 мг (98%), светло-желтый осадок. Тпл: 177–179 °С. ИК (KBr), ν : 3091, 3062, 3032 (Ph), 2979, 2950 (Alk), 1719, 1700, 1643 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.34 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.68 (с, 3H, NCH₃), 2.78 (с, 3H, NCH₃), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 4.15 (д, $J = 17.0$ Гц, 1H, CH₂), 4.32–4.37 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 6.18 (с, 1H, NH), 6.77–6.82 (м, 4H, 2Ph-2,6), 6.99–7.18 (м, 6H, 2Ph-3-5). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 14.10 (CH₃), 25.13, 26.52 (2NCH₃), 33.02 (CH₂), 52.23 (OCH₃), 62.79 (OCH₂), 80.70, 85.03 (C-3а', C-9а'), 127.08,

127.29, 127.61, 127.66, 128.23, 128.39, 129.05 (C-6', 2Ph-2-6), 133.34, 134.46, 134.90 (C-2, 2Ph-1), 146.43 (4a'-C=N), 158.31, 159.81 (2'-C=O, 7'-C=O), 166.07 (1-CO₂Et), 170.20 (4-CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₇H₂₇N₅O₆S: 550.1755; найдено: 550.1748.

Диметил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)сукцинат (10k)

Выход 508 мг (95%), светло-желтый осадок. Тпл: 195–197 °С. ИК (KBr), ν : 3035, 3002 (Ph), 2952, 2845 (Alk), 1700, 1641 (C=O) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.68 (с, 3H, NCH₃), 2.76 (с, 3H, NCH₃), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.92 (с, 3H, OCH₃), 4.14 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH₂), 4.33 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH₂), 6.17 (с, 1H, NH), 6.77–6.81 (м, 4H, 2Ph-2,6), 6.99–7.18 (м, 6H, 2Ph-3-5). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 25.16, 26.57 (2NCH₃), 33.01 (CH₂), 52.33, 53.46 (2OCH₃), 80.74, 85.14 (C-3а', C-9а'), 126.85, 127.12, 127.65, 127.70, 128.28, 128.45, 129.11 (C-6', 2Ph-2-6), 133.36, 134.47, 135.44 (C-2, 2Ph-1), 146.37 (4а'-C=N), 158.24, 159.84 (2'-C=O, 7'-C=O), 166.67 (1-CO₂Me), 170.16 (4-CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₆H₂₅N₅O₆S: 536.1598; найдено: 536.1591.

Этил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)-4-оксо-4-фенилбутаноат (10l)

Выход 321 мг (54%), желтый осадок. Тпл: 214–215 °С. ИК (KBr), ν : 3288 (NH), 3060, 3031 (Ph), 2977, 2922 (Alk), 1721, 1690, 1645 (C=O) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.32 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 2.71 (с, 3H, NCH₃), 2.84 (с, 3H, NCH₃), 4.37 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H, OCH₂), 4.81 (д, $J = 17.3$ Гц, 1H, CH₂), 5.12 (д, $J = 17.3$ Гц, 1H, CH₂), 6.18 (с, 1H, 9-NH), 6.78–6.88 (м, 4H, 2Ph-2,6), 7.02–7.24 (м, 6H, 2Ph-3-5), 7.53 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.63 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph-4), 8.06 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 14.12 (CH₃), 25.15, 26.58 (2NCH₃), 38.24 (CH₂), 62.82 (OCH₂), 80.67, 85.07 (C-3а', C-9а'), 127.09, 127.65, 127.70, 128.20, 128.25, 128.41, 128.80, 128.93, 129.08 (C-6', 3Ph-2-6), 133.33, 133.47, 134.50, 136.68 (C-2, 3Ph-1), 146.70 (4а'-C=N), 158.43, 159.88 (2'-C=O, 7'-C=O), 166.22 (1-CO₂Et), 195.72 (4-COPh). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₂H₂₉N₅O₅S: 596.1962; найдено: 596.1964.

Метил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)-4-оксо-4-фенилбутаноат (10m)

Выход 470 мг (81%), светло-желтый осадок. Тпл: 356–358 °С. ИК (KBr), ν : 3434, 3247 (NH), 3062, 3032 (Ph), 2949, 2849 (Alk), 1727, 1690, 1646 (C=O) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.71 (с, 3H, NCH₃), 2.83 (с, 3H, NCH₃), 3.90 (с, 3H, OCH₃), 4.81 (д, $J = 17.5$ Гц, 1H, CH₂), 5.12 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H, CH₂), 6.20 (с, 1H, NH), 6.82–6.91 (м, 4H, 2Ph-2,6), 7.00–7.22 (м,

6H, 2Ph-3-5), 7.52 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, 4-Ph-3,5), 7.62 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, 4-Ph-4), 8.05 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, 4-Ph-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 25.18, 26.60 (2NCH₃), 38.26 (CH₂), 53.44 (OCH₃), 80.69, 85.10 (C-3a', C-9a'), 127.09, 127.67, 127.71, 128.23, 128.28, 128.44, 128.53, 128.82, 129.10, 129.23 (C-6', 3Ph-2-6), 133.31, 133.54, 134.47, 136.59 (C-2, 3Ph-1), 146.66 (4a'-C=N), 158.36, 159.91 (2'-C=O, 7'-C=O), 166.80 (1-CO₂Me), 195.60 (4-COPh). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₁H₂₇N₅O₅S: 582.1806; найдено: 582.1795.

Метил (Z)-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6(7H)-илиден)-4-оксопентаноат (10n)

Выход 443 мг (85%), светло-желтый осадок. Тпл: 162–164 °С. ИК (KBr), ν : 3436, 3142 (NH), 3061, 3034 (Ph), 2952 (Alk), 1702, 1641 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.73 (с, 3H, NCH₃), 2.82 (с, 3H, NCH₃), 3.91 (с, 3H, OCH₃), 4.24 (д, $J = 17.5$ Гц, 1H, CH₂), 4.49 (д, $J = 17.5$ Гц, 1H, CH₂), 6.18 (с, 1H, NH), 6.73–6.88 (м, 4H, 2Ph-2,6), 7.03–7.23 (м, 6H, 2Ph-3-5). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 25.16, 26.54 (2NCH₃), 29.94 (COCH₃), 42.50 (CH₂), 53.43 (OCH₃), 80.67, 84.97 (C-3a', C-9a'), 127.06, 127.66, 127.78, 128.26, 128.43, 129.08 (C-6', 2Ph-2-6), 133.29, 134.41, 134.90 (C-2, 2Ph-1), 146.61 (4a'-C=N), 158.36, 159.84 (2'-C=O, 7'-C=O), 166.62 (1-CO₂Me), 203.59 (4-COMe). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₆H₂₅N₅O₅S: 520.1649; найдено: 520.1641.

Метил (Z)-3-циано-2-(1,3-диметил-2,7-диоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6(7H)-илиден)пропаноат (10o)

Выход 448 мг (89%), светло-желтый осадок. Тпл: 178–181 °С. ИК (KBr), ν : 3438, 3139 (NH), 3062, 3034 (Ph), 2951 (Alk), 2253, 2216 (C≡N), 1704, 1643 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.76 (с, 3H, NCH₃), 2.83 (с, 3H, NCH₃), 4.03 (с, 3H, OCH₃), 4.23 (д, $J = 16.6$ Гц, 1H, CH₂), 4.47 (д, $J = 16.6$ Гц, 1H, CH₂), 6.36 (с, 1H, NH), 6.81–6.87 (м, 4H, 2Ph-2,6), 7.06–7.23 (м, 6H, 2Ph-3-5). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 16.04 (CH₂), 25.31, 26.60 (2NCH₃), 54.01 (OCH₃), 80.77, 85.28 (C-3a', C-9a'), 115.88 (C≡N), 121.60, 127.12, 127.62, 127.75, 128.45, 128.56, 129.28 (C-6', 2Ph-2-6), 133.01, 134.07, 137.93 (C-2, 2Ph-1), 145.46 (4a'-C=N), 157.55, 159.79 (2'-C=O, 7'-C=O), 165.46 (1-CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₅H₂₂N₆O₄S: 503.1496; найдено: 503.1493.

Диэтил (Z)-2-(1-метил-2,7-диоксо-3-фенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)сукцинат (10р)

Выход 459 мг (97%), светло-желтый осадок. Тпл: 149–151 °С. ИК (KBr), ν : 3435, 3283 (NH), 3063 (Ph), 2998, 2963, 2936 (Alk), 1725, 1692, 1633 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1.27–1.37 (м, 6H, 2CH₃), 2.86 (с, 3H, NCH₃), 4.10–4.22 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.31–4.37 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.82 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H, 9а'-H), 5.44–5.57 (м, 2H, 3а'-H, NH), 7.15 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ph-4), 7.38 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.71 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 14.11, 14.26 (2CH₃), 27.98 (NCH₃), 33.35 (CH₂), 61.27, 62.77 (2OCH₂), 65.76, 66.65 (C-3а', C-9а'), 120.79 (Ph-2,6), 124.31, 127.45 (C-6', Ph-4), 129.01 (Ph-3,5), 134.17, 137.99 (C-2, Ph-1), 149.98 (4а'-C=N), 156.27 (2'-C=O), 160.36 (7'-C=O), 166.17 (1-CO₂Et), 170.04 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₁H₂₃N₅O₆S: 474.1441; найдено: 474.1425.

1-Метил 4-этил (Z)-2-(1-метил-2,7-диоксо-3-фенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)сукцинат (10q)

Выход 454 мг (99%), светло-желтый осадок. Тпл: 158–160 °С. ИК (KBr), ν : 3433, 3292 (NH), 3065, 3045 (Ph), 2982, 2951 (Alk), 1724, 1695, 1637 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.87 (с, 3H, NCH₃), 3.89 (с, 3H, OCH₃), 4.10–4.23 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.32 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH₂), 4.83 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, 9а'-H), 5.46–5.51 (м, 3а'-H, NH), 7.15 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph-4), 7.38 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.72 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 14.93 (CH₃), 28.66 (NCH₃), 33.95 (CH₂), 54.10 (OCH₃), 62.02 (OCH₂), 66.28, 67.21 (C-3а', C-9а'), 121.41 (Ph-2,6), 124.99, 127.55 (C-6', Ph-4), 129.70 (Ph-3,5), 135.33, 138.59 (C-2, Ph-1), 150.64 (4а'-C=N), 156.95 (2'-C=O), 161.03 (7'-C=O), 167.38 (1-CO₂Me), 170.71 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₀H₂₁N₅O₆S: 460.1285; найдено: 460.1282.

Диэтил (Z)-2-(2,7-диоксо-3-фенил-1-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)сукцинат (10г)

Выход 474 мг (97%), желтый осадок. Тпл: 83–85 °С. ИК (KBr), ν : 3435, 3248 (NH), 3065 (Ph), 2980, 2936, 2906, 2874 (Alk), 1728, 1640 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.15 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.29 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.35 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.27–3.50 (м, 2H, NCH₂), 4.09–4.22 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.31–4.37 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 5.01 (д, д., $J = 6.0, 2.2$ Гц, 1H, 9а'-H), 5.41 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, NH), 5.49 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 3а'-H), 7.14 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph-4), 7.38 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.72 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 12.49, 14.01, 14.14 (3CH₃), 33.25 (CH₂), 35.57 (NCH₂), 61.17, 62.66 (2OCH₂), 64.33, 65.43 (C-3а', C-9а'), 120.62 (Ph-2,6), 124.09, 127.26 (C-6', Ph-4), 128.87

(Ph-3,5), 134.11, 137.91 (C-2, Ph-1), 149.97 (4a'-C=N), 155.61 (2'-C=O), 160.35 (7'-C=O), 166.07 (1-CO₂Et), 169.95 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₅N₅O₆S: 488.1598; найдено: 488.1602.

1-Метил 4-этил (Z)-2-(2,7-диоксо-3-фенил-1-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6(7H)-илиден)сукцинат (10s)

Выход 450 мг (95%), светло-желтый осадок. Тпл: 102–104 °С. ИК (KBr), ν : 3434, 3250 (NH), 3064 (Ph), 2979 (Alk), 1728, 1641 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.15 (т, J = 7.2 Гц, 3H CH₃), 1.28 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 3.28–3.49 (м, 2H, NCH₂), 3.89 (с, 3H, OCH₃), 4.08–4.23 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.32 (д, J = 17.1 Гц, 1H, CH₂), 5.01 (д. д., J = 6.0, 2.5 Гц, 1H, 9a'-H), 5.35 (д, J = 2.6 Гц, 1H, NH), 5.49 (д, J = 6.1 Гц, 1H, 3a'-H), 7.15 (т, J = 7.4 Гц, 1H, Ph-4), 7.32–7.44 (м, 2H, Ph-3,5), 7.65–7.80 (м, 2H, Ph-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 12.61, 14.25 (2CH₃), 33.34, 35.72 (CH₂, NCH₂), 53.36, 61.30 (2OCH₂), 64.51, 65.64 (C-3a', C-9a'), 120.77 (Ph-2,6), 124.22, 126.98 (C-6', Ph-4), 128.98 (Ph-3,5), 134.66, 138.06 (C-2, Ph-1), 150.00 (4a'-C=N), 155.73 (2'-C=O), 160.36 (7'-C=O), 166.71 (1-CO₂Me), 169.94 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₁H₂₃N₅O₆S: 474.1441; найдено: 474.1437.

Диэтил (Z)-2-(1-метил-7-оксо-2-тиоксо-3-фенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6(7H)-илиден)сукцинат (10t)

Выход 484 мг (99%), светло-желтый осадок. Тпл: 188–190 °С. ИК (KBr), ν : 3445, 3292 (NH), 3063 (Ph), 2983, 2939 (Alk), 1734, 1713, 1646 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.30 (т, J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 1.36 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 3.18 (с, 3H, NCH₃), 4.09–4.23 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.33–4.38 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 5.09 (д. д., J = 6.4, 2.4 Гц, 1H, 9a'-H), 5.40 (д, J = 6.5 Гц, 1H, 3a'-H), 5.50 (д, J = 2.2 Гц, 1H, NH), 7.36 (т, J = 7.3 Гц, 1H, Ph-4), 7.45 (т, J = 7.5 Гц, 2H, Ph-3,5), 7.54 (д, J = 7.7 Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 14.01, 14.16 (2CH₃), 31.23 (CH₂), 33.27 (NCH₃), 61.28, 62.81 (2OCH₂), 69.01, 69.56 (C-3a', C-9a'), 127.69, 127.83 (C-6', Ph-4), 128.15, 128.87 (Ph-2,3,5,6), 133.65, 138.09 (C-2, Ph-1), 150.80 (4a'-C=N), 160.18 (7'-C=O), 166.06 (1-CO₂Et), 169.92 (4-CO₂Et), 182.79 (2'-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₁H₂₃N₅O₅S₂: 490.1213; найдено: 490.1215.

1-Метил 4-этил (Z)-2-(1-метил-7-оксо-2-тиоксо-3-фенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6(7H)-илиден)сукцинат (10u)

Выход 465 мг (98%), желтый осадок. Тпл: 183–185 °С. ИК (KBr), ν : 3436, 3252 (NH), 3064 (Ph), 2979, 953 (Alk), 1731, 1641 (C=O) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.28 (т, J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 3.15 (с, 3H, NCH₃), 3.90 (с, 3H, OCH₃), 4.03–4.22 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.33

(д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH₂), 5.06 (д. д., $J = 6.6, 2.7$ Гц, 1H, 9a'-H), 5.37 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, 3a'-H), 5.50 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, NH), 7.34 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 7.44 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.54 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 14.26 (CH₃), 31.34, 33.34 (CH₂, NCH₃), 53.45 (OCH₃), 61.38 (OCH₂), 69.09, 69.65 (C-3a', C-9a'), 127.28, 127.84 (C-6', Ph-4), 128.22, 128.93 (Ph-2,3,5,6), 134.27, 138.30 (C-2, Ph-1), 150.79 (4a'-C=N), 160.27 (7'-C=O), 166.72 (1-CO₂Me), 169.94 (4-CO₂Et), 182.88 (2'-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₀H₂₁N₅O₅S₂: 476.1056; найдено: 476.1044.

Диэтил (Z)-2-(7-оксо-2-тиоксо-3-фенил-1-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6(7H)-илиден)сукцинат (10v)

Выход 497 мг (99%), желтый осадок. Тпл: 119–121 °С. ИК (KBr), ν : 3434, 3185 (NH), 3067 (Ph), 2972, 2935, 2897, 2875 (Alk), 1737, 1718, 1691, 1643 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.20 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.37 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.60 (м, 1H, NCH₂), 3.85–3.97 (м, 1H, NCH₂), 4.09–4.22 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.32–4.39 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 5.25 (д. д., $J = 6.4, 2.3$ Гц, 1H, 9a'-H), 5.37–5.42 (м, 2H, 3a'-H, NH), 7.36 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.45 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.54 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 11.81, 14.11, 14.25 (3CH₃), 33.41 (CH₂), 38.92 (NCH₂), 61.35, 62.88 (2OCH₂), 67.71, 62.88 (C-3a', C-9a'), 127.78, 127.84 (C-6', Ph-4), 128.37, 128.90 (Ph-2,3,5,6), 133.77, 138.27 (C-2, Ph-1) 150.90 (4a'-C=N), 160.34 (7'-C=O), 166.18 (1-CO₂Et), 169.97 (4-CO₂Et), 182.01 (2'-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₅N₅O₅S₂: 504.1369; найдено: 504.1359.

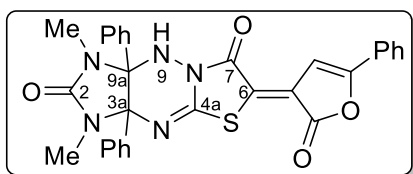
1-Метил 4-этил (Z)-2-(7-оксо-2-тиоксо-3-фенил-1-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо [4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6(7H)-илиден)сукцинат (10w)

Выход 474 мг (97%), желтый осадок. Тпл: 89–91 °С. ИК (KBr), ν : 3434, 3253 (NH), 3064 (Ph), 2978, 2953 (Alk), 1731, 1641 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.21 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.29 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 3.60–3.71 (м, 1H, NCH₂), 3.88–3.95 (м, 4H, NCH₂, OCH₃), 4.08–4.23 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.33 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH₂), 5.27 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H, 9a'-H), 5.39 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, 3a'-H), 5.46 (с, 1H, NH), 7.36 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ph-4), 7.45 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.54 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃): 12.45, 14.93 (2CH₃), 34.01 (CH₂), 39.55 (NCH₂), 54.18 (OCH₃), 62.07 (OCH₂), 68.26, 69.56 (C-3a', C-9a'), 127.89, 128.55 (C-6', Ph-4), 129.08, 129.59 (Ph-2,3,5,6), 134.92, 138.85 (C-2, Ph-1), 151.55 (4a'-C=N), 160.99 (7'-C=O), 167.40 (1-CO₂Me), 170.61 (4-CO₂Et), 182.59 (2'-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₁H₂₃N₅O₅S₂: 490.1213; найдено: 490.1200.

4.4.3 Синтез лактонов 11a,b

К раствору 1 ммоль **10e,1** в 5 мл дихлорметана добавляли триэтиламин (0.416 мл, 3 ммоль) и перемешивали реакционную массу при комнатной температуре в течение 24 часов. Образующиеся осадки фильтровали, промывали водой и сушили.

(Z)-1,3-диметил-6-(2-оксо-5-фенилфуран-3(2H)-илиден)-3a,9a-дифенил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-дион (11a)



Выход 203 мг (37%), оранжевый осадок. Тпл: 342–343 °С. ИК (KBr), ν : 3272 (NH), 3060, 3034 (Ph), 2933, (Alk), 1766, 1727, 1688, 1647 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.64 (с, 3H, NCH_3), 2.66 (с, 3H, NCH_3),

6.76 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.84 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.06–7.13 (м, 2H, Ph-3,5), 7.14–7.22 (м, 4H, Ph-3,5, 2Ph-4), 7.54–7.61 (м, 3H, Ph-2,6, Ph-4), 7.75 (с, 1H, =CH), 7.84 (с, 1H, 9-NH), 7.93–8.00 (м, 2H, Ph-3,5). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 25.37, 26.09 (2NCH_3), 79.92, 82.29 (C-3a, C-9a), 102.09 (=CH), 125.46, 125.79, 126.05, 126.29, 126.91, 127.47, 127.72, 128.05, 128.11, 128.38, 129.37, 131.77, 133.88, 134.63 (3Ph, 2C=), 147.55 (4a-C=N), 158.35 (=C-Ph), 158.96 (7-C=O), 159.09 (2-C=O), 167.22 (COOC=). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 550.1549; найдено: 550.1551.

(Z)-1,3-диметил-6-(2-оксо-5-фенилфуран-3(2H)-илиден)-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-дион (11b)

Выход 234 мг (59%), оранжевый осадок. Тпл: 242–243 °С. ИК (KBr), ν : 3211 (NH), 2999, 2969, 2930, 2881 (Alk), 1763, 1716, 1683, 1639 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.62 (с, 3H, NCH_3), 2.80 (с, 3H, NCH_3), 4.80 (д. д., $J = 5.9, 2.5$ Гц, 1H, 9a-H), 4.96 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 3a-H), 6.99 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, 9-NH), 7.47–7.59 (м, 3H, Ph-2,6, Ph-4), 7.64 (с, 1H, =CH), 7.83–7.95 (м, 2H, Ph-3,5). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 27.45, 28.29 (2NCH_3), 66.11 (C-3a), 66.52 (C-9a), 102.43 (=CH), 125.46, 126.10, 126.37, 127.35, 129.80, 132.12 (Ph, 2C=), 148.89 (4a-C=N), 158.51 (=C-Ph), 159.13 (2-C=O), 160.21 (7-C=O), 167.57 (COOC=). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 398.0918; найдено: 398.0916.

4.4.4 Синтез замещенных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазинов 12а-п

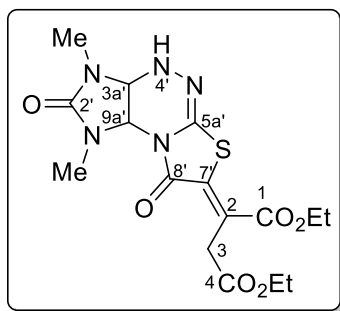
Метод А. К суспензии имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина **5a,b,d,e,g,h,l-p,r,s** (1 ммоль) и пиридиниевого иллада **7a,b** (1.5 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (0.208 мл, 1.5 ммоль) и перемешивали реакционную массу при комнатной температуре в течение 2 часов.

Для **12a-d,g-n**: После завершения реакции растворитель упаривали и добавляли к остатку 20 мл воды. Полученную смесь перемешивали и образующиеся осадки фильтровали, промывали 5 мл воды и сушили.

Для **12e,f**: После завершения реакции реакционную массу экстрагировали 10%-ым водным раствором HCl (5 мл), органический слой промывали 10%-ым водным раствором NaHCO₃ (5 мл) и 5 мл воды. Органический слой сушили Na₂SO₄ (безв.), затем растворитель упаривали, а твердые остатки сушили.

Метод Б. К кипящей суспензии **10a** (411 мг, 1 ммоль) в 10 мл EtOH (для **12a**) или в 10 мл MeOH (для **12b**) добавляли триэтиламин (0.139 мл, 1 ммоль) и перемешивали реакционную массу при кипячении в течение 1 часа. После остывания до комнатной температуры образующиеся осадки фильтровали, промывали холодным MeOH и сушили. Полученные соединения были перекристаллизованы из MeOH при необходимости.

Диэтил (Z)-2-(1,3-диметил-2,8-диоксо-1,2,3,3a,4,9a-гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7(8*H*)-илиден)сукцинат (12a)



Метод А: Выход 402 мг (98%), Метод Б: Выход 177 мг (44%), ярко-желтый осадок. Тпл: 152–154 °С. ИК (KBr), ν : 3465, 3434, 3291, 3259 (NH), 2983, 2963 (Alk), 1728, 1710, 1689, 1642 (C=O) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.35 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.79 (с, 3H, NCH₃), 3.04 (с, 3H, NCH₃), 4.04 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH₂), 4.18 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 4.31-4.40 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.72 (д. д., $J = 6.3, 1.9$ Гц, 1H, 3a'-H), 5.53 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H, 9a'-H), 6.09 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 14.13, 14.13 (2CH₃), 27.60, 31.73, 32.76 (2NCH₃, CH₂), 61.27, 62.54 (2OCH₂), 65.96, 66.20 (C-3a', C-9a'), 124.10 (C-7'), 137.61, 139.09 (C-2, 5a'-C=N), 158.85 (2'-C=O), 164.22 (8'-C=O), 166.66 (1-CO₂Et), 170.66 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₆H₂₁N₅O₆S: 412.1285; найдено: 412.1283.

1-Метил 4-этил (Z)-2-(1,3-диметил-2,8-диоксо-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)сукцинат (12b)

Метод А: Выход 373 мг (94%), Метод Б: Выход 250 мг (63%), ярко-желтый осадок. Тпл: 185–187 °С. ИК (KBr), ν : 3300, 3279 (NH), 2984, 2959 (Alk), 1728, 1705, 1643 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 2.79 (с, 3H, NCH_3), 3.04 (с, 3H, NCH_3), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 4.03 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.19 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2), 4.37 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.72 (д. д., $J = 6.3, 1.6$ Гц, 1H, 3а'-H), 5.53 (д, $J = 6.3$ Гц, 1H, 9а'-H), 6.12 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 14.19 (CH_3), 27.55, 31.69, 32.69 ($2\text{NCH}_3, \text{CH}_2$), 53.22 (OCH_3), 61.22 (OCH_2), 65.93, 66.19 (C-3а', C-9а'), 123.48 (C-7'), 138.16, 138.84 (C-2, 5а'-C=N), 158.82 (2'-C=O), 164.08 (8'-C=O), 167.14 (1- CO_2Me), 170.67 (4- CO_2Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 398.1129; найдено: 398.1119.

4-Метил 1-этил (Z)-2-(1,3-диметил-2,8-диоксо-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)сукцинат (12с)

Выход 373 мг (94%), ярко-желтый осадок. Тпл: 164–166 °С. ИК (KBr), ν : 3434, 3292 (NH), 2981, 2954 (Alk), 1711, 1644 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.30 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 2.74 (с, 3H, NCH_3), 3.00 (с, 3H, NCH_3), 3.67 (с, 3H, OCH_3), 4.03 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.26–4.33 (м, 3H, $\text{OCH}_2, \text{CH}_2$), 4.68 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 3а'-H), 5.48 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H, 9а'-H), 5.98 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 14.04 (CH_3), 27.51, 31.65, 32.43 ($2\text{NCH}_3, \text{CH}_2$), 53.23 (OCH_3), 62.50 (OCH_2), 65.86, 66.11 (C-3а', C-9а'), 123.73 (C-7'), 137.66, 138.95 (C-2, 5а'-C=N), 158.75 (2'-C=O), 164.10 (8'-C=O), 166.50 (1- CO_2Et), 171.04 (4- CO_2Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 398.1129; найдено: 398.1127.

Диметил (Z)-2-(1,3-диметил-2,8-диоксо-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)сукцинат (12d)

Выход 352 мг (92%), ярко-желтый осадок. Тпл: 185–187 °С. ИК (KBr), ν : 3315, 3261 (NH), 2955 (Alk), 1732, 1709, 1690, 1641 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.71 (с, 3H, NCH_3), 2.97 (с, 3H, NCH_3), 3.67 (с, 3H, OCH_3), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 3.94 (д, $J = 17.2$ Гц, 1H, CH_2), 4.35 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.64 (д, $J = 6.0, 1.6$ Гц, 1H, 3а'-H), 5.45 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H, 9а'-H), 6.26 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 27.63, 31.74, 32.54 ($2\text{NCH}_3, \text{CH}_2$), 52.32, 53.30 (OCH_3), 65.94, 66.26 (C-3а', C-9а'), 123.53 (C-7'), 138.09, 138.95 (C-2, 5а'-C=N), 158.83 (2'-C=O), 164.15 (8'-C=O), 167.12 (1- CO_2Me), 170.93 (4- CO_2Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 384.0972; найдено: 384.0964.

Диэтил (Z)-2-(2,8-диоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)сукцинат (12e)

Выход 356 мг (81%), желтый осадок. Тпл: 128–130 °С. ИК (KBr), ν : 3261 (NH), 2982, 2934, 2877 (Alk), 1725, 1699, 1685, 1647 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.09 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH_3), 1.15 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 1.23 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH_3), 1.29 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH_3), 3.06–3.25 (м, 1H, NCH_2), 3.27–3.42 (м, 2H, NCH_2), 3.58–3.69 (м, 1H, NCH_2), 3.98 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.13 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2), 4.20–4.38 (м, 3H, OCH_2 , CH_2), 4.75 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, 3а-Н), 5.54 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, 9а-Н), 6.01 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 12.80, 13.54, 14.15, 14.26 (4 CH_3), 32.82 (CH_2), 35.43, 38.52 (2 NCH_2), 61.21, 62.52 (2 OCH_2), 63.71, 63.91 (C-3а', C-9а'), 124.23 (C-7'), 137.50, 138.93 (C-2, 5а'-C=N), 158.12 (2'-C=O), 164.22 (8'-C=O), 166.68 (1- CO_2Et), 170.55 (4- CO_2Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 440.1598; найдено: 440.1602.

1-Метил 4-этил (Z)-2-(2,8-диоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)сукцинат (12f)

Выход 311 мг (73%), желтый осадок. Тпл: 157–159 °С. ИК (KBr), ν : 3296, 3269 (NH), 2974, 2934, 2876 (Alk), 1721, 1684, 1644 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.11–1.24 (м, 6H, 2 CH_3), 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 3.12–3.24 (м, 1H, NCH_2), 3.26–3.47 (м, 2H, NCH_2), 3.63–3.75 (м, 1H, NCH_2), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 4.04 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.19 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2), 4.36 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.81 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 3а-Н), 5.59 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 9а-Н), 6.06 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 12.76, 13.55, 14.22 (3 CH_3), 32.75 (CH_2), 35.40, 38.51 (2 NCH_2), 53.20 (OCH_3), 61.26 (OCH_2), 63.75, 63.91 (C-3а', C-9а'), 123.59 (C-7'), 138.10, 138.71 (C-2, 5а'-C=N), 158.10 (2'-C=O), 164.08 (8'-C=O), 167.18 (1- CO_2Me), 170.58 (4- CO_2Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 426.1442; найдено: 426.1428.

Диэтил (Z)-2-(3-метил-2,8-диоксо-1-фенил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)сукцинат (12g)

Выход 463 мг (98%), желтый осадок. Тпл: 153–155 °С. ИК (KBr), ν : 3308 (NH), 3065 (Ph), 2983, 2939, 2905 (Alk), 1718, 1645 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1.22 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 1.33 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH_3), 2.85 (с, 3H, NCH_3), 3.78 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2), 4.05–4.12 (м, 3H, CH_2 , OCH_2), 4.31 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H, OCH_2), 4.92 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H, 3а'-Н), 6.13 (д, $J = 6.3$ Гц, 1H, 9а'-Н), 6.18 (с, 1H, NH), 7.23–7.39 (м, 5H, Ph). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 14.79, 14.86 (2 CH_3), 28.10 (NCH_3), 33.11 (CH_2), 61.82, 63.21 (2 OCH_2), 65.97, 66.49 (C-3а', C-9а'), 124.95, 126.30, 127.24, 129.59 (C-7', Ph-2-6), 137.89, 138.211, 140.01 (C-2, 5а'-C=N, Ph-1) 157.59 (2'-C=O), 163.57 (8'-C=O), 167.33 (1- CO_2Et),

171.20 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₁H₂₃N₅O₆S: 474.1442; найдено: 474.1427.

1-Метил 4-этил (Z)-2-(3-метил-2,8-диоксо-1-фенил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7(8*H*)-илиден)сукцинат (12h)

Выход 454 мг (99%), желтый осадок. Тпл: 200–202 °С. ИК (KBr), ν : 3308 (NH), 3074 (Ph), 2985, 2953, 2901, 2848 (Alk), 1717, 1693, 1646 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.22 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.88 (с, 3H, NCH₃), 3.75–3.89 (м, 4H, CH₂, OCH₃), 4.00–4.12 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.96 (д, $J = 6.4$ Гц, 1H, 3а'-H), 6.12–6.16 (м, 2H, 9а'-H, NH), 7.23–7.40 (м, 5H, Ph). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 14.17 (CH₃), 27.46 (NCH₃), 32.48 (CH₂), 53.22 (OCH₃), 61.14 (OCH₂), 65.38, 65.80 (C-3а', C-9а'), 124.07 (C-7'), 125.76 (Ph-2,6), 126.63 (Ph-4), 128.93 (Ph-3,5), 137.46, 137.56, 139.24 (C-2, 5а'-C=N, Ph-1), 156.97 (2'-C=O), 162.86 (8'-C=O), 167.16 (1-CO₂Me), 170.31 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₀H₂₁N₅O₆S: 460.1285; найдено: 460.1273.

Диэтил (Z)-2-(2,8-диоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7(8*H*)-илиден)сукцинат (12i)

Выход 463 мг (95%), желтый осадок. Тпл: 148–150 °С. ИК (KBr), ν : 3291 (NH), 2982, 2937, 2905 (Alk), 1733, 1709, 1646 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.12–1.27 (м, 6H, 2CH₃), 1.33 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.18–3.30 (м, 1H, NCH₂), 3.45–3.57 (м, 1H, NCH₂), 3.79 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH₂), 4.00–4.18 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.31 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 5.06 (д. д., $J = 6.2, 2.2$ Гц, 1H, 3а'-H), 6.06–6.17 (м, 2H, 9а'-H, NH), 7.26–7.41 (м, 5H, Ph). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 12.62 (CH₃), 14.12 (CH₃), 14.18 (CH₃), 32.49 (CH₂), 35.41 (NCH₂), 61.10, 62.48, 63.61, 65.31 (2OCH₂, C-3а', C-9а'), 124.29 (C-7'), 125.62 (Ph-2,6), 126.45 (Ph-4), 128.86 (Ph-3,5), 137.25, 137.57, 139.09 (Ph-1, 5а'-C=N, C-2), 156.45 (2'-C=O), 162.91 (8'-C=O), 166.66 (1-CO₂Et), 170.51 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₅N₅O₆S: 488.1598; найдено: 488.1590.

1-Метил 4-этил (Z)-2-(2,8-диоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7(8*H*)-илиден)сукцинат (12j)

Выход 464 мг (98%), желтый осадок. Тпл: 196–198 °С. ИК (KBr), ν : 3268, 3155 (NH), 2977, 2957, 2935 (Alk), 1729, 1711 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.18–1.24 (м, 6H, 2CH₃), 3.18–3.30 (м, 1H, NCH₂), 3.45–3.57 (м, 1H, NCH₂), 3.79 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH₂), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 4.04–4.12 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 5.07 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H, 3а'-H), 6.09–6.14 (м, 2H, 9а'-H, NH), 7.22–7.39 (м, 5H, Ph). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 12.69, 14.19 (2CH₃), 32.48 (CH₂), 35.47 (NCH₂), 53.21 (OCH₃), 61.13 (OCH₂), 63.63, 65.36 (C-3а', C-9а'), 124.00, 125.66, 126.51, 128.90 (C-7', Ph-2-6), 137.55, 139.10 (C-2, 5а'-C=N, Ph-1), 156.45

(2'-C=O), 162.85 (8'-C=O), 167.18 (1-CO₂Me), 170.32 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₁H₂₃N₅O₆S: 474.1442; найдено: 474.1445.

Диэтил (Z)-2-(3-метил-8-оксо-2-тиоксо-1-фенил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)сукцинат (12k)

Выход 484 мг (99%), желтый осадок. Тпл: 110–112 °С. ИК (KBr), ν : 3329, 3289 (NH), 3063 (Ph), 2981, 2934, 2873 (Alk), 1735, 1718, 1643 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.24 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.34 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.21 (с, 3H, NCH₃), 3.78 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH₂), 3.92–4.18 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.33 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 5.18 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, 3а'-H), 6.15 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, 9а'-H), 6.28 (с, 1H, NH), 7.23–7.42 (м, 5H, Ph). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 14.13 (CH₃), 14.21 (CH₃), 31.47, 32.49 (NCH₃, CH₂), 61.20 (OCH₂), 62.64 (OCH₂), 67.51, 68.82 (C-3а', C-9а'), 124.95 (C-7'), 128.35 (Ph-4), 128.92, 129.14 (Ph-2,6, Ph-3,5), 136.74, 138.78, 139.47 (Ph-1, 5а'-C=N, C-2), 162.35 (8'-C=O), 166.55 (1-CO₂Et), 170.32 (4-CO₂Et), 183.64 (2'-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₁H₂₃N₅O₅S₂: 490.1213; найдено: 490.1203.

1-Метил 4-этил (Z)-2-(3-метил-8-оксо-2-тиоксо-1-фенил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)сукцинат (12l)

Выход 470 мг (99%), желтый осадок. Тпл: 188–190 °С. ИК (KBr), ν : 3359 (NH), 3056 (Ph), 2987, 2945, 2908 (Alk), 1728, 1711, 1688, 1644 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.24 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.19 (с, 3H, NCH₃), 3.75 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH₂), 3.88 (с, 3H, OCH₃), 4.03 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH₂), 4.11 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H, OCH₂), 5.16 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, 3а'-H), 6.14 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, 9а'-H), 6.30 (с, 1H, NH), 7.23–7.46 (м, 5H, Ph). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 14.15 (CH₃), 31.34, 32.42 (NCH₃, CH₂), 53.32 (OCH₃), 61.30 (OCH₂), 67.44, 68.86 (C-3а', C-9а'), 124.25 (C-7'), 128.30 (Ph-4), 128.81, 129.09 (Ph-2,6, Ph-3,5), 137.43, 138.75, 139.33 (Ph-1, 5а'-C=N, C-2), 162.19 (8'-C=O), 167.03 (1-CO₂Me), 170.47 (4-CO₂Et), 183.50 (2'-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₀H₂₁N₅O₅S₂: 476.1056; найдено: 476.1048.

Диэтил (Z)-2-(8-оксо-2-тиоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)сукцинат (12m)

Выход 483 мг (96%), желтый осадок. Тпл: 170–172 °С. ИК (KBr), ν : 3324 (NH), 3038 (Ph), 2986, 2958, 2939, 2904 (Alk), 1722, 1691, 1646 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.20–1.40 (м, 9H, 3CH₃), 3.52–3.63 (м, 1H, NCH₂), 3.75 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH₂), 3.89–4.02 (м, 1H, NCH₂), 4.00–4.18 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 4.33 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 5.25 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, 3а'-H), 6.12 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, 9а'-H), 6.27 (с, 1H, NH), 7.25–7.23 (м, 2H, Ph), 7.31–7.44 (м, 3H, Ph). Спектр ¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 12.53 (CH₃), 14.82 (CH₃),

14.86 (CH₃), 33.11 (CH₂), 39.78 (NCH₂), 63.02 (OCH₂), 63.32 (OCH₂), 67.72, 68.06 (C-3a', C-9a'), 125.05 (C-7'), 128.95 (Ph-4), 129.62, 129.75 (Ph-2,6, Ph-3,5), 138.03, 139.33, 140.10 (Ph-1, 5a'-C=N, C-2), 162.86 (8'-C=O), 167.23 (1-CO₂Et), 171.50 (4-CO₂Et), 183.31 (2'-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₅N₅O₅S₂: 504.1370; найдено: 504.1356.

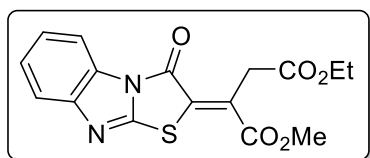
1-Метил 4-этил (Z)-2-(8-оксо-2-тиоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо [4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)сукцинат (12п)

Выход 460 мг (94%), желтый осадок. Тпл: 176–178 °С. ИК (KBr), ν : 3337, 3318 (NH), 3037 (Ph), 2984, 2949, 2904 (Alk), 1722, 1699, 1645 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.25 (м, 6H, 2CH₃), 3.50–3.62 (м, 1H, NCH₂), 3.76 (д, J = 17.1 Гц, 1H, CH₂), 3.83–3.99 (м, 4H, NCH₂, OCH₃), 4.00–4.15 (м, 3H, CH₂, OCH₂), 5.24 (д. д., J = 7.2, 2.0 Гц, 1H, 3a'-H), 6.11 (д, J = 7.2 Гц, 1H, 9a'-H), 6.39 (д, J = 2.0 Гц, 1H, NH), 7.22–7.30 (м, 2H, Ph), 7.34–7.43 (м, 3H, Ph). Спектр ¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 12.60 (CH₃), 14.84 (CH₃), 33.09 (CH₂), 39.84 (NCH₂), 54.05 (OCH₃), 62.03 (OCH₂), 67.68, 68.11 (C-3a', C-9a'), 124.74 (C-7'), 128.98 (Ph-4), 129.63, 19.77 (Ph-2,6, Ph-3,5), 138.32, 139.23, 140.04 (Ph-1, 5a'-C=N, C-2), 162.80 (8'-C=O), 167.75 (1-CO₂Me), 171.28 (4-CO₂Et), 183.36 (2'-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₁H₂₃N₅O₅S₂: 490.1213; найдено: 490.1205.

4.4.5 Распространение метода функционализации на другие субстраты

(Z)-1-Метил 4-этил 2-(3-оксобензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазол-2(3H)-илиден)сукцинат (19)

К суспензии бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазола **13** [117] (260 мг, 1 ммоль) и пиридиниевого илида **7а** (369 мг, 1.5 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (0.208 мл, 1.5 ммоль) и перемешивали реакционную массу при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную массу экстрагировали 10%-ым водным раствором HCl (5 мл), органический слой промывали 10%-ым водным раствором NaHCO₃ (5 мл) и 5 мл воды. Органический слой сушили Na₂SO₄ (безв.), затем растворитель упаривали, а твердый остаток сушили. Продукт был перекристаллизован из MeCN.

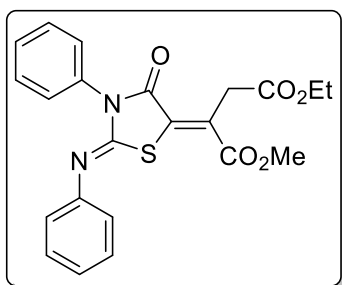


Выход 225 мг (65%), желтый осадок. Тпл: 177–180 °С. ИК (KBr), ν : 2983, 2958, 2878, 2848 (Alk), 1730, 1704 (C=O) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.26 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 3.91 (с, 3H, OCH₃), 4.17 (кв, J = 7.2 Гц, 2H, OCH₂), 4.29 (с, 2H, CH₂), 7.26–7.37 (м, 2H, Ar), 7.61 (д, J = 7.7 Гц, 1H, Ar), 7.89 (д, J = 7.9 Гц, 1H, Ar). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 14.29 (CH₃), 33.24 (CH₂), 53.71 (OCH₃), 61.52 (OCH₂), 112.92, 120.02, 124.75, 126.46 (C-5'-8'), 130.35, 131.37 (C-2', C-8a'), 140.47 (C-2), 148.98 (C-

4a'), 154.82 (9a'-C=N), 158.69 (3'-C=O), 166.52 (1-CO₂Me), 169.29 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₆H₁₄N₂O₅S: 347.0696; найдено: 347.0703.

1-Метил 4-этил (Z)-2-[(Z)-4-оксо-3-фенил-2-(фенилимино)тиазолидин-5-илиден] сукцинат (20)

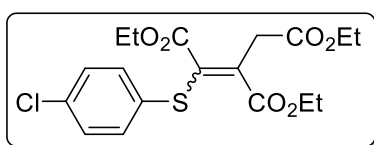
К суспензии тиазолидин-4-она **14** [117] (338 мг, 1 ммоль) и пиридиниевого илида **7a** (369 мг, 1.5 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (0.208 мл, 1.5 ммоль) и перемешивали реакционную массу при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции растворитель упаривали и добавляли к остатку 20 мл воды. Полученную смесь перемешивали и образующийся осадок фильтровали, промывали 5 мл воды и сушили.



Выход 381 мг (90%), желтый осадок. Тпл: 113–114 °С. ИК (KBr), ν : 3066 (Ph), 2990, 2950, 2906, 2842 (Alk), 1737, 1714, 1634 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.27 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 4.18 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 4.28 (с, 2H, CH₂), 6.97 (д, J = 7.2 Гц, 2H, Ph-2,6), 7.16 (т, J = 7.4 Гц, 1H, Ph-4), 7.35 (т, J = 7.8 Гц, 2H, Ph-3,5), 7.40–7.50 (м, 3H, Ph-3,4,5), 7.51–7.58 (м, 2H, Ph-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 14.24 (CH₃), 33.21 (CH₂), 53.23 (OCH₃), 61.16 (OCH₂), 121.03 (Ph-2,6), 125.06 (Ph-4), 125.80 (C-5'), 128.09 (Ph-3,5), 129.17 (Ph-4), 129.30 (Ph-2,6), 129.36 (Ph-3,5), 134.18 (2'-C=N), 137.05 (C-2), 147.43 (Ph-1), 151.81 (Ph-1), 165.33 (4'-C=O), 167.08 (1-CO₂Me), 170.01 (4-CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₀N₂O₅S₂: 425.1165; найдено: 425.1173.

Триэтил 1-[(4-хлорофенил)тио]проп-1-ен-1,2,3-трикарбоксилат (21)

К раствору диэтил 2-[(4-хлорофенил)тио]этилен-1,2-дикарбоксилата **15** (31.5 мг, 0.1 ммоль, соотношение *Z/E* 9:1) в дихлорметане (1 мл) добавляли пиридиниевый илид **7a** (37 мг, 0.15 ммоль, 1.5 экв.) и триэтиламин (21 μ л, 15 мг, 1.5 экв.) и перемешивали реакционную массу при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции добавляли силикагель, растворитель упаривали и сырой продукт очищали градиентной колоночной хроматографией (гексан/EtOAc от 14:1 до 4:1).



Продукт **21** выделен как смесь *Z/E* диастереомеров в соотношении 9:1 согласно данным ¹H ЯМР спектра. Выход 30.5 мг (76%), желтое масло. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0.99–1.05 (м, 6H, CH₃ *E*- и *Z*-изомеров), 1.25–1.36 (м, 12H, 2CH₃ *E*- и *Z*-изомеров),

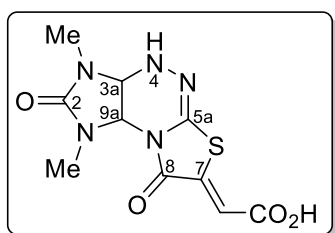
3.40 (с, 2Н, CH₂ *E*-изомера), 3.67 (с, 2Н, CH₂ *Z*-изомера), 3.75 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2Н, OCH₂ *E*-изомера), 3.87 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2Н, OCH₂ *Z*-изомера), 4.16 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2Н, OCH₂ *E*-изомера), 4.21 (кв, *J* = 7.1 Гц, 4Н, OCH₂ *Z*-изомера), 4.31 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2Н, OCH₂ *E*-изомера), 7.31–7.35 (м, 4Н, Ar-2,6 *E*- и *Z*-изомеров), 7.45–7.50 (м, 4Н, Ar-3,5 *E*- и *Z*-изомеров). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 13.64, 13.94, 14.11, 14.17 (3CH₃), 35.69, 36.65 (3-CH₂), 61.00, 61.21, 61.48, 61.61, 61.71, 62.00 (3OCH₂), 120.10, 123.86 (C-2), 127.09, 129.00, 129.22, 129.84, 136.08, 136.25, 136.36, 136.62 (Ar-1-6), 145.22, 147.05 (C-1), 163.70, 164.13, 164.21, 165.69, 169.24, 169.70 (3CO₂Et). Масс-спектр высокого разрешения (EI⁺): *m/z* [M⁺] рассчитано для C₁₈H₂₁ClO₆S: 400.0742; найдено: 400.0748.

4.5 Основно-индуцируемые трансформации имидазотиазолотриазинов в присутствии избытка основания.

4.5.1 Синтез (имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-6-илиден) уксусных кислот **22a,b**

К суспензии имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина **5a,b** (1 ммоль) в 10 мл H₂O добавляли 0.150 мл 40%-ого водного раствора KOH. Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 30 минут. После окончания реакции добавляли 0.150 мл HCl (конц.). Первые осадки кислот **23a,b** фильтровали, промывали водой и сушили. Выпавшие из фильтрата через 1 час осадки продуктов **22a,b** фильтровали, промывали водой и сушили.

(*Z*)-2-(1,3-Диметил-2,8-диоксо-1,2,3,3a,4,9a-гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7(8*H*)-илиден)уксусная кислота (**22a**)



Выход 50 мг (17%), желтый осадок. Тпл: 237–238 °С. ИК (KBr), ν : 3339 (NH), 3044 (=CH), 2940 (Alk), 2672, 2558 (COOH), 1707, 1678, 1649 (C=O, C=N, C=C) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.62 (с, 3Н, NCH₃), 2.85 (с, 3Н, NCH₃), 4.78 (д, *J* = 6.1 Гц, 1Н, 3a-Н), 5.62 (д, *J* = 6.0 Гц, 1Н, 9a-Н), 6.68 (с, 1Н, =CH), 7.96 (с, 1Н, 4-NH). Спектр ¹³С ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 27.88 (3-NCH₃), 31.29 (1-NCH₃), 63.93 (C-3a), 65.98 (C-9a), 114.65 (=CH), 135.77 (5a-C=N), 141.35 (C-7), 158.98 (2-C=O), 162.96 (8-C=O), 166.85 (COOH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [M + H]⁺ рассчитано для C₁₀H₁₁N₅O₄S: 298.0605; найдено: 298.0613.

(Z)-2-(2,8-Диоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7(8H)-илиден)уксусная кислота (22b)

Выход 123 мг (38%), желтый осадок. Тпл: 275–276 °С. ИК (KBr), ν : 3288 (NH), 3105 (COOH), 3069 (=CH), 2997, 2947 (Alk), 2612 (COOH), 1716, 1690, 1647 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.01 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.07 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 3.03–3.31 (м, 3H, NCH₂), 3.38–3.48 (м, 1H, NCH₂), 4.85 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 3a-H), 5.69 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 9a-H), 6.70 (с, 1H, =CH), 7.95 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.72, 12.96 (2CH₃), 34.90, 37.79 (2NCH₂), 61.53 (C-3a), 63.66 (C-9a), 114.80 (=CH), 135.48 (5a-C=N), 141.25 (C-7), 157.92 (2-C=O), 162.98 (8-C=O), 166.89 (COOH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + \text{H}]^+$ рассчитано для C₁₂H₁₅N₅O₄S: 326.0918; найдено: 326.0910.

4.5.2 Синтез калиевых солей (имидазо[4,5-е]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-6-илиден) карбоновых кислот 24a-m

Метод А (для **24a-i**). К суспензии имидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазина **5a-e,g-i,t** (1 ммоль) в MeOH (3.5 мл для **24a,b** или 7 мл для **24c-i**) добавляли 40%-ый водный раствор KOH (0.250 мл, 2.5 ммоль) и перемешивали реакционную массу при комнатной температуре в течение 4 часов. После прохождения реакции соединения **24a,b,j** фильтровали, промывали MeOH и сушили. В случае соединений **24c-i** реакционные массы упаривали и использовали калиевые соли в дальнейших реакциях без выделения.

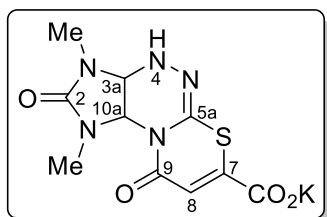
Метод Б (для **24a-d,j**). К суспензии имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина **1a-d,j** (1 ммоль) в MeOH (3.5 мл для **24a,b** или 7 мл для **24c,d,j**) добавляли 40%-ый водный раствор KOH (0.250 мл, 2.5 ммоль) и перемешивали реакционную массу при комнатной температуре в течение 4 часов. После прохождения реакции соединения **24a,b,j** фильтровали, промывали MeOH и сушили. В случае соединений **24c,d** реакционные массы упаривали и использовали калиевые соли в дальнейших реакциях без выделения.

Метод В (для **24a**). К кипящей суспензии имидазотриазинтиона **4a** (1 ммоль) в 10 мл MeOH добавляли диэтилацетилендикарбоксилат (1.05 ммоль) и перемешивали реакционную массу при кипячении в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 40%-ый водный раствор KOH (0.250 мл, 2.5 ммоль) и перемешивали реакционную массу при комнатной температуре еще 4 часа. Реакционную массу затем упаривали и сухой остаток перекристаллизовывали из MeCN (3 мл), осадок **24a** фильтровали, промывали MeCN и сушили.

Метод Г (для **24k-m**). К суспензии имидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазина **12d,h,l** (1 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 40%-ый водный раствор KOH (0.250 мл, 2.5 ммоль)

(для **24k**) или (0.350 мл, 3.5 ммоль) (для **24l,m**) и перемешивали реакционную массу при комнатной температуре в течение 1 часа (для **24k**) или 24 часа (для **24l,m**). Реакционную массу упаривали и использовали калиевые соли в дальнейших реакциях без выделения.

1,3-Диметил-2,9-диоксо-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоксилат калия (24а)



Метод А: Выход 241 мг (81%), Метод Б: Выход 199 мг (67%), Метод В: Выход 205 мг (69%), светло-желтый осадок. Тпл: 273–275 °С. ИК (KBr), ν : 3284, 3258 (NH), 3061 (=CH), 2986, 2906, 2869 (Alk), 1722, 1688, 1632 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.58 (с, 6H, 2CH₃), 5.02 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, 3a-H), 6.20 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, 10a-H), 6.34 (с, 1H, =CH), 7.79 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 27.35, 28.37 (2CH₃), 66.64, 69.99 (C-3a, C-10a), 113.30 (=CH), 139.66 (C-7), 154.94, 157.67, 161.53, 162.80 (5a-C=N, 2-C=O, 9-C=O, COOK). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₀H₁₁N₅O₄S: 298.0605; найдено: 298.0607.

2,9-Диоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоксилат калия (24b)

Метод А: Выход 205 мг (63%), Метод Б: Выход 211 мг (65%), желтый осадок. Тпл: 260–262 °С. ИК (KBr), ν : 3281 (NH), 3073, 3051 (=CH), 2988, 2952, 2940, 2875 (Alk), 1710, 1664, 1629, 1609 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.95 (т, $J = 7.1$ Гц, 6H, 2CH₃), 2.81–2.93 (м, 1H, NCH₂), 2.96–3.07 (м, 1H, NCH₂), 3.11–3.31 (м, 2H, NCH₂), 5.18 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, 3a-H), 6.28 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, 10a-H), 6.33 (с, 1H, =CH), 7.76 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.63, 13.93 (2CH₃), 34.60, 36.00 (2NCH₂), 65.56, 68.47 (C-3a, C-10a), 113.74 (=CH), 140.40 (C-7), 155.89, 157.02, 161.79, 163.37 (5a-C=N, 2-C=O, 9-C=O, COOK). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₂H₁₅N₅O₄S: 326.0918; найдено: 326.0912.

2,9-Диоксо-1,3-дипропил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоксилат калия (24с)

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.71–0.86 (м, 6H, 2CH₃), 1.29–1.53 (м, 4H, CH₂), 2.70–2.82 (м, 1H, NCH₂), 2.92–3.11 (м, 2H, NCH₂), 3.23–3.30 (м, 1H, NCH₂), 5.20 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, 3a-H), 6.28 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, 10a-H), 6.35 (с, 1H, =CH), 7.78 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.96 (2CH₃), 19.97, 20.80 (2CH₂), 41.15, 42.26 (2NCH₂), 65.11, 68.50 (C-3a, C-10a), 113.11 (=CH), 139.91 (C-7), 155.51, 157.11, 161.12, 162.87 (5a-C=N, 2-C=O, 9-C=O, COOK).

3-Метил-2,9-диоксо-1-фенил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино [2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоксилат калия (24d)

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.71 (с, 3H, NCH₃), 5.30 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.04 (с, 1H, =CH), 6.88 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, 10а-Н), 7.12–7.27 (м, 3H, Ph-2,4,6), 7.30 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.95 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 27.24 (NCH₃), 65.84, 70.63 (C-3а, C-10а), 113.20 (=CH), 126.00 (Ph-4), 126.48, 128.38 (Ph-2,6, Ph-3,5), 136.40, 140.55 (Ph-1, C-7), 154.92, 155.78, 161.22, 161.72 (5а-C=N, 2-C=O, 9-C=O, COOK).

2,9-Диоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино [2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоксилат калия (24е)

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.05 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.04–3.16 (м, 1H, NCH₂), 3.19–3.23 (м, 1H, NCH₂), 5.45 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.05 (с, 1H, =CH), 6.88 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, 10а-Н), 7.12–7.22 (м, 3H, Ph-2,6, Ph-4), 7.30 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.91 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.16 (CH₃), 34.16 (CH₂), 65.81, 68.21 (C-3а, C-10а), 113.11 (=CH), 125.80 (Ph-4), 126.33, 128.23 (Ph-2,6, Ph-3,5), 136.38, 140.51 (Ph-1, C-7), 154.90, 155.17, 161.15, 161.67 (5а-C=N, 2-C=O, 9-C=O, COOK).

1,3-Диметил-9-оксо-2-тиоксо-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино [2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоксилат калия (24f)

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.90 (с, 6H, 2NCH₃), 5.39 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.39 (с, 1H, =CH), 6.49 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, 10а-Н), 8.07 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 31.32 (NCH₃), 32.72 (NCH₃), 68.84 (C-10а), 73.76 (C-3а), 113.70 (=CH), 141.11 (C-7), 155.68 (5а-C=N), 161.79, 162.80 (9-C=O, COOK), 182.01 (2-C=S).

3-Метил-9-оксо-2-тиоксо-1-фенил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоксилат калия (24g)

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.04 (с, 3H, NCH₃), 5.65 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.04 (с, 1H, =CH), 6.93 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, 10а-Н), 7.16 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.21–7.41 (м, 3H, Ph-3,5, Ph-4), 8.17 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 30.83 (CH₃), 68.60, 74.38 (C-3а, C-10а), 112.96 (=CH), 127.54 (Ph-4), 128.50, 128.99 (Ph-2,6, Ph-3,5), 137.64, 141.34 (Ph-1, C-7), 154.85, 161.09 (5а-C=N, 9-C=O, COOK), 180.61 (2-C=S).

9-Оксо-2-тиоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоксилат калия (24h)

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.11 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 3.40–3.52 (м, 1H, NCH₂), 3.71–3.79 (м, 1H, NCH₂), 5.74 (д, $J = 9.5, 0.8$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.00 (с, 1H, =CH), 6.89 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, 10а-Н), 7.11–7.18 (м, 2H, Ph-2,6), 7.24–7.38 (м, 3H, Ph-3,5), 8.16 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.32 (CH₃), 37.67 (CH₂), 68.59, 72.36 (C-3а, C-10а),

112.89 (=CH), 127.47 (Ph-4), 128.43, 129.05 (Ph-2,6, Ph-3,5), 137.55, 141.46 (Ph-1, C-7), 155.00, 161.07 (5a-C=N, 9-C=O, COOK), 179.90 (2-C=S).

3-(2-Гидроксиэтил)-9-оксо-2-тиоксо-1-фенил-2,3,3а,4,9,10а-гексагидро-1H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоксилат калия (24i)

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.53–3.67 (м, 4H, 2CH₂), 5.80 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, 3a-H), 6.02 (с, 1H, =CH), 6.94 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, 10a-H), 7.15 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.26–7.35 (м, 3H, Ph-3-5), 8.13 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 46.05 (NCH₂), 58.69, 68.92, 74.48 (OCH₂, C-3a, C-10a), 113.66 (=CH), 128.15 (Ph-4), 129.04, 129.54 (Ph-2,3,5,6), 137.91, 141.57 (Ph-1, C-7), 154.96, 161.56, 161.76 (5a-C=N, 9-C=O, COOK), 180.80 (2-C=S).

3-Метил-9-оксо-2-тиоксо-1-(4-хлорофенил)-2,3,3а,4,9,10а-гексагидро-1H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоксилат калия (24j)

Выход 179 мг (44%), светло-желтый осадок. Тпл: 242–244 °С. ИК (KBr), ν : 3445, 3287 (NH), 3088 (=CH), 2928 (Alk), 1661, 1610 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.02 (с, 3H, NCH₃), 5.63 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, 9a-H), 6.06 (с, 1H, =CH), 6.90 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, 3a-H), 7.18 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.41 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 8.18 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 31.37 (NCH₃), 69.07, 74.68 (C-3a, C-9a), 113.63 (=CH), 129.12, 131.32, 132.55 (Ar-2-4), 137.16, 141.62 (Ar-1, C-7), 155.12, 161.73 (5a-C=N, 9-C=O, COOK), 180.94 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₅H₁₂ClN₅O₃S₂: 410.0143; найдено: 410.0151.

1,3-Диметил-8-(2-метокси-2-оксоэтил)-2,9-диоксо-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоксилат калия (24к)

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.58 (с, 6H, 2NCH₃), 3.54 (с, 3H, OCH₃), 4.08 (с, 2H, =C-CH₂), 5.02 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, 3a-H), 6.16 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, 10a-H), 7.78 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 27.87 (NCH₃), 28.88 (NCH₃), 32.60 (=C-CH₂), 51.72 (OCH₃), 68.03 (C-10a), 70.33 (C-3a), 117.90 (C-8), 139.70 (C-7), 150.94 (5a-C=N), 158.20, 164.08, 172.03 (2-C=O, 9-C=O, COOK, CO₂Me).

3-Метил-8-(2-метокси-2-оксоэтил)-2,9-диоксо-1-фенил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоксилат калия (24l)

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.69 (с, 3H, NCH₃), 3.42 (с, 3H, OCH₃), 3.48 (д, $J = 16.6$ Гц, 1H, =C-CH₂), 4.22 (д, $J = 16.5$ Гц, 1H, =C-CH₂), 5.29 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, 3a-H), 6.81 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, 10a-H), 7.10–7.23 (м, 3H, Ph-3-5), 7.27 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.92 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 27.69 (NCH₃), 32.37 (=C-CH₂), 51.65 (OCH₃),

67.26, 70.85 (C-3a, C-10a), 117.96 (C-8), 126.29 (Ph-4), 126.81, 128.74 (Ph-2,6, Ph-3,5), 137.03, 140.42 (C-7, Ph-1), 150.68 (5a-C=N), 156.34, 163.13, 171.67 (2-C=O, 9-C=O, COOK, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$).

3-Метил-8-(2-метокси-2-оксоэтил)-9-оксо-2-тиоксо-1-фенил-1,2,3,3a,4,10a-гексагидро-9H-имидазо[4,5-e][1,3]тиазино[2,3-c][1,2,4]триазин-7-карбоксилат (24m)

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.02 (с, 3H, NCH₃), 3.32 (д, $J = 16.5$ Гц, 1H, =C-CH₂), 3.42 (с, 3H, OCH₃), 4.26 (д, $J = 16.5$ Гц, 1H, =C-CH₂), 5.63 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, 3a-H), 6.83 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, 10a-H), 7.14 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.23–7.32 (м, 3H, Ph-3-5), 8.15 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 31.34 (NCH₃), 32.24 (=C- $\underline{\text{C}}$ H₂), 51.68 (OCH₃), 70.10, 74.59 (C-3a, C-10a), 118.06 (C-8), 127.99 (Ph-4), 129.01, 129.52 (Ph-2,6, Ph-3,5), 138.27, 141.35 (C-7, Ph-1), 150.50 (5a-C=N), 162.58, 163.03, 171.67 (9-C=O, COOK, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$), 181.20 (2-C=S).

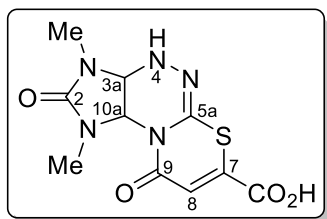
4.5.3 Синтез (имидазо[4,5-e]тиазино[2,3-c][1,2,4]триазин-6-илиден) карбоновых кислот 23a-k,m

Для **23a,b,j**: К раствору калиевой соли **24a,b,j** (1 ммоль) в 10 мл воды добавляли HCl (конц.) до pH=2–3 и выдерживали при комнатной температуре в течение 2 часов, образующиеся осадки **23a,b,j** фильтровали, промывали водой и сушили.

Для **23c-i**: К суспензии имидазо[4,5-e]тиазоло[2,3-c][1,2,4]триазинов **5c-e,g-i,t** (1 ммоль) в 7 мл MeOH добавляли 40%-ый водный раствор KOH (0.250 мл, 2.5 ммоль) и перемешивали реакционные массы при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем добавляли 0.360 мл HCl (конц.) и реакционные массы упаривали при пониженном давлении до 1/3 изначального объема. После выдерживания при комнатной температуре в течение 2 часов образующиеся осадки соединений **23c-i** фильтровали, промывали водой и сушили.

Для **23k,m**: К суспензии имидазо[4,5-e]тиазоло[2,3-c][1,2,4]триазинов **12d,l** (1 ммоль) в 10 мл MeOH добавляли 40%-ый водный раствор KOH (0.250 мл, 2.5 ммоль для **12d** или 0.350 мл, 3.5 ммоль для **12l**). Реакционные массы перемешивали в течение 1 часа (для **12d**) или 24 часов (для **12l**) после чего упаривали при пониженном давлении. К твердому остатку добавляли 3 мл воды и оранжевый раствор подкисляли водным 2N HCl до pH=4. Воду соупаривали при пониженном давлении с трехкратным избытком (9 мл) MeOH при 25 °C. Твердый остаток растворяли в 5 мл MeOH, отделяли неорганический осадок и метанольный раствор упаривали. Твердый остаток **23k,m** сушили.

1,3-Диметил-2,9-диоксо-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоновая кислота (23а)



Выход 285 мг (96%), оранжевый осадок. Тпл: 112–114 °С. ИК (KBr), ν : 3300 (NH), 3046 (=CH), 3000, 2973, 2938, 2906 (Alk), 2758, 2570 (COOH), 1733, 1714, 1628, 1568 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.58 (с, 3H, CH₃), 2.62 (с, 3H, CH₃), 5.06 (д, J = 8.3 Гц, 1H, 3a-H), 6.23 (д, J = 8.2 Гц, 1H, 10a-H), 6.68 (с, 1H, =CH), 8.11 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 27.52, 28.57 (2CH₃), 67.64, 69.82 (C-3a, C-10a), 119.64 (=CH), 135.73, 142.81 (C-7, 5a-C=N), 157.63, 160.98, 162.75 (2-C=O, 9-C=O, COOH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₀H₁₁N₅O₄S: 298.0605; найдено: 298.0609.

2,9-Диоксо-1,3-этил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоновая кислота (23b)

Выход 305 мг (94%), желтый осадок. Тпл: 203–204 °С. ИК (KBr), ν : 3346 (NH), 3077 (=CH), 2975, 2930, 2871 (Alk), 2703, 2549 (COOH), 1706, 1665, 1617, 1590 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.89–1.04 (м, 6H, 2CH₃), 2.82–2.91 (м, 1H, NCH₂), 2.93–3.08 (м, 1H, NCH₂), 3.12–3.22 (м, 1H, NCH₂), 3.25–3.37 (м, 1H, NCH₂), 5.22 (д, J = 8.5 Гц, 1H, 3a-H), 6.31 (д, J = 8.5 Гц, 1H, 10a-H), 6.68 (с, 1H, =CH), 8.10 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.18, 13.48 (2CH₃), 34.33, 35.64 (2NCH₂), 66.06, 67.81 (C-3a, C-10a), 119.65 (=CH), 135.79, 143.14 (C-7, 5a-C=N), 156.50, 161.07, 162.76 (2-C=O, 9-C=O, COOH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₂H₁₅N₅O₄S: 348.0737; найдено: 348.0737.

2,9-Диоксо-1,3-дипропил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоновая кислота (23с)

Выход 248 мг (70%), желтый осадок. Тпл: 198–199 °С. ИК (KBr), ν : 3291 (NH), 3079 (=CH), 2967, 2935, 2877 (Alk), 2585 (COOH), 1722, 1679, 1616 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.71–0.88 (м, 6H, 2CH₃), 1.30–1.59 (м, 4H, 2CH₂), 2.73–2.87 (м, 1H, NCH₂), 2.96–3.12 (м, 2H, NCH₂), 3.19–3.31 (м, 1H, NCH₂), 5.24 (д, J = 8.5 Гц, 1H, 3a-H), 6.31 (д, J = 8.5 Гц, 1H, 10a-H), 6.69 (с, 1H, =CH), 8.13 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.97 (2CH₃), 19.98, 20.79 (2CH₃), 41.30, 42.29 (2NCH₂), 66.09, 68.26 (C-3a, C-10a), 119.56 (=CH), 135.72, 143.16 (C-7, 5a-C=N), 157.04, 161.03, 162.70 (2-C=O, 9-C=O, COOH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₄H₁₉N₅O₄S: 354.1231; найдено: 354.1233.

3-Метил-2,9-диоксо-1-фенил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино [2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоновая кислота (23d)

Выход 208 мг (58%), желтый осадок. Тпл: 224–225 °С. ИК (KBr), ν : 3263 (NH), 3072 (=CH, Ph), 2997, 2917 (Alk), 2724, 2550 (COOH), 1728, 1702, 1679, 1618 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.71 (с, 3H, NCH₃), 5.34 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, 3a-H), 6.40 (с, 1H, =CH), 6.91 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, 10a-H), 7.14–7.26 (м, 3H, Ph-2,4,6), 7.29–7.36 (м, 2H, Ph-3,5), 8.27 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 27.27 (CH₃), 66.71, 70.27 (C-3a, C-10a), 119.34 (=CH), 126.16 (Ph-4), 126.40 (Ph-2,6), 128.13 (Ph-1), 128.44 (Ph-3,5), 136.17, 142.72 (C-7, 5a-C=N), 155.61, 159.78, 162.61 (2-C=O, 9-C=O, COOH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + \text{H}]^+$ рассчитано для C₁₅H₁₃N₅O₄S: 360.0761; найдено: 360.0755.

2,9-Диоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино [2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоновая кислота (23e)

Выход 295 мг (79%), желтый осадок. Тпл: 225–226 °С. ИК (KBr), ν : 3299 (NH), 3052 (=CH, Ph), 2979, 2934, 2874 (Alk), 2752, 2568 (COOH), 1698, 1656, 1620, 1593 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.05 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.10–3.21 (м, 1H, NCH₂), 3.28–3.38 (м, 1H, NCH₂), 5.49 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, 3a-H), 6.41 (с, 1H, =CH), 6.92 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, 10a-H), 7.16–7.28 (м, 3H, Ph-2,4,6), 7.33 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-3,5), 8.27 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.19 (CH₃), 34.36 (NCH₂), 66.87, 67.96 (C-3a, C-10a), 119.45 (=CH), 126.15 (Ph-4), 126.43 (Ph-2,6), 128.47 (Ph-3,5), 136.20, 136.27 142.72 (Ph-1, C-7, 5a-C=N), 155.10, 159.83, 162.70 (2-C=O, 9-C=O, COOH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + \text{H}]^+$ рассчитано для C₁₆H₁₅N₅O₄S: 374.0918; найдено: 374.0917.

1,3-Диметил-9-оксо-2-тиоксо-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино [2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоновая кислота (23f)

Выход 222 мг (72%), желтый осадок, Тпл: 168–169 °С. ИК (KBr), ν : 3326 (NH), 3066 (=CH), 2926 (Alk), 2572 (COOH), 1718, 1670, 1616 (C=O, C=N, C=C), 1300 (2-C=S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.91 (с, 3H, NCH₃), 2.93 (с, 3H, NCH₃), 5.42 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, 3a-H), 6.51 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, 10a-H), 6.67 (с, 1H, =CH), 8.32 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 31.39 (NCH₃), 32.86 (NCH₃), 69.56, 73.51 (C-3a, C-10a), 119.22 (=CH), 137.63 (C-7), 145.01 (5a-C=N), 161.21, 162.83 (9-C=O, COOH), 182.22 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + \text{H}]^+$ рассчитано для C₁₀H₁₁N₅O₃S₂: 314.0376; найдено: 314.0390.

3-Метил-9-оксо-2-тиоксо-1-фенил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоновая кислота (23g)

Выход 311 мг (83%), желтый осадок. Тпл: 203–204 °С. ИК (KBr), ν : 3296 (NH), 3067, 3008 (=CH, Ph), 2925, 2839 (Alk), 1663, 1640, 1616 (C=O, C=N, C=C), 1302 (C=S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.05 (с, 3H, NCH₃), 5.70 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, 3a-H), 6.38 (с, 1H, =CH), 6.97 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, 10a-H), 7.21 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.28–7.45 (м, 3H, Ph-3-5), 8.51 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 30.97 (CH₃), 69.39, 74.14 (C-3a, C-10a), 119.23 (=CH), 127.81 (Ph-4), 128.77, 129.00 (Ph-2,6, Ph-3,5), 137.11, 137.45 142.71 (Ph-1, C-7, 5a-C=N), 159.25, 162.64 (9-C=O, COOH), 180.74 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + \text{H}]^+$ рассчитано для C₁₅H₁₃N₅O₃S₂: 376.0533; найдено: 376.0518.

9-Оксо-2-тиоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоновая кислота (23h)

Выход 346 мг (89%), желтый осадок. Тпл: 202–203 °С. ИК (KBr), ν : 3304 (NH), 3062 (=CH, Ph), 2975, 2932, 2873 (Alk), 2580 (COOH), 1687, 1658, 1615, 1591 (C=O, C=N, C=C), 1265 (C=S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.12 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 3.42–3.54 (м, 1H, NCH₂), 3.70–3.81 (м, 1H, NCH₂), 5.79 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, 3a-H), 6.37 (с, 1H, =CH), 6.93 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, 10a-H), 7.17–7.23 (м, 2H, Ph-2,6), 7.24–7.40 (м, 3H, Ph-3-5), 8.48 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.34 (CH₃), 37.85 (CH₂), 69.40, 72.14 (C-3a, C-10a), 118.97 (=CH), 127.72 (Ph-4), 128.29 (Ph-1), 128.68, 129.03 (Ph-2,6, Ph-3,5), 137.39, 143.19 (C-7, 5a-C=N), 159.28, 162.54 (9-C=O, COOH), 180.03 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + \text{H}]^+$ рассчитано для C₁₆H₁₅N₅O₃S₂: 390.0689; найдено: 390.0687.

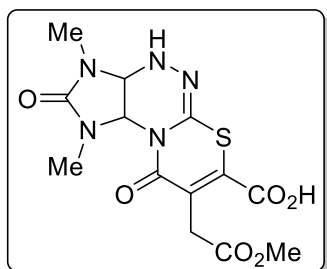
3-(2-Гидроксиэтил)-9-оксо-2-тиоксо-1-фенил-2,3,3а,4,9,10а-гексагидро-1H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоновая кислота (23i)

Выход 190 мг (47%), желтый осадок. Тпл: 181–183 °С. ИК (KBr), ν : 3540, 3289 (NH, OH), 3074, 3062 (=CH, Ph), 2933, 2879 (Alk), 1704, 1682, 1642, 1612 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.57–3.82 (м, 4H, 2CH₂), 5.84 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, 3a-H), 6.36 (с, 1H, =CH), 6.98 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, 10a-H), 7.20 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.26–7.38 (м, 3H, Ph-3-5), 8.43 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 46.06 (NCH₂), 58.62, 69.60, 74.21 (OCH₂, C-3a, C-10a), 119.61 (=CH), 128.32 (Ph-4), 129.21, 129.49 (Ph-2,3,5,6), 137.40, 137.74, 143.24 (5a-C=N, C-7, Ph-1), 159.75, 162.93 (9-C=O, COOH), 180.91 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + \text{H}]^+$ рассчитано для C₁₆H₁₅N₅O₄S₂: 406.0639; найдено: 406.0646.

3-Метил-9-оксо-2-тиоксо-1-(4-хлорофенил)-2,3,3а,4,9,10а-гексагидро-1*H*-имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7-карбоновая кислота (23j)

Выход 307 мг (75%), желтый осадок. Тпл: 212–214 °С. ИК (KBr), ν : 3507, 3351 (NH), 3073 (=CH, Ph), 2927 (Alk), 1719, 1682, 1615 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.03 (с, 3H, NCH₃), 5.68 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.43 (с, 1H, =CH), 6.94 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, 10а-Н), 7.23 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.44 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 8.49 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 31.44 (CH₃), 69.76, 74.39 (C-3а, C-10а), 119.77 (=CH), 129.31, 131.30, 132.72 (Ar-2-6), 137.01, 137.51, 143.13 (Ph-1, C-7, 5а-C=N), 159.92, 162.93 (9-C=O, COOH), 181.11 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₅H₁₂Cl₅O₃S₂: 410.0143 найдено: 410.0151.

1,3-Диметил-8-(2-метокси-2-оксоэтил)-2,9-диоксо-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9*H*-имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7-карбоновая кислота (23к)



Выход 332 мг (90%), желтый осадок. Тпл: 170–171 °С. ИК (KBr), ν : 3328 (NH), 2954 (Alk), 2540 (COOH), 1707, 1665, 1616 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.59 (с, 3H, NCH₃), 2.61 (с, 3H, NCH₃), 3.59 (с, 3H, OCH₃), 3.83 (д, $J = 16.9$ Гц, 1H, CH₂), 3.95 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, CH₂), 5.07 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.21 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, 10а-Н), 8.10 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 27.97 (NCH₃), 29.03 (NCH₃), 33.68 (CH₂), 52.22 (OCH₃), 69.13 (C-10а), 70.19 (C-3а), 124.56 (C-8), 135.97 (5а-C=N), 140.58 (C-7), 158.11 (2-C=O), 162.61 (9-C=O), 163.80 (COOH), 170.84 (CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{Na}$]⁺ рассчитано для C₁₃H₁₄N₅NaO₆S: 392.0635; найдено: 392.0649.

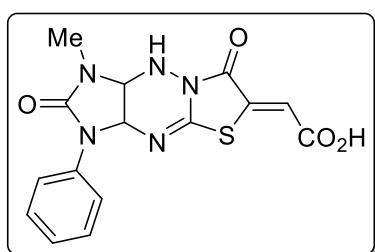
3-Метил-8-(2-метокси-2-оксоэтил)-9-оксо-2-тиоксо-1-фенил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9*H*-имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7-карбоновая кислота (23m)

Выход 237 мг (53%), желтый осадок. Тпл: 154–155 °С. ИК (KBr), ν : 3326 (NH), 3062, 3037 (Ph), 2951, 2931 (Alk), 2556 (COOH) 1726, 1673, 1613 (C=O, C=N, C=C), 1303 (2-C=S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.03 (с, 3H, NCH₃), 3.41–3.58 (м, 4H, OCH₃, =C-CH₂), 3.67 (д, $J = 17.0$ Гц, 1H, =C-CH₂), 5.69 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.90 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, 10а-Н), 7.18 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.25–7.37 (м, 3H, Ph-3-5), 8.47 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 31.43 (NCH₃), 33.40 (=C-CH₂), 52.18 (OCH₃), 70.88, 74.39 (C-3а, C-10а), 124.60 (C-8), 128.10 (Ph-4), 129.17, 129.40 (Ph-2,6, Ph-3,5), 137.21, 138.07 (C-7, Ph-1), 161.01, 163.79, 170.24 (5а-C=N, 9-C=O, COOH, CO₂Me), 181.34 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₇N₅O₅S₂: 448.0744; найдено: 448.0743.

4.5.4 Синтез (имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6-илиден)уксусных кислот **26d,e,g** из изомерных эфиров **5d,e,g**

К суспензии имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина **5d,e,g** (1 ммоль) в 7 мл MeOH добавляли 40%-ый водный раствор KOH (0.250 мл, 2.5 ммоль) и реакционные массы перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, после чего растворитель упаривали при пониженном давлении. Сухой остаток растворяли в 10 мл воды и добавляли к раствору 0.200 мл HCl (конц.). Образующиеся осадки продуктов **26d,e,g** фильтровали, промывали водой и сушили.

(*Z*)-2-(1-Метил-2,7-диоксо-3-фенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)уксусная кислота (**26d**)



Выход 272 мг (76%), желтый осадок. Тпл: 189–190 °С. ИК (KBr), ν : 3245 (NH), 3078 (=CH, Ph), 2982, 2919, 2838 (Alk), 2697, 2578 (COOH), 1729, 1685, 1639 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.71 (с, 3H, NCH₃), 5.01 (д. д., $J = 6.0, 2.7$ Гц, 1H, 9а-Н), 5.65 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.83 (с, 1H, =CH), 7.03–7.14 (м, 2H, 9-NH, Ph-4), 7.36 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.73 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 27.57 (CH₃), 64.25, 65.09 (C-3а, C-9а), 117.83 (=CH), 119.28 (Ph-2,6), 122.89 (Ph-4), 128.64 (Ph-3,5), 138.38, 138.51 (C-6, Ph-1), 150.04 (4а-C=N), 155.68, 159.39, 166.53 (2-C=O, 7-C=O, COOH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₅H₁₃N₅O₄S: 382.0580; найдено: 382.0569.

(*Z*)-2-(2,7-Диоксо-3-фенил-1-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6(7*H*)-илиден)уксусная кислота (**26e**)

Выход 166 мг (42%), светло-желтый осадок. Тпл: 221–222 °С. ИК (KBr), ν : 3190 (NH), 3067 (=CH, Ph), 2972, 2932, 2874 (Alk), 2682, 2573 (COOH), 1708, 1684, 1648, 1621 (C=O, C=N, C=C) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.04 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.23 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, NCH₂), 5.15 (д. д., $J = 6.0, 2.5$ Гц, 1H, 9а-Н), 5.63 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.83 (с, 1H, =CH), 7.01–7.12 (м, 2H, 9-NH, Ph-4), 7.36 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.73 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.62 (CH₃), 35.15 (NCH₂), 63.38, 64.13 (C-3а, C-9а), 117.95 (=CH), 119.25 (Ph-2,6), 122.81 (Ph-4), 128.57 (Ph-3,5), 138.17, 138.50 (C-6, Ph-1), 150.06 (4а-C=N), 155.03, 159.35, 166.47 (2-C=O, 7-C=O, COOH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₆H₁₅N₅O₄S: 396.0737; найдено: 396.0729.

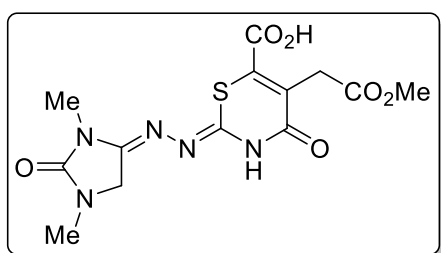
(Z)-2-(1-Метил-7-оксо-2-тиоксо-3-фенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6(7H)-илиден)уксусная кислота (26g)

Выход 102 мг (27%), красный осадок. Тпл: 200–201 °С. ИК (KBr), ν : 3186 (NH), 3057 (=CH, Ph), 2959, 2928, 2857 (Alk), 2680, 2576 (COOH), 1728, 1706, 1649 (C=O, C=N, C=C), 1306 (C=S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.03 (с, 3H, NCH₃), 5.35 (д. д., $J = 6.3$, 2.2 Гц, 1H, 9а-Н), 5.55 (д, $J = 6.3$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.84 (с, 1H, =CH), 7.22 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, 9-НН), 7.30 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.43 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.58 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 30.79 (CH₃), 68.14, 68.37 (C-3а, C-9а), 117.97 (=CH), 126.56 (Ph-4), 127.34, 128.38 (Ph-2,6, Ph-3,5), 138.25, 138.77 (C-6, Ph-1), 150.82 (4а-C=N), 159.37, 166.65 (7-C=O, COOH), 180.97 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + \text{H}]^+$ рассчитано для C₁₅H₁₃N₅O₃S₂: 376.0533; найдено: 376.0524.

4.5.5 Синтез продуктов разложения (имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6-илиден) уксусных кислот 27к,л

К суспензии **12d,h** (1 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 40%-ый водный раствор KOH (0.250 мл, 2.5 ммоль для **27к**) или (0.350 мл, 3.5 ммоль для **27л**) и реакционные массы перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа (для **27к**) или 24 часов (для **27л**). После этого добавляли 0.200 мл HCl (конц.). Растворитель упаривали при пониженном давлении при 40 °С. К сухому остатку добавляли 10 мл воды, полученную смесь перемешивали и образующиеся осадки фильтровали, промывали 10 мл воды и сушили.

(Z)-2-(((E)-1,3-Диметил-2-оксоимидазолидин-4-илиден)гидразинилиден)-5-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-оксо-3,4-дигидро-2H-1,3-тиазин-6-карбоновая кислота (27к)



Выход 185 мг (50%), желтый осадок. Тпл: 199–200 °С. ИК (KBr), ν : 3139 (NH), 2988, 2950 (Alk), 2850 (C-S), 2568 (COOH), 1731, 1643 (C=N, C=O, NH-C=O), 1586 (C=C-S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.83 (с, 3H, NCH₃), 2.95 (с, 3H, NCH₃), 3.60 (с, 3H, OCH₃), 3.82 (с, 2H, =C-CH₂), 4.21 (с, 2H, NCH₂), 11.73 (уш. с., 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 26.74, 30.06 (2NCH₃), 33.35 (CH₂), 48.48 (NCH₂), 52.23 (OCH₃), 126.93 (=C), 138.53 (=C-S), 148.78, 157.24, 157.76, 162.79, 164.46, 170.69 (NH-C=N, C-C=N, CONMe, CONH, COOH, CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + \text{Na}]^+$ рассчитано для C₁₃H₁₅N₅O₆S: 392.0635; найдено: 392.0628.

(Z)-2-[[*(E)*-3-метил-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-илиден]гидразинилиден]-5-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-оксо-3,4-дигидро-2*H*-1,3-тиазин-6-карбоновая кислота (27l)

Выход 190 мг (44%), желтый осадок. Тпл: 188–189 °С. ИК (KBr), ν : 3124 (NH), 3037 (Ph), 2950 (Alk), 2856 (C-S), 2575 (COOH), 1738, 1704, 1662 (C=N, C=O, NH-C=O), 1584 (C=C-S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.06 (с, 3H, NCH₃), 3.60 (с, 3H, OCH₃), 3.83 (с, 2H, =C-CH₂), 4.73 (с, 2H, NCH₂), 7.10 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.39 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.58 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 11.93 (уш. с., 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 26.77 (NCH₃), 33.37 (=C-CH₂), 47.03 (NCH₂), 52.25 (OCH₃), 118.18 (Ph-3,5), 123.67, 127.07 (=C, Ph-4), 129.47 (Ph-2,6), 138.43, 138.95 (=C-S, Ph-1), 149.59, 154.73, 155.95, 162.77, 164.39, 170.68 (NH-C=N, C-C=N, CONMe, NH-C=O, COOH, CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₇N₅O₆S: 432.0972; найдено: 432.0966.

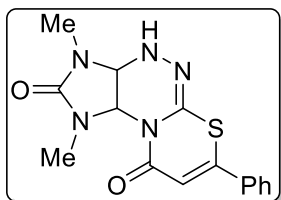
4.6 Синтез имидазотиазинотриазинов по реакциям имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов (4a-e,g,l,m) с этилфенилпропиолатом.

4.6.1 Синтез имидазо[4,5-*e*]тиазино[2,3-*c*]триазинов 28a-h

Метод А: К кипящей суспензии **4a-e,g,l,m** (1 ммоль) и этилфенилпропиолата (183 мг, 1.05 ммоль) в 5 мл MeOH добавляли 30%-ый метанольный раствор MeONa (0.093 мл, 0.5 ммоль) и кипятили реакционные массы при перемешивании в течение 4 часов (для **28a,b,d,e**), 12 часов (для **28c**) или 24 часов (для **28f,h**). После охлаждения осадки продуктов **28a-h** фильтровали, промывали MeOH, водой и сушили.

Метод Б: К кипящей суспензии **4a,b,d,e,g,l,m** (1 ммоль) и K₂CO₃ (13.8 мг, 0.1 ммоль) в 5 мл MeOH добавляли этилфенилпропиолат (183 мг, 1.05 ммоль) и кипятили реакционные массы при перемешивании в течение 4 часов. После охлаждения осадки продуктов **28a,b,d,e-g** фильтровали, промывали MeOH, водой и сушили.

1,3-Диметил-7-фенил-1,3a,4,10a-тетрагидро-9*H*-имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазин-2,9(3*H*)-дион (28a)



Метод А: Выход 181 мг (55%), Метод Б: Выход 217 мг (66%), светло-желтый порошок. Тпл: 235–236 °С. ИК (KBr), ν : 3290 (NH), 3114 (Ar), 2987, 2873 (Alk), 1684, 1660, 1618 (C=O, C=N), 1585, 1570 (C=C-S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.58 (с, 3H, NCH₃), 2.65 (с, 3H, NCH₃), 5.07 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, 3a-H), 6.26 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, 10a-H), 6.55 (с, 1H, =CH), 7.43–7.62 (м, 3H, Ph-3-5), 7.70 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 8.11 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 27.05, 28.18 (2NCH₃), 66.95, 69.23 (C-3a, C-10a), 111.30 (=CH), 126.27, 128.85 (Ph-2,6, Ph-3,5), 131.25 (Ph-4), 133.07,

135.47 (Ph-1, C-7), 149.73 (5a-C=N), 157.24, 160.88 (2-C=O, 9-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{15}H_{15}N_5O_2S$: 330.1019; найдено: 330.1024.

7-Фенил-1,3-диэтил-1,3а,4,10а-тетрагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-2,9(3H)-дион (28b)

Метод А: Выход 154 мг (43%), Метод Б: Выход 214 мг (60%), желтый порошок. Тпл: 197–198 °С. ИК (KBr), ν : 3262 (NH), 3112, 3066 (Ar), 2972, 2932, 2873 (Alk), 1683, 1659, 1620 (C=O, C=N) 1565 (C=C-S) cm^{-1} . Спектр 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.92–1.07 (м, 6H, 2CH₃), 2.85–3.00 (м, 1H, NCH₂), 3.01–3.11 (м, 1H, NCH₂), 3.13–3.29 (м, 1H, NCH₂), 3.35–3.44 (м, 1H, NCH₂), 5.25 (д, д., $J = 8.4$ Гц, $J = 1.2$ Гц, 1H, 3a-H), 6.36 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, 10a-H), 6.58 (с, 1H, =CH), 7.45–7.63 (м, 3H, Ph-3-5), 7.68–7.81 (м, 2H, Ph-2,6), 8.11 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.23, 13.56 (2CH₃), 34.36, 35.69 (2NCH₂), 65.85, 67.75 (C-3a, C-10a), 111.88 (=CH), 126.81, 129.43 (Ph-2,6, Ph-3,5), 131.84, 133.58, 136.11 (Ph-1, Ph-4, C-7), 150.49 (5a-C=N), 156.59, 161.48 (2-C=O, 9-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{19}N_5O_2S$: 358.1327; найдено: 358.1332.

1,3-Дипропил-7-фенил-1,3а,4,10а-тетрагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-2,9(3H)-дион (28с)

Метод А: Выход 120 мг (31%), белый порошок. Тпл: 163–164 °С. ИК (KBr), ν : 3285 (NH), 3121, 3063, 3035 (Ar), 2963, 2933, 2873 (Alk), 1697, 1663, 1628 (C=O, C=N) 1586, 1571 (C=C-S) cm^{-1} . Спектр 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.70–0.90 (м, 6H, 2CH₃), 1.30–1.60 (м, 4H, 2CH₂), 2.80–2.90 (м, 1H, NCH₂), 2.92–3.18 (м, 2H, NCH₂), 3.21–3.34 (м, 1H, NCH₂), 5.27 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, 3a-H), 6.36 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, 10a-H), 6.59 (с, 1H, =CH), 7.50–7.62 (м, 3H, Ph-3-5), 7.73 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 8.13 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.99 (2CH₃), 20.02, 20.86 (2CH₂), 41.34, 42.32 (2NCH₂), 65.87, 68.18 (C-3a, C-10a), 111.82 (=CH), 126.72, 129.34 (Ph-2,6, Ph-3,5), 131.74, 133.51, 135.99 (Ph-1, Ph-4, C-7), 150.37 (5a-C=N), 157.12, 161.43 (2-C=O, 9-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{23}N_5O_2S$: 386.1645; найдено: 386.1642.

1,3-Диметил-2-тиоксо-7-фенил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-9-он (28d)

Метод А: Выход 193 мг (56%), Метод Б: Выход 152 мг (44%), желтый порошок. Тпл: 252–253 °С. ИК (KBr), ν : 3282 (NH), 3117, 3056 (Ar), 2976, 2915, 2850 (Alk), 1644, 1617 (C=N, C=O) 1564 (C=C-S) cm^{-1} . Спектр 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.93 (с, 3H, NCH₃), 2.99 (с, 3H, NCH₃), 5.46 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, 3a-H), 6.56 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, 10a-H), 6.59 (с, 1H, =CH), 7.47–7.61 (м, 3H, Ph-3-5), 7.71 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 8.37 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 30.94, 32.52 (2NCH₃), 69.01, 72.93 (C-3a, C-10a), 111.69 (=CH), 126.80,

129.35 (Ph-2,6, Ph-3,5), 131.84, 133.45, 136.85 (Ph-1, Ph-4, C-7), 150.52 (5a-C=N), 160.87 (9-C=O), 181.79 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{15}H_{15}N_5OS_2$: 346.0791; найдено: 346.0789.

2-Тиоксо-7-фенил-1,3-диэтил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазин-9-он (28e)

Метод А: Выход 261 мг (70%), Метод Б: Выход 280 мг (75%), желтый порошок. Тпл: 228–229 °С. ИК (KBr), ν : 3281 (NH), 3098, 3056, 3034 (Ar), 2969, 2929, 2870 (Alk), 1663, 1613 (C=O, C=N), 1583, 1569 (C=C-S) cm^{-1} . Спектр 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.94–1.12 (м, 6H, 2CH₃), 3.20–3.31 (м, 1H, NCH₂), 3.38–3.45 (м, 1H, NCH₂), 3.58–3.70 (м, 1H, NCH₂), 3.71–3.90 (м, 1H, NCH₂), 5.56 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, 3a-H), 6.55–6.68 (м, 2H, 10a-H, =CH), 7.43–7.63 (м, 3H, Ph-3-5), 7.67–7.80 (м, 2H, Ph-2,6), 8.39 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.36, 12.75 (2CH₃), 37.59, 39.22 (2NCH₂), 67.30, 71.38 (C-3a, C-10a), 111.69 (=CH), 126.80, 129.38 (Ph-2,6, Ph-3,5), 131.89, 133.42, 136.89 (Ph-1, Ph-4, C-7), 150.81 (5a-C=N), 160.96 (9-C=O), 180.04 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{19}N_5OS_2$: 374.1104; найдено: 374.1111.

3-Метил-1,7-дифенил-1,3а,4,10а-тетрагидро-9H-имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазин-2,9(3H)-дион (28f)

Метод А: Выход 121 мг (31%), Метод Б: Выход 176 мг (45%), желтый порошок. Тпл: 203–204 °С. ИК (KBr), ν : 3302 (NH), 3073, 3057 (Ar), 2999, 2932, 2828 (Alk), 1960, 1894, 1806 (Ph), 1702, 1665, 1615 (C=O, C=N), 1566 (C=C-S) cm^{-1} . Спектр 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.73 (с, 3H, NCH₃), 5.36 (д. д., $J = 8.7$ Гц, $J = 0.9$ Гц, 1H, 3a-H), 6.32 (с, 1H, =CH), 6.96 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, 10a-H), 7.15–7.22 (м, 1H, Ph-4), 7.23–7.36 (м, 4H, Ph-2,6, Ph-3,5), 7.46–7.60 (м, 3H, Ph-3-5), 7.60–7.70 (м, 2H, Ph-2,6), 8.26 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 27.30 (NCH₃), 66.50, 70.17 (C-3a, C-10a), 111.62 (=CH), 126.02 (Ph-4), 126.36, 126.60 (2Ph-2,6), 128.34, 129.30 (2Ph-3,5), 131.69 (Ph-4), 133.39, 136.37, 136.48 (C-7, 2Ph-1), 149.91 (5a-C=N), 155.75, 160.20 (2-C=O, 9-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{20}H_{17}N_5O_2S$: 392.1176; найдено: 392.1170.

1,7-Дифенил-3-этил-1,3а,4,10а-тетрагидро-9H-имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазин-2,9(3H)-дион (28g)

Метод А: Выход 89 мг (22%), Метод Б: Выход 134 мг (33%), желтый порошок. Тпл: 223–224 °С. ИК (KBr), ν : 3289 (NH), 3058 (Ar), 2984, 2940, 2878 (Alk), 1679, 1663, 1621 (C=O, C=N), 1567 (C=C-S) cm^{-1} . Спектр 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.06 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.10–3.22 (м, 1H, NCH₂), 3.24–3.32 (м, 1H, NCH₂), 5.50 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, 3a-H), 6.32 (с, 1H, =CH), 6.95 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, 10a-H), 7.12–7.21 (м, 1H, Ph-4), 7.22–7.37 (м, 4H, Ph-2,6,

Ph-3,5), 7.41–7.59 (м, 3H, Ph-3-5), 7.60–7.71 (м, 2H, Ph-2,6), 8.24 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.18 (CH_3), 34.35 (NCH_2), 66.59, 67.83 (C-3a, C-10a), 111.64 ($=\text{CH}$), 125.92 (Ph-4), 126.30, 126.58 (2Ph-2,6), 128.30, 129.29 (2Ph-3,5), 131.68 (Ph-4), 133.38, 136.36, 136.53 (C-7, 2Ph-1), 149.88 (5a-C=N), 155.18, 160.19 (2-C=O, 9-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 406.1332; найдено: 406.1322.

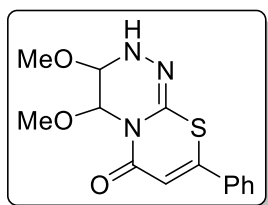
3-Метил-2-тиоксо-1,7-дифенил-1,2,3,3а,4,10а-гексагидро-9H-имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-9-он (28h)

Метод А: Выход 45 мг (11%), Метод Б: выход 41 мг (10%), желтый порошок. Тпл: 264–265 °С. ИК (KBr), ν : 3294 (NH), 3058 (Ar), 2929 (Alk), 1663, 1621 (C=O, C=N), 1587, 1567 (C=C-S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.12 (с, 3H, NCH_3), 6.04 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, 3a-H), 6.65 (с, 1H, $=\text{CH}$), 6.71 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, 10a-H), 7.27 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.38 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph-4), 7.48 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.53–7.68 (м, 3H, Ph-3-5), 7.77 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.98 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 32.90 (NCH_3), 69.61, 73.53 (C-3a, C-10a), 111.76 ($=\text{CH}$), 126.73 (Ph-2,6), 127.41 (Ph-4), 128.14, 128.95, 129.34 (2Ph-3,5 Ph-2,6), 131.82 (Ph-4), 133.44, 137.25 (2Ph-1, C-7), 150.61 (5a-C=N), 160.91 (9-C=O), 181.57 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 408.0947; найдено: 408.0939.

4.6.2. Разложение 28h под действием основания

К кипящей суспензии **4g** (279.4 мг, 1 ммоль) и K_2CO_3 (13.8 мг, 0.1 ммоль) в 5 мл MeOH добавляли этилфенилпропионат (183 мг, 1.05 ммоль) и кипятили реакционную массу при перемешивании в течение 4 часов. После охлаждения осадок продукта **29** фильтровали, промывали MeOH, затем промывали водой и сушили.

3,4-диметокси-8-фенил-3,4-дигидро-2H,6H-[1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-6-он (29)

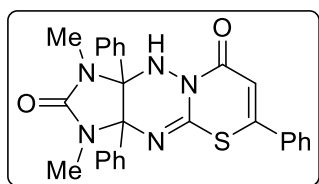


Выход 107 мг (35%), оранжевый порошок. Тпл: 149–150 °С. ИК (KBr), ν : 3302 (NH), 3059 (Ar), 2931, 2902, 2826 (Alk), 1630 (C=O, C=N), 1559, 1515 (C=C-S), 1383 (OCH_3) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.22 (с, 3H, OCH_3), 3.33 (с, 3H, OCH_3), 4.62 (т, $J = 2.4$ Гц, 1H, 4-CH), 5.77 (д. д., $J = 2.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, 3-CH), 6.53 (с, 1H, 7-C=H), 7.51–7.60 (м, 3H, Ph-3-5), 7.71 (д. д., $J = 8.5$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 8.42 (т, $J = 1.8$ Гц, 1H, 2-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 53.03, 55.26 (2 OCH_3), 75.18 (4-CH), 80.17 (3-CH), 111.58 (7-C=H), 126.40 (Ph-2,6), 129.29 (Ph-3,5), 131.57 (Ph-4), 133.88 (Ph-1), 149.87 (9a-C=N, 8-C), 161.87 (6-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 306.0907; найдено: 306.0914.

4.6.3 Синтез имидазо[4,5-*e*]тиазино[3,2-*b*]триазина 30a

К кипящей суспензии **4f** (353 мг, 1 ммоль) и этилфенилпропиолата (183 мг, 1.05 ммоль) в 5 мл MeOH добавляли 30%-ый метанольный раствор MeONa (0.093 мл, 0.5 ммоль) и кипятили реакционную массу при перемешивании в течение 12 часов. После охлаждения осадок продукта **30a** фильтровали, промывали MeOH, затем промывали водой и сушили.

1,3-Диметил-3а,6,10а-трифенил-3,3а,10,10а-тетрагидро-8H-имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,8(1H)-дион (30a)

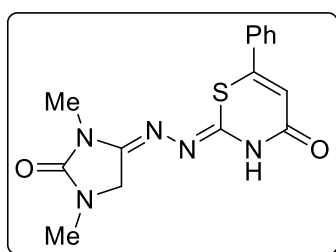


Выход 303 мг (63%), светло-желтый порошок. Тпл: 224–225 °С. ИК (KBr), ν : 3260 (NH), 3062, 3032 (Ar), 2943 (Alk), 1716, 1662, 1617 (C=N, C=O), 1581, 1566 (C=C-S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2.60 (с, 3H, NCH_3), 2.62 (с, 3H, NCH_3), 6.71–6.92 (м, 5H, =CH, 2Ph-2,6), 7.00–7.22 (м, 6H, 2Ph-3-5), 7.50–7.63 (м, 3H, 6-Ph-3-5), 7.68 (с, 1H, NH), 7.78 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, 6-Ph-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): δ 25.30, 26.24 (2 NCH_3), 81.42 (C-3a), 82.83 (C-10a), 111.58 (=CH), 126.50, 127.29, 127.75, 127.84, 128.07, 128.46, 129.51, 131.82, 133.41, 134.02, 135.36 (2Ph, 6-Ph), 144.28 (4a-C=N), 148.67 (6-C), 157.97 (8-C=O), 158.97 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 482.1645; найдено: 482.1635.

4.6.4. Разложение имидазотиазинотриазинов 28a-с под действием AcOH

К кипящему раствору имидазотиазина **4a-с** (1 ммоль) в 2.5 мл AcOH добавляли этилфенилпропионат (183 мг, 1.05 ммоль) и кипятили реакционные массы при перемешивании в течение 12 часов. После охлаждения осадки продуктов **31a-с** фильтровали, промывали AcOH, затем промывали водой и сушили.

(Z)-2-[[*(E)*-1,3-Диметил-2-оксоимидазолидин-4-илиден]гидразинилиден]-6-фенил-2,3-дигидро-4H-1,3-тиазин-4-он (31a)



Выход 145 мг (44%), оранжевый порошок. Тпл: 226–227 °С. ИК (KBr), ν : 3125 (NH), 3028 (Ph), 2976, 2837 (Alk), 1974, 1946, 1857 (Ph), 1734, 1646 (C=O, C=N), 1580, 1568 (C=C-S) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.85 (с, 3H, NCH_3), 2.97 (с, 3H, NCH_3), 4.24 (с, 2H, NCH_2), 6.51 (с, 1H, =CH), 7.47–7.63 (м, 3H, Ph-3-5), 7.63–7.77 (м, Гц, 2H, Ph-2,6), 11.57 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): δ 26.29, 29.60 (2 NCH_3), 48.05 (NCH_2), 114.27 (=CH), 126.27 (Ph-2,6), 129.30 (Ph-3,5), 131.17 (Ph-4), 135.09 (Ph-1), 149.38, 149.66 (HN-C=N, Ph-C=), 157.02 (2-C=O, N-C=N), 162.38

(NH-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{15}H_{15}N_5O_2S$: 330.1019; найдено: 330.1018.

(Z)-2-(((E)-2-Оксо-1,3-диэтилимидазолидин-4-илиден)гидразинилиден]-6-фенил-2,3-дигидро-4H-1,3-тиазин-4-он (31b)

Выход 118 мг (33%), оранжевый порошок. Тпл: 192–193 °С. ИК (KBr), ν : 3130 (NH), 3061, 3034 (Ar), 2967, 2933, 2871 (Alk), 1978, 1888 (Ph), 1732, 1639 (C=O, C=N), 1583 (C=C-S) cm^{-1} . Спектр 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.08 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.17 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 3.21–3.31 (м, 2H, NCH₂), 3.53 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, NCH₂), 4.24 (с, 2H, NCH₂), 6.50 (с, 1H, =CH), 7.45–7.61 (м, 3H, Ph-3-5), 7.62–7.71 (м, 2H, Ph-2,6), 10.88 (уш. с., 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.37, 12.76 (2CH₃), 34.74 (NCH₂), 37.15 (NCH₂), 45.38 (NCH₂), 114.43 (=CH), 126.29 (Ph-2,6), 129.36 (Ph-3,5), 131.20 (Ph-4), 135.18 (Ph-1), 149.34, 149.65 (HN-C=N, Ph-C=), 155.92, 156.29 (2-C=O, N-C=N), 162.33 (NH-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{19}N_5O_2S$: 358.1332; найдено: 358.1319.

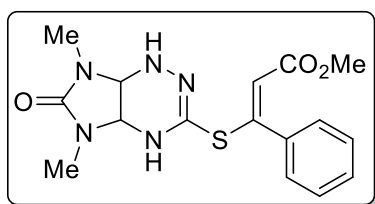
(Z)-2-(((E)-2-Оксо-1,3-дипропилимидазолидин-4-илиден)гидразинилиден]-6-фенил-2,3-дигидро-4H-1,3-тиазин-4-он (31c)

Выход 143 мг (37%), оранжевый порошок. Тпл: 180–181 °С. ИК (KBr), ν : 3136 (NH), 3037 (Ph), 2959, 2936, 2872 (Alk), 1734, 1639 (C=O, C=N), 1584 (C=C-S) cm^{-1} . Спектр 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.80–0.90 (м, 6H, 2CH₃), 1.41–1.58 (м, 2H, CH₂), 1.59–1.72 (м, 2H, CH₂), 3.24 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, NCH₂), 3.47 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H, NCH₂), 4.25 (с, 2H, N-CH₂), 6.50 (с, 1H =CH), 7.50–7.58 (м, 3H, Ph-3-5), 7.62–7.72 (м, 2H, Ph-2,6), 11.56 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.99, 11.14 (2CH₃), 19.86, 20.35 (2CH₂), 41.30 (NCH₂), 43.95, 45.71 (2NCH₂), 114.33 (=CH), 126.13 (Ph-2,6), 129.25 (Ph-3,5), 131.07 (Ph-4), 135.09 (Ph-1), 149.20, 149.63 (HN-C=N, Ph-C=), 156.41 (2-C=O, N-C=N), 162.22 (NH-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{23}N_5O_2S$: 386.1645; найдено: 386.1637.

4.6.5. Синтез аддукта Михаэля 32a

К кипящей суспензии **4a** (201 мг, 1 ммоль) и K_2CO_3 (13.8 мг, 0.1 ммоль) в 5 мл MeOH добавляли этилфенилпропионат (183 мг, 1.05 ммоль) и кипятили реакционную массу при перемешивании в течение 1 часа. После охлаждения осадок продукта **32a** фильтровали, промывали MeOH, затем промывали водой и сушили.

Метил (E)-3-[(5,7-диметил-6-оксо-4,4а,5,6,7,7а-гексагидро-1H-имидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-3-ил)тио]-3-фенилакрилат (32а)



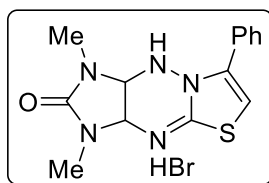
Выход 26 мг (7%), оранжевый порошок. Тпл: 122–123 °С. ИК (KBr), ν : 3324, 3284 (NH), 3082, 3053 (Ar), 2966, 2952, 2927 (Alk), 1715, 1701, 1661 (C=O, C=N, CO₂Me) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.61 (с, 3H, NCH₃), 2.64 (с, 3H, NCH₃), 3.46 (с, 3H, OCH₃), 4.64 (д. д., $J = 7.5$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, 3а-Н), 4.90 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, 7а-Н), 5.91 (с, 1H, =CH), 7.31–7.41 (м, 6H, Ph, 7-НН), 7.74 (с, 1H, 4-НН). Спектр ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 27.33, 27.83 (2NCH₃), 51.34 (OCH₃), 65.87 (C-7а), 66.82 (C-3а), 112.84 (=CH), 128.43, 128.92, 129.75, 136.16, 140.06 (Ph, =C-Ph), 155.56, 158.57, 164.42 (6-C=N, 2-C=O, CO₂Me). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₆H₁₉N₅O₃S: 362.1281; найдено: 362.1270.

4.7 Синтез имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*]триазинов по реакциям имидазотриазинтионов 4а-*h*,*l*,*m* с фенацилбромидами 33а-с

4.7.1 Синтез гидробромидов имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*]триазинов 34а-г

Смесь имидазотриазинтиона **4а-*h*,*l*,*m*** (1 ммоль) и фенацилбромида **33а-с** (1 ммоль) в 5 мл MeOH кипятили в течение 12–48 ч. После охлаждения до комнатной температуры выпавший осадок фильтровали, промывали MeOH и сушили.

Гидробромид 1,3-диметил-7-фенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1H)-она (34а)



Время реакции 12 ч. Выход 309 мг (81%), коричневый осадок. Тпл: 191–192 °С. ИК (KBr), ν : 3118 (NH), 3062, 3016 (Ar), 2925, 2804 (Alk), 1961, 1883 (Ar, C=N⁺), 1729 (C=O), 1599 (C=C-S) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.83 (с, 3H, NCH₃), 5.20–5.40 (м, 2H, 3а-Н, 9а-Н), 7.26 (с, 1H, =CH), 7.50–7.58 (м, 3H, Ph-2,4,6), 7.59–7.65 (м, 2H, Ph-3,5), 7.68 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, NH), 11.12 (уш. с, 1H, NH⁺). Спектр ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 27.50 (NCH₃), 28.10 (NCH₃), 63.86 (C-3а), 68.41 (C-9а), 104.41 (=CH), 127.06 (Ph-1), 128.50, 129.13 (Ph-2,6, Ph-3,5), 130.03 (Ph-4), 139.95 (C-7), 157.58 (2-C=O), 165.12 (4а-C=N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₁₄H₁₆N₅OS: 302.1070; найдено: 302.1079.

Гидробромид 7-фенил-1,3-диэтил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1*H*)-она (34b)

Время реакции 24 ч. Выход 303 мг (74%), коричневый осадок. Тпл: 216–217 °С. ИК (KBr), ν : 3195 (NH), 3082 (Ar), 2975, 2928, 2876 (Alk), 1961 (Ar, C=N⁺), 1697 (C=O), 1567, 1553 (C=C–S) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.78 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.12 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 2.79–2.91 (м, 1H, NCH₂), 2.99–3.10 (м, 1H, NCH₂), 3.11–3.21 (м, 1H, NCH₂), 3.38–3.50 (м, 1H, NCH₂), 5.33–5.48 (м, 2H, 3а-Н, 9а-Н), 7.28 (с, 1H, =CH), 7.47–7.59 (м, 3H, Ph-3-5), 7.60–7.71 (м, 3H, Ph-2,6, NH), 10.96 (с, 1H, NH⁺). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.39 (CH₃), 13.19 (CH₃), 35.07 (NCH₂), 35.65 (NCH₂), 62.22 (C-3а), 66.74 (C-9а), 104.58 (=CH), 127.21 (Ph-1), 128.55, 129.26 (Ph-2,6, Ph-3,5), 130.14 (Ph-4), 140.15 (C-7), 156.79 (2-C=O), 165.26 (4а-C=N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₆H₂₀N₅OS: 330.1383; найдено: 330.1381.

Гидробромид 1,3-дипропил-7-фенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1*H*)-она (34с)

Время реакции 24 ч. Выход 272 мг (62%), серый осадок. Тпл: 203–204 °С. ИК (KBr), ν : 3111 (NH), 3084 (Ar), 2960, 2929, 2872 (Alk), 1738, 1718 (C=O), 1594 (C=C–S) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.53 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 0.84 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.00–1.23 (м, 2H, CH₂), 1.40–1.69 (м, 2H, CH₂), 2.70–2.98 (м, 2H, NCH₂), 3.02–3.16 (м, 1H, NCH₂), 3.21–3.31 (м, 1H, NCH₂), 5.21–5.50 (м, 2H, 3а-Н, 9а-Н), 7.27 (с, 1H, =CH), 7.51–7.77 (м, 6H, Ph-2-6, NH), 11.04 (уш. с, 1H, NH⁺). Спектр ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10.84 (CH₃), 11.11 (CH₃), 20.27 (CH₂), 20.58 (CH₂), 41.71 (NCH₂), 42.71 (NCH₂), 62.44 (C-3а), 67.15 (C-9а), 104.41 (=CH), 127.17 (Ph-1), 128.48, 129.24 (Ph-2,6, Ph-3,5), 130.11 (Ph-4), 140.14 (C-7), 157.25 (2-C=O), 165.02 (4а-C=N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₈H₂₄N₅OS: 358.1696; найдено: 358.1698.

Гидробромид 1,3-диметил-3а,7,9а-трифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1*H*)-она (34d)

Время реакции 24 ч. Выход 496 мг (93%), белый порошок. Тпл: 247–248 °С. ИК (KBr), ν : 3113 (NH), 3056, 3037 (Ar), 2960, 2868, 2828, 2762 (Alk, C=N⁺), 1727 (C=O), 1595 (C=C–S) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.29 (с, 3H, NCH₃), 2.73 (3H, с, NCH₃), 6.86 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph), 7.17–7.27 (м, 8H, =CH, Ph), 7.44 (уш. с, 1H, Ph), 7.51–7.52 (м, 3H, Ph), 7.79–7.81 (с, 2H, Ph), 8.52 (уш. с, 1H, NH), 11.58 (уш. с, 1H, NH⁺). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 25.78 (NCH₃), 26.50 (NCH₃), 83.54, 83.72 (C-3а, C-9а), 105.07 (=CH), 125.81, 126.83, 127.90, 128.36, 128.55, 128.95, 129.22, 129.39, 130.18, 132.09, 132.95 (Ph), 139.98 (C-

7), 157.30 (2-C=O), 164.28 (4a-C=N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{24}N_5OS$: 454.1696; найдено: 454.1712.

Гидробромид 1-метил-3,7-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1*H*)-она (34e)

Время реакции 24 ч. Выход 400 мг (90%), желто-зеленый порошок. Тпл: 260–261 °С. ИК (KBr), ν : 3082 (NH), 2932, 2900 (Alk), 1957, 1897, 1876, 1820 (Ar, C=N⁺), 1728 (C=O), 1586 (C=C–S) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.60 (с, 3H, NCH₃), 5.48 (д, д, $J = 7.2, 2.8$ Гц, 1H, 9a-H), 6.09 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, 3a-H), 7.21 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph-4), 7.29 (с, 1H, =CH), 7.45 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.54–7.59 (м, 2H, Ph-2,6), 7.60–7.72 (м, 5H, Ph-2-6), 7.82 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, NH), 10.89 (уш. с, 1H, NH⁺). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 27.94 (NCH₃), 61.71, 67.27 (C-3a, C-9a), 104.71 (=CH), 120.61 (Ph-3,5), 124.32 (Ph-4), 127.00 (Ph-1), 128.49, 129.07, 129.20 (2Ph-2,6, Ph-3,5), 130.05 (Ph-4), 136.56 (Ph-1), 139.96 (C-7), 155.14 (2-C=O), 164.79 (4a-C=N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{18}N_5OS$: 364.1226; найдено: 364.1222.

Гидробромид 3,7-дифенил-1-этил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1*H*)-она (34f)

Время реакции 24 ч. Выход 385 мг (84%), темно-зеленый порошок. Тпл: 237–238 °С. ИК (KBr), ν : 3085 (NH), 3041 (Ar), 2986, 2944, 2896 (Alk), 1957, 1898, 1877, 1820 (Ar, C=N⁺), 1734 (C=O), 1581 (C=C–S) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.88 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 2.89–3.01 (м, 1H, NCH₂), 3.12–3.24 (м, 1H, NCH₂), 5.59 (д, д, $J = 7.2, 3.2$ Гц, 1H, 9a-H), 6.08 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, 3a-H), 7.21 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.29 (с, 1H, =CH), 7.45 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.51–7.59 (м, 3H, Ph-3-5), 7.60–7.65 (м, 2H, Ph-2,6), 7.66–7.72 (м, 2H, Ph-2,6), 7.87 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, NH), 10.91 (уш. с, 1H, NH⁺). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.16 (CH₃), 35.65 (NCH₂), 61.96, 65.29 (C-3a, C-9a), 104.68 (=CH), 120.62 (Ph-3,5), 124.31 (Ph-4), 127.08 (Ph-1), 128.47, 129.06, 129.20 (2Ph-2,6, Ph-3,5), 130.07 (Ph-4), 136.55 (Ph-1), 140.00 (C-7), 154.64 (2-C=O), 164.70 (4a-C=N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{20}H_{20}N_5OS$: 378.1383; найдено: 378.1377.

Гидробромид 1,3-диметил-7-фенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1*H*)-тиона (34g)

Время реакции 12 ч. Выход 199 мг (50%), бежевый порошок. Тпл: 233–234 °С. ИК (KBr), ν : 3118 (NH), 3054, 3010 (Ar), 2902, 2835, 2799 (Alk), 1970, 1907, 1832, 1782, 1728 (Ar, C=N⁺), 1593 (C=C–S), 1328 (C=S) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.77 (с, 3H, NCH₃), 3.13 (с, 3H, NCH₃), 5.57 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, 3a-H), 5.65 (д, д, $J = 8.2, 2.8$ Гц, 1H, 9a-H), 7.29 (с, 1H, =CH), 7.50–7.67 (м, 5H, Ph-2-6), 7.81 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, NH), 11.17 (уш. с, 1H, NH⁺).

Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 31.50 (NCH₃), 31.60 (NCH₃), 65.61, 71.63 (C-3a, C-9a), 104.95 (=CH), 126.95 (Ph-1), 128.67, 129.27 (Ph-2,6, Ph-3,5), 130.27 (Ph-4), 140.14 (C-7), 165.77 (4a-C=N), 182.68 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₄H₁₆N₅S₂: 318.0842; найдено: 318.0842.

Гидробромид 7-фенил-1,3-диэтил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1*H*)-тиона (34h)

Время реакции 12 ч. Выход 285 мг (67%), фиолетовый порошок. Тпл: 165–166 °С. ИК (KBr), ν : 3081 (NH), 3051 (Ar), 2976, 2915, 2821, 2790 (Alk), 1825, 1729, 1696 (Ar, C=N⁺), 1601 (C=C-S), 1319 (C=S) см⁻¹. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.86 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.19 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.00–3.21 (м, 1H, NCH₂), 3.40–3.63 (м, 2H, NCH₂), 3.78–4.00 (м, 1H, NCH₂), 5.64 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, 3a-H), 5.74 (д, $J = 8.4, 3.3$ Гц, 1H, 9a-H), 7.32 (с, 1H, =CH), 7.50–7.70 (м, 5H, Ph-2-6), 7.73 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, NH), 11.13 (уш. с, 1H, NH⁺). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.51 (CH₃), 12.48 (CH₃), 38.50 (NCH₂), 38.58 (NCH₂), 63.90, 69.88 (C-3a, C-9a), 105.07 (=CH), 126.93 (Ph-1), 128.49, 129.20 (Ph-2,6, Ph-3,5), 130.13 (Ph-4), 140.07 (C-7), 165.83 (4a-C=N), 180.98 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₆H₂₀N₅S₂: 346.1155; найдено: 346.1161.

Гидробромид 1-метил-3,7-дифенил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1*H*)-тиона (34i)

Время реакции 24 ч. Выход 303 мг (66%), бежевый порошок. Тпл: 269–270 °С. ИК (KBr), ν : 3104 (NH), 3079, 3054 (Ar), 2973, 2913 (Alk), 1954, 1880, 1794, 1746 (Ar, C=N⁺), 1588 (C=C-S), 1387 (C=S) см⁻¹. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.95 (с, 3H, NCH₃), 5.84 (д, $J = 8.0, 3.2$ Гц, 1H, 9a-H), 6.10 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, 3a-H), 7.36 (с, 1H, =CH), 7.39–7.60 (м, 8H, Ph-2,6, 2Ph-3,5, 2Ph-4), 7.66–7.68 (м, 2H, Ph-2,6), 7.80 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H, NH), 10.89 (уш. с, 1H, NH⁺). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 31.48 (NCH₃), 65.90, 71.66 (C-3a, C-9a), 105.14 (=CH), 126.89 (Ph-1), 127.61 (Ph-4), 128.02, 128.53, 128.98, 129.21 (2Ph-2,6, 2Ph-3,5), 130.15 (Ph-4), 136.94 (Ph-1), 140.16 (C-7), 166.15 (4a-C=N), 181.56 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₁₉H₁₈N₅S₂: 380.0998; найдено: 380.0997.

Гидробромид 3,7-дифенил-1-этил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1*H*)-тиона (34j)

Время реакции 24 ч. Выход 332 мг (70%), коричневый порошок. Тпл: 244–245 °С. ИК (KBr), ν : 3075 (NH, Ar), 2986, 2917, 2852, 2820, 2792, 2759 (Alk), 1954, 1896, 1814, 1736 (Ar, C=N⁺), 1576 (C=C-S), 1382 (C=S) см⁻¹. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.97 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 3.23–3.38 (м, 1H, NCH₂), 3.61–3.72 (м, 1H, NCH₂), 5.89 (д, $J = 7.9, 4.2$ Гц, 1H, 9a-

H), 6.09 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, 3a-H), 7.30–7.43 (м, 2H, =CH, Ph-4), 7.44–7.60 (м, 7H, Ph-2-6, 2Ph-3,5, Ph-4), 7.63–7.74 (м, 2H, Ph-2,6), 7.79 (д, $J = 4.2$ Гц, 1H, NH), 10.89 (уш. с, 1H, NH⁺). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11.55 (CH₃), 38.95 (NCH₂), 66.24, 69.58 (C-3a, C-9a), 105.15 (=CH), 126.94 (Ph-1), 127.56 (Ph-4), 128.02, 128.48, 128.93, 129.23 (2Ph-2,6, 2Ph-3,5), 130.15 (Ph-4), 136.8 (Ph-1), 140.2 (C-7), 165.9 (4a-C=N), 180.8 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₂₀H₂₀N₅S₂: 394.1155; найдено: 394.1158.

Гидробромид 1,3-диметил-7-(4-метоксифенил)-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1H)-она (34k)

Время реакции 12 ч. Выход 367 мг (89%), темно-серый порошок. Тпл: 191–192 °С. ИК (KBr), ν : 3106 (NH), 3089 (Ar), 2924, 2834 (Alk), 1919, 1896 (Ar, C=N⁺), 1726 (C=O), 1586 (C=C–S), 1250 (OCH₃) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.82 (с, 3H, NCH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 5.20–5.40 (м, 2H, 3a-H,9a-H), 7.00–7.12 (м, 2H, Ar-3,5), 7.16 (с, 1H, =CH), 7.53–7.72 (м, 3H, Ar-2,6, NH), 11.03 (уш. с, 1H, NH⁺). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 27.44 (NCH₃), 28.04 (NCH₃), 55.32 (OCH₃), 63.96, 68.44 (C-3a, C-9a), 102.97 (=CH), 113.95 (Ar-3,5), 119.21 (Ar-1), 130.60 (Ar-2,6), 139.92 (C-7), 157.52 (2-C=O), 160.48 (C-4 Ar-4), 165.03 (4a-C=N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₅H₁₈N₅O₂S: 332.1176; найдено: 332.1179.

Гидробромид 7-(4-метоксифенил)-1,3-диэтил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1H)-она (34l)

Время реакции 12 ч. Выход 387 мг (88%), коричневый порошок. Тпл: 204–205 °С. ИК (KBr), ν : 3092 (NH, Ar), 2958, 2929, 2841, 2749 (Alk, C=N⁺), 1890 (Ar), 1707 (C=O), 1598 (C=C–S), 1251 (OCH₃) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.81 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.13 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.80–2.91 (м, 1H, NCH₂), 3.00–3.23 (м, 2H, NCH₂), 3.32–3.42 (м, 1H, NCH₂), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 5.28–5.50 (м, 2H, 3a-H,9a-H), 7.09 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar-3,5), 7.18 (с, 1H, =CH), 7.45–7.70 (м, 3H, Ar-2,6, NH), 10.90 (с, 1H, NH⁺). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.27 (CH₃); 13.04 (CH₃); 34.94 (NCH₂); 35.49 (NCH₂); 55.31 (OCH₃); 62.19, 66.66 (C-3a, C-9a); 103.04 (=CH); 113.88 (Ar-3,5); 119.28 (Ar-1); 130.62 (Ar-2,6); 139.97 (C-7); 156.63 (2-C=O); 160.45 (Ar-4); 164.98 (4a-C=N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₇H₂₂N₅O₂S: 360.1488; найдено: 360.1495.

Гидробромид 1-метил-7-(4-метоксифенил)-3-фенил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1H)-она (34m)

Время реакции 48 ч. Выход 403 мг (85%), коричневый порошок. Тпл: 255–256 °С. ИК (KBr), ν : 3099 (NH, Ar), 2969, 2835 (Alk), 1954, 1881, 1858 (Ar, C=N⁺), 1719 (C=O), 1597 (C=C–S), 1251 (OCH₃) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.59 (с, 3H, NCH₃), 3.84 (с, 3H,

OCH₃), 5.49 (д. д, $J = 7.4, 2.8$ Гц, 1H, 9a-H), 6.08 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, 3a-H), 7.06–7.15 (м, 2H, Ar-3,5), 7.16–7.27 (м, 2H, Ph-4, =CH), 7.45 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.57–7.72 (м, 4H, Ar-2,6, Ph-2,6), 7.85 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, NH), 10.85 (уш. с, 1H, NH⁺). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 27.90 (NCH₃), 55.34 (OCH₃), 61.82, 67.31 (C-3a, C-9a), 103.37 (=CH), 113.96 (Ar-3,5), 119.16 (Ar-1), 120.58 (Ph-3,5), 124.30 (Ph-4), 129.07, 130.71 (Ar-2,6, Ph-2,6), 136.57 (Ph-1), 139.92 (C-7), 155.11 (2-C=O), 160.52 (Ar-4), 164.67 (4a-C=N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₂₀H₂₀N₅O₂S: 394.1332; найдено: 394.1342.

Гидробромид 1-метил-7-(4-метоксифенил)-3-фенил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1H)-тиона (34n)

Время реакции 48 ч. Выход 280 мг (57%), коричневатый порошок. Тпл: 239–240 °С. ИК (KBr), ν : 3122 (NH), 3083, 3059, 3036 (Ar), 2928, 2837 (Alk), 1943, 1876, 1741 (Ar, C=N⁺), 1590 (C=C–S), 1335 (C=S), 1256 (OCH₃) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.94 (с, 3H, NCH₃), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 5.86 (д. д, $J = 8.2, 3.5$ Гц, 1H, 9a-H), 6.10 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, 3a-H), 7.13 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar-3,5), 7.27 (с, 1H, =CH), 7.38–7.58 (м, 5H, Ph-2-6), 7.63 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar-2,6), 7.84 (с, 1H, NH), 10.85 (уш. с, 1H, NH⁺). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 31.48 (NCH₃), 55.38 (OCH₃), 66.04, 71.77 (C-3a, C-9a), 103.86 (=CH), 114.03 (Ar-3,5), 119.04 (Ar-1), 127.64 (Ph-4), 128.05, 129.01, 130.75 (Ar-2,6, Ph-2,6, Ph-3,5), 136.94 (Ph-1), 140.15 (C-7), 160.60 (Ar-4), 166.03 (4a-C=N), 181.49 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₂₀H₂₀N₅O₂S₂: 410.1104; найдено: 410.1100.

Гидробромид 7-(4-бромфенил)-1,3-диметил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1H)-она (34o)

Время реакции 48 ч. Выход 378 мг (82%), бежево-зеленый порошок. Тпл: 250–251 °С. ИК (KBr), ν : 3177 (NH), 3092, 3051 (Ar), 2938, 2806 (Alk, C=N⁺), 1914 (Ar), 1741 (C=O), 1581 (C=C–S), 1014 (C–Br) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.82 (с, 3H, NCH₃), 5.23–5.40 (м, 2H, 3a-, 9a-H), 7.34 (с, 1H, =CH), 7.53–7.66 (м, 3H, Ar, NH), 7.78 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 11.05 (уш. с, 1H, NH⁺). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 27.51 (NCH₃), 28.20 (NCH₃), 63.86, 68.40 (C-3a, C-9a), 105.06 (=CH), 123.74 (Ar-4), 126.27 (Ar-1), 131.16, 131.58 (Ar-2,6, Ar-3,5), 138.80 (C-7), 157.61 (2-C=O), 165.26 (4a-C=N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₄H₁₅BrN₅OS: 380.0175; найдено: 380.0181.

Гидробромид 7-(4-бромфенил)-1,3-диэтил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1H)-она (34p)

Время реакции 48 ч. Выход 381 мг (78%), серо-зеленый порошок. Тпл: 196–197 °С. ИК (KBr), ν : 3122 (NH), 3083, 3051 (Ar), 2962, 2929, 2855, 2825, 2772 (Alk, C=N⁺), 1917 (Ar),

1713 (C=O), 1611 (C=C-S), 1065 (C-Br) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.81 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 1.13 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 2.79–2.91 (м, 1H, NCH_2), 3.01–3.21 (м, 2H, NCH_2), 3.33–3.44 (м, 1H, NCH_2), 5.33–5.51 (м, 2H, 3a-H, 9a-H), 7.35 (с, 1H, =CH), 7.56–7.68 (м, 3H, Ar, NH), 7.77 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 11.03 (с, 1H, NH^+). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.37 (CH_3), 13.11 (CH_3), 35.01 (NCH_2), 35.63 (NCH_2), 62.17, 66.60 (C-3a, C-9a), 105.14 (=CH), 123.75 (Ar-4), 126.32 (Ar-1), 131.16, 131.54 (Ar-2,6, Ar-3,5), 138.92 (C-7), 156.70 (2-C=O), 165.32 (4a-C=N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_5\text{OS}$: 408.0488; найдено: 408.0491.

Гидробромид 7-(4-бромфенил)-1-метил-3-фенил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1H)-она (34q)

Время реакции 48 ч. Выход 444 мг (85%), желто-зеленый порошок. Тпл: 260–261 °С. ИК (KBr), ν : 3092 (NH), 3035 (Ar), 2991, 2936, 2813, 2727 (Alk, C=N $^+$), 1860 (Ar), 1708 (C=O), 1595 (C=C-S), 1107 (C-Br) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.60 (с, 3H, NCH_3), 5.49 (д, $J = 7.3, 2.9$ Гц, 1H, 9a-H), 6.09 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, 3a-H), 7.21 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph-4), 7.35 (с, 1H, =CH), 7.47 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.56–7.71 (м, 4H, Ar, Ph-2,6), 7.73–7.82 (м, 2H, Ar), 7.87 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H, NH), 10.95 (уш. с, 1H, NH^+). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 28.02 (NCH_3), 61.67, 67.22 (C-3a, C-9a), 105.24 (=CH), 120.58 (Ph-3,5), 123.74 (Ar-4), 124.33 (Ph-4), 126.20 (Ar-1), 129.08, 131.20, 131.54 (Ar-2,6, Ar-3,5, Ph-2,6), 136.56 (Ph-1), 138.79 (C-7), 155.14 (2-C=O), 164.90 (4a-C=N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_5\text{OS}$: 442.0332; найдено: 442.0324.

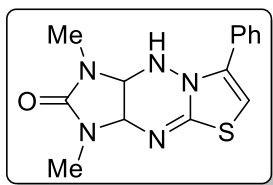
Гидробромид 7-(4-бромфенил)-1-метил-3-фенил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1H)-тиона (34r)

Время реакции 48 ч. Выход 350 мг (65%), коричневый порошок. Тпл: 247–248 °С. ИК (KBr), ν 3094 (NH), 3053 (Ar), 2994, 2898 (Alk, C=N $^+$), 1893, 1726, 1692, 1661 (Ar), 1590 (C=C-S), 1333 (C=S), 1108 (C-Br) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.96 (с, 3H, NCH_3), 5.84 (д, $J = 8.1, 3.6$ Гц, 1H, 9a-H), 6.10 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, 3a-H), 7.37–7.45 (м, 2H, Ph-4, =CH), 7.45–7.55 (м, 4H, Ph-3,5, Ar), 7.64 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.75–7.86 (м, 3H, Ph-2,6, NH), 10.93 (уш. с, 1H, NH^+). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 31.59 (NCH_3), 65.85, 71.52 (C-3a, C-9a), 105.69 (=CH), 123.84 (Ar-4), 126.09 (Ar-1), 127.63 (Ph-4), 128.02, 129.00, 131.21, 131.59 (Ph-2,6, Ph-3,5, Ar-2,6, Ar-3,5), 136.93 (Ph-1), 138.97 (C-7), 166.17 (4a-C=N), 181.57 (2-C=S). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_5\text{S}_2$: 458.0103; найдено: 458.0090.

4.7.2 Синтез имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов **35a,b** в виде свободных оснований

К гидробромиду **34a,d** (1 ммоль) добавляли 1 мл Et₃N. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин (в случае соединения **35a**) или 4 ч (в случае соединения **35b**). Осадок соединений **35a,b** фильтровали, промывали водой и сушили.

1,3-Диметил-7-фенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1*H*)-он (**35a**)



Выход 187 мг (62%), коричневый порошок. Тпл: 198–199 °С. ИК (KBr), ν : 3171 (NH), 3088 (Ar), 2997, 2937, 2892 (Alk), 1705 (C=O), 1589, 1562 (C=C–S, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.63 (с, 3H, NCH₃), 2.71 (с, 3H, NCH₃), 4.65 (д. д, $J = 6.7, 2.7$ Гц, 1H, 9а-Н), 4.69 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, 3а-Н), 6.23 (с, 1H, =CH), 6.56 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H, NH), 7.36–7.48 (м, 3H, Ph-3-5), 7.54 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H, Ph-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 26.95 (NCH₃), 28.57 (NCH₃), 64.28, 68.16 (C-3а, C-9а), 93.38 (=CH), 127.96, 128.26 (Ph-2,6, Ph-3,5), 128.71 (Ph-4), 129.83 (Ph-1), 138.41 (C-7), 159.18, 161.03 (4а-C=N, 2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₁₄H₁₆N₅OS: 302.1070; найдено: 302.1074.

1,3-Диметил-3а,7,9а-трифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2(1*H*)-он (**35b**)

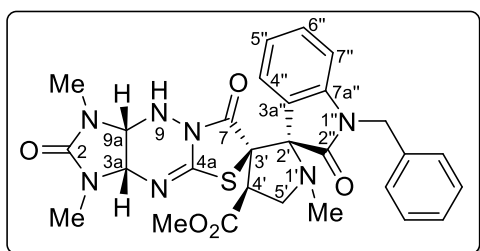
Выход 426 мг (94%), белый порошок. Тпл: 204–205 °С. ИК (KBr), ν : 3261 (NH), 3063, 3031 (Ar), 2931 (Alk), 1963, 1893, 1821 (Ar), 1680 (C=O), 1612, 1578 (C=C–S, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.38 (с, 3H, NCH₃), 2.56 (с, 3H, NCH₃), 6.39 (с, 1H, =CH), 6.75 (д, $J = 6.2$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.94 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7.00–7.13 (м, 6H, 2Ph-3-5), 7.19 (с, 1H, NH), 7.30–7.47 (м, 3H, Ph-3-5), 7.71–7.75 (м, 2H, Ph-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 25.57 (NCH₃), 25.69 (NCH₃), 80.41, 80.64 (C-3а, C-9а), 93.52 (=CH), 125.68, 126.83, 127.16, 127.68, 127.82, 128.10, 128.23, 128.65 (3Ph-2-6, Ph-1), 129.61, 135.11, 137.37, 138.11 (2Ph-1, C-7, 4а-C=N), 159.42 (2-C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₂₆H₂₄N₅OS: 454.1696; найдено: 454.1689.

4.8 Синтез спиро- и диспироциклических производных имидазотиазолотриазинов по реакциям их илиденпроизводных с азометинилидами, генерируемыми *in situ*

4.8.1 Синтез *N*-бензилзамещенных спиропирролидиноксиндольных производных имидазотиазолотриазинов линейного и ангулярного строения **40a-d**, **41a-d**

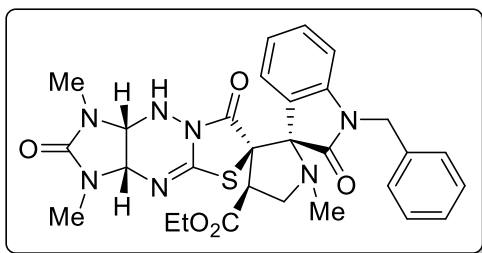
К суспензии 1 ммоль имидазотиазолотриазина **1a,b,l,m** или **5a,b,l,m** в 10 мл MeCN добавляли 1 ммоль (0.089 г.) саркозина **38a** и 1 ммоль (0.237 г.) *N*-бензилизатина **39a**. Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 24 часов, после чего добавляли еще 0.5 ммоль (0.045 г.) **38a** и 0.5 ммоль (0.119 г.) **39a**. Реакционную массу перешивали при кипячении еще 48 часов, после чего выпавшие осадки продуктов **40a-d** или **41a-d** фильтровали, промывали MeCN и водой, а затем сушили.

Метил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-1''-бензил-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (40a)



Выход 345 мг (60%), белый порошок. Тпл: 229–230 °С. ИК (KBr), ν : 3268 (NH), 3055, 3031 (Ar), 2947, 2875, 2844, 2792 (O-Me, N-Me), 1742, 1724, 1703, 1642, 1609 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me, C=C) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.99 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.58 (с, 3H, NCH₃), 2.70 (с, 3H, NCH₃), 3.28 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H, 5'-H), 3.50 (с, 3H, OCH₃), 3.86 (т, $J = 9.4$ Гц, 1H, 5'-H), 4.07 (д. д., $J = 10.0, 7.6$ Гц, 1H, 4'-H), 4.55 (д. д., $J = 5.8, 2.3$ Гц, 1H, 3a-H), 4.66 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H, 9a-H), 4.80 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H, 1''-NCH₂), 4.95 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H, 1''-NCH₂), 6.77 (с, 1H, 9-NH), 6.92 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 7''-Ar), 7.08 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 5''-Ar), 7.22–7.40 (м, 7H, Ph-2-6, 6''-Ar), 7.43 (д. д., $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-Ar). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 26.85, 27.15 (2NCH₃), 34.70 (1'-NCH₃), 42.58 (1''-NCH₂), 51.57, 51.93, 52.75 (OCH₃, 4'-C, 5'-C), 63.36 (3'-C), 65.14, 65.82 (C-3a, C-9a), 78.03 (2'-C), 109.45 (7''-C), 122.50, 122.97, 127.49, 127.91, 128.60, 130.50 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 135.81 (Ph-1), 144.10, 148.67 (7a''-C, 4a-C=N), 158.59, 167.67, 168.56, 173.86 (2-C=O, 7-C=O, CO₂Me, 2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₂₈H₂₉N₇O₅S: 576.2024; найдено: 576.2009.

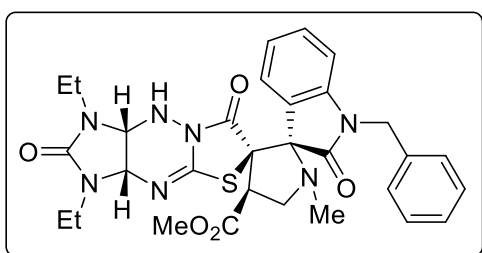
Этил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-1''-бензил-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (40b)



Выход 454 мг (77%), белый порошок. Тпл: 218–219 °С. ИК (KBr), ν : 3247 (NH), 3067, 3031 (Ar), 2980, 2951, 2930, 2876, 2794 (O-Et, N-Me), 1744, 1706, 1641, 1609 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et, C=C) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.03 (т, J = 7.1

Гц, 3H, CH₃), 1.98 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.56 (с, 3H, NCH₃), 2.68 (с, 3H, NCH₃), 3.26 (т, J = 8.1 Гц, 1H, 5'-H), 3.76–3.96 (м, 2H, OCH₂, 5'-H), 3.97–4.19 (м, 2H, OCH₂, 4'-H), 4.50 (д. д., J = 5.8, 2.5 Гц, 1H, 9a-H), 4.66 (д, J = 5.8 Гц, 1H, 3a-H), 4.79 (д, J = 15.7 Гц, 1H, 1''-NCH₂), 4.94 (д, J = 15.8 Гц, 1H, 1''-NCH₂), 6.77 (д, J = 2.5 Гц, 1H, 9-NH), 6.91 (д, J = 7.8 Гц, 1H, 7''-Ar), 7.07 (т, J = 7.5 Гц, 1H, 5''-Ar), 7.20–7.42 (м, 7H, Ph-2-6, 4''-Ar, 6''-Ar). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ 13.61 (CH₃), 26.78, 27.36 (2NCH₃), 34.72 (1'-NCH₃), 42.56 (1''-NCH₂), 51.90, 52.07 (4'-C, 5'-C), 60.66 (OCH₃), 63.06 (3'-C), 65.05, 65.76 (C-3a, C-9a), 78.33 (2'-C), 109.47 (7''-C), 122.41, 123.04, 127.48, 127.54, 127.64, 128.61, 130.57 (Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 135.83 (Ph-1), 144.19, 148.55 (7a''-C, 4a-C=N), 158.45, 167.78, 168.10, 173.90 (2-C=O, 7-C=O, CO₂Et, 2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₉H₃₁N₇O₅S: 590.2180; найдено: 590.2178.

Метил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-1''-бензил-1'-метил-2,2'',7-триоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (40с)

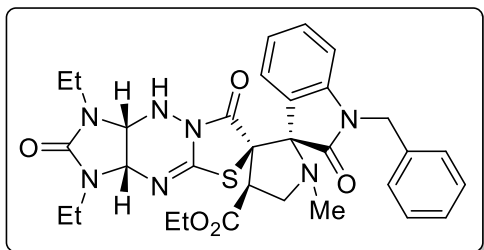


Выход 458 мг (76%), белый порошок. Тпл: 207–208 °С. ИК (KBr), ν : 3260 (NH), 3061, 3030 (Ar), 2977, 2945, 2875, 2844, 2794 (O-Me, N-Et, N-Me), 1748, 1723, 1702, 1686, 1642, 1609 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me, C=C) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 0.97 (т, J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 1.09 (т, J = 7.2 Гц,

3H, CH₃), 1.99 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.96–3.19 (м, 3H, NCH₂), 3.20–3.30 (м, 2H, NCH₂, 5'-H), 3.50 (с, 3H, OCH₃), 3.87 (т, J = 9.3 Гц, 1H, 5'-H), 4.02 (т, J = 8.7 Гц, 1H, 4'-H), 4.64 (д, J = 5.9 Гц, 1H, 9a-H), 4.72 (д, J = 5.9 Гц, 1H, 3a-H), 4.80 (д, J = 15.6 Гц, 1H, 1''-NCH₂), 4.94 (д, J = 15.6 Гц, 1H, 1''-NCH₂), 6.74 (с, 1H, 9-NH), 6.92 (д, J = 7.4 Гц, 1H, 7''-Ar), 7.07 (т, J = 7.7 Гц, 1H, 5''-Ar), 7.22–7.40 (м, 6H, Ph-2-6, 6''-Ar), 7.43 (д, J = 6.9 Гц, 1H, 4''-Ar). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.94, 13.38 (2CH₃), 34.43, 34.72, 35.20 (1'-NCH₃, 2NCH₂), 42.59 (1''-NCH₂), 51.54, 51.95, 52.85 (OCH₃, 4'-C, 5'-C), 63.06, 63.33, 64.58 (3'-C, C-3a, C-9a), 78.07 (2'-

C), 109.46 (7''-C), 122.47, 123.01, 127.51, 127.57, 128.03, 128.62, 130.55 (Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 135.84 (Ph-1), 144.19, 148.59 (7a''-C, 4a-C=N), 157.89, 167.78, 168.55, 173.93 (2-C=O, 7-C=O, CO₂Me, 2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₀H₃₃N₇O₅S: 604.2336; найдено: 604.2331.

Этил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-1''-бензил-1'-метил-2,2'',7-триоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (40d)

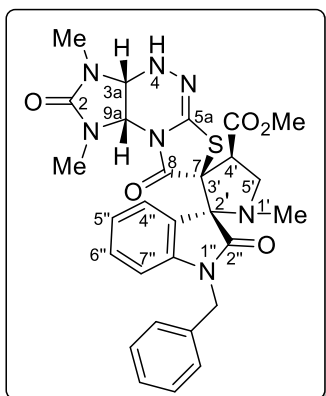


Выход 333 мг (54%), белый порошок. Тпл: 198–199 °С. ИК (KBr), ν : 3221 (NH), 3062, 3031 (Ar), 2978, 2934, 2876, 2796 (O-Et, N-Et, N-Me), 1738, 1716, 1686, 1642, 1610 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et, C=C) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.97 (т, $J = 7.1$

Гц, 3H, CH₃), 1.01–1.14 (м, 6H, 2CH₃), 1.98 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.93–3.20 (м, 3H, 2NCH₂), 3.20–3.32 (м, 2H, NCH₂, 5'-H), 3.82–4.04 (м, 3H, OCH₂, 4'-H, 5'-H), 4.06–4.22 (м, 1H, OCH₂), 4.61 (д. д., $J = 6.0, 2.3$ Гц, 1H, 9a-H), 4.72 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 3a-H), 4.80 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, 1''-NCH₂), 4.93 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, 1''-NCH₂), 6.72 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, 9-NH), 6.90 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 7''-Ar), 7.07 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 5''-Ar), 7.20–7.45 (м, 7H, Ph-2-6, 4''-Ar, 6''-Ar). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.16, 13.46, 13.87 (3CH₃), 34.46, 34.86, 35.43 (1'-NCH₃, 2NCH₂), 42.73 (1''-NCH₂), 52.00, 52.30 (4'-C, 5'-C), 60.81 (OCH₂), 63.03, 63.18, 64.68 (3'-C, C-3a, C-9a), 78.53 (2'-C), 109.61 (7''-C), 122.45, 123.23, 127.61, 127.71, 127.80, 128.76, 130.77 (Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 135.93 (Ph-1), 144.39, 148.67 (7a''-C, 4a-C=N), 157.94, 168.04, 168.27, 174.09 (2-C=O, 7-C=O, CO₂Et, 2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₁H₃₅N₇O₅S: 618.2493; найдено: 618.2490.

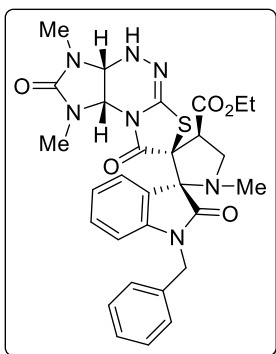
Метил

(2'S*,3aR*,4'R*,7S*,9aS*)-1''-бензил-1,1',3-триметил-2,2'',8-триоксо-1,2,3,3a,4,9a-гексагидро-8H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[2,3-c][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (41a)



Выход 403 мг (70%), белый порошок. Тпл: 143–144 °С. ИК (KBr), ν : 3306 (NH), 3062, 3030 (Ar), 2925, 2872, 2855, 2794 (O-Me, N-Me), 1728, 1647, 1610 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.98 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.89 (с, 3H, NCH₃), 3.40 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 5'-H), 3.60 (с, 3H, OCH₃), 3.81 (т, $J = 8.9$ Гц, 1H, 5'-H), 4.11 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 4'-H), 4.58 (д. д., $J = 6.7, 2.0$ Гц, 1H, 3a-H), 4.78 (д, $J = 16.0$ Гц, 1H, 1''-NCH₂), 4.98 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H, 1''-NCH₂), 5.45 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H, 9a-H), 6.85 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 7''-Ar), 7.06 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, 5''-Ar), 7.23–7.38 (м, 7H, Ph-2-6, 4''-Ar, 6''-Ar), 7.45 (м, 1H, 4-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ 27.98, 31.74, 35.34 (2NCH₃, 1'-NCH₃), 43.05 (1''-NCH₂), 51.10, 52.25, 53.34 (4'-C, 5'-C, OCH₃), 65.89, 65.96, 67.57 (C-3a, C-9a, 3'-C), 79.05 (2'-C), 109.98 (7''-C), 123.01, 123.26, 127.10, 127.76, 127.88, 129.06, 130.98 (Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 136.32, 137.26, 144.66 (Ph-1, 7a''-C, 5a-C=N), 159.11, 169.73, 172.23, 174.52 (2-C=O, 8-C=O, CO₂Me, 2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₈H₂₉N₇O₅S: 576.2024; найдено: 576.2012.

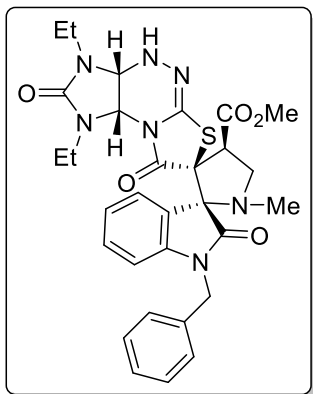
Этил (2'S*,3aR*,4'R*,7S*,9aS*)-1''-бензил-1,1',3-триметил-2,2'',8-триоксо-1,2,3,3a,4,9a-гексагидро-8H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[2,3-c][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (41b)



Выход 277 мг (47%), белый порошок. Тпл: 197–198 °С. ИК (KBr), ν : 3262 (NH), 3053 (Ar), 2979, 2941, 2871, 2801 (O-Et, N-Me), 1740, 1722, 1706, 1655, 1608 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et, C=C) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.12 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.97 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.89 (с, 3H, NCH₃), 3.36 (т, $J = 8.7$ Гц, 1H, 5'-H), 3.82 (т, $J = 9.0$ Гц, 1H, 5'-H), 4.01 (д. кв., $J = 10.9, 7.2$ Гц, 1H, OCH₂), 4.07 (т, $J = 8.7$ Гц, 1H, 4'-H), 4.14 (д. кв., $J = 10.8, 7.2$ Гц, 1H, OCH₂), 4.60 (д. д., $J = 6.8, 2.1$ Гц, 1H, 3a-H), 4.76 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H, 1''-NCH₂), 4.97 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H, 1''-NCH₂), 5.44 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H, 9a-H), 6.83 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, 7''-Ar), 7.05 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 5''-Ar), 7.23–7.37 (м, 7H, Ph-2-6, 4''-Ar, 6''-Ar), 7.44 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, 4-NH). Спектр ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆): δ 13.70 (CH₃), 27.47, 31.33, 34.86 (2NCH₃, 1'-NCH₃), 42.60 (1''-NCH₂), 51.00, 52.83 (4'-C, 5'-C), 60.76 (OCH₂), 65.50, 65.54, 67.01 (C-3a, C-9a, 3'-C), 78.69 (2'-C), 109.51 (7''-C), 122.63, 122.83, 126.87, 127.33, 127.42, 128.61, 130.52 (Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 135.86, 136.83, 144.28 (Ph-1, 7a''-C, 5a-C=N), 158.65, 168.66, 171.95,

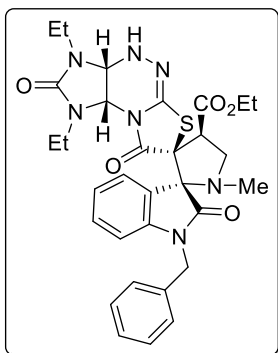
174.13 (2-C=O, 8-C=O, $\underline{\text{CO}}_2\text{Et}$, 2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$: 590.2180; найдено: 590.2165.

Метил (2'S*,3aR*,4'R*,7S*,9aS*)-1''-бензил-1'-метил-2,2'',8-триоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3a,4,9a-гексагидро-8H-диспиро[имидазо[4,5-e]гиазоло[2,3-c][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (41c)



Выход 344 мг (57%), белый порошок. Тпл: 107–108 °С. ИК (KBr), ν : 3308 (NH), 3061, 3030 (Ar), 2973, 2932, 2873, 2793 (O-Me, N-Et, N-Me), 1713, 1648, 1610 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO_2Me) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 0.92 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 1.11 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3), 1.98 (с, 3H, 1'- NCH_3), 2.90–3.00 (м, 1H, NCH_2), 3.04–3.16 (м, 1H, NCH_2), 3.21–3.28 (м, 1H, NCH_2), 3.42–3.56 (м, 2H, NCH_2 , 5'-H), 3.61 (с, 3H, OCH_3), 3.80 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H, 5'-H), 4.08 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 4'-H), 4.62 (д. д., $J = 6.7, 2.1$ Гц, 1H, 3a-H), 4.79 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H, 1''- NCH_2), 4.96 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H, 1''- NCH_2), 5.47 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, 9a-H), 6.85 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 7''-Ar), 7.07 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 5''-Ar), 7.20–7.39 (м, 7H, Ph-2-6, 4''-Ar, 6''-Ar), 7.41 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 12.33, 13.44 (2 CH_3), 34.40 (NCH_2), 34.80 (1'- NCH_3), 37.87 (NCH_2), 42.54 (1''- NCH_2), 50.04, 51.73, 52.94 (4'-C, 5'-C, OCH_3), 63.01, 64.79 (C-3a, C-9a), 65.22 (3'-C), 78.62 (2'-C), 109.45 (7''-C), 122.41, 122.75, 126.38, 127.15, 127.33, 128.52, 130.45 (Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 135.79, 144.23 (Ph-1, 7a''-C, 5a-C=N), 157.68, 169.24, 171.58, 174.00 (2-C=O, 8-C=O, $\underline{\text{CO}}_2\text{Me}$, 2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$: 604.2337; найдено: 604.2336.

Этил (2'S*,3aR*,4'R*,7S*,9aS*)-1''-бензил-1'-метил-2,2'',8-триоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3a,4,9a-гексагидро-8H-диспиро[имидазо[4,5-e]гиазоло[2,3-c][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (41d)



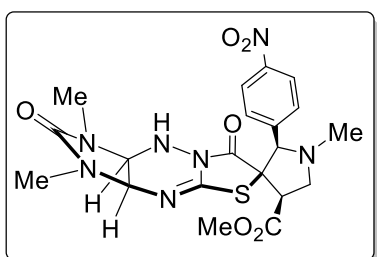
Выход 302 мг (49%), белый порошок. Тпл: 96–97 °С. ИК (KBr), ν : 3308 (NH), 3062, 3031 (Ar), 2976, 2935, 2873, 2794 (O-Et, N-Me, N-Et), 1718, 1649, 1610 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO_2Et) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 0.93 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 1.04–1.22 (м, 6H, 2 CH_3), 1.99 (с, 3H, 1'- NCH_3), 2.88–3.00 (м, 1H, NCH_2), 3.02–3.16 (м, 1H, NCH_2), 3.20–3.31 (м, 1H, NCH_2), 3.38–3.44 (м, 1H, 5'-H), 3.44–3.55 (м, 1H, NCH_2), 3.84 (т, $J = 9.0$ Гц, 1H, 5'-H), 3.90–4.20 (м, 3H, OCH_2 , 4'-H), 4.66 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, 3a-H), 4.79 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, 1''- NCH_2), 4.98 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, 1''- NCH_2), 5.48 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, 9a-

H), 6.85 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, 7''-Ar), 7.08 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 5''-Ar), 7.23–7.40 (м, 7H, Ph-2-6, 4''-Ar, 6''-Ar), 7.44 (с, 1H, 4-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.25, 13.56, 13.72 (3CH₃), 34.42 (NCH₂), 34.79 (1'-NCH₃), 38.04 (NCH₂), 42.53 (1''-NCH₂), 50.38, 52.86 (4'-C, 5'-C), 60.66 (OCH₂), 63.05, 64.79 (C-3a, C-9a), 65.35 (3'-C), 78.71 (2'-C), 109.44 (7''-C), 122.49, 122.79, 127.24, 127.31, 127.34, 128.53, 130.45 (Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 135.78, 136.30, 144.28 (Ph-1, 7a''-C, 5a-C=N), 157.76, 168.64, 171.73, 174.06 (2-C=O, 8-C=O, CO_2Et , 2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₃₁H₃₅N₇O₅S: 618.2493; найдено: 618.2483.

4.8.2 Синтез *n*-нитрофенилзамещенных спиро(имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазин-6,3'-пирролидинов) 43a,b, 44a

К суспензии 1 ммоль имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазина **1a,1** в 10 мл MeCN добавляли 1 ммоль (0.089 г.) саркозина **38a** и 1 ммоль (0.151 г.) *n*-нитробензальдегида **42**. Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 2 часов, после чего добавляли еще 0.5 ммоль (0.045 г.) аминокислоты **38a** и 0.5 ммоль (0.76 г.) альдегида **42**. Реакционную массу перешивали при кипячении еще 2 часа. Непрореагировавший саркозин декантировали, а образующиеся при охлаждении осадки содержали только *син-экзо* продукты **43a,b**, которые фильтровали, промывали MeCN и водой, а затем сушили. После выдерживания фильтрата при комнатной температуре осадок минорного *анти-экзо* продукта **44a** фильтровали, промывали MeCN и водой, а затем сушили.

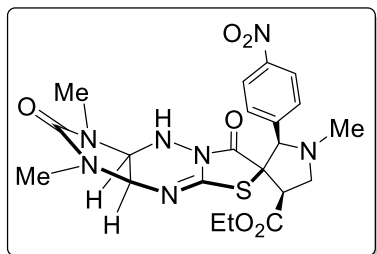
Метил (2'R*,3aR*,4'S*6R*,9aS*)-1,1',3-триметил-2'-(4-нитрофенил)-2,7-диоксо-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-спиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин]-4'-карбоксилат (43a)



Выход 52% белый порошок. Тпл: 250–251 °С. ИК (KBr), ν : 3266 (NH), 3066, 3031 (Ar), 2974, 2950, 2864, 2802 (Alk), 1745, 1720, 1707, 1635 (C=O, C=N) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.21 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.46 (с, 3H, NCH₃), 2.47 (с, 3H, NCH₃), 2.90 (т, $J = 10.4$ Гц, 1H, 5'-H), 3.53–3.65 (м, 4H, OCH₃, 5'-H), 4.23 (с, 1H, 2'-H), 4.27 (д. д., $J = 10.8, 6.7$ Гц, 1H, 4'-H), 4.47 (д. д., $J = 5.9, 2.2$ Гц, 1H, 9a-H), 4.56 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 3a-H), 6.96 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, 9-NH), 7.36 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar-3,5), 8.15 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar-2,6). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 27.11, 28.08 (2NCH₃), 39.45 (1'-NCH₃), 50.69 (4'-CH), 52.76 (OCH₃), 53.56 (5'-CH), 65.19 (3a-C), 66.27 (9a-C), 66.56 (3'-C), 76.46 (2'-CH), 123.39 (Ar-2,6), 129.99 (Ar-3,5), 142.01 (Ar-1), 147.95 (Ar-4), 149.34 (4a-C=N), 158.46

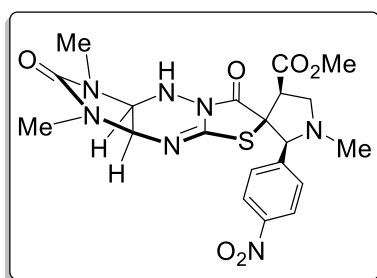
(2-C=O), 167.43 (7-C=O), 169.81 (CO₂Me); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₀H₂₃N₇O₆S: 490.1503; найдено: 490.1501.

Этил (2'*R**,3*aR**,4'*S**6*R**,9*aS**)-1,1,3-триметил-2'-(4-нитрофенил)-2,7-диоксо-1,2,3,3*a*,9,9*a*-гексагидро-7*H*-спиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин]-4'-карбоксилат (43*b*)



Выход 38% белый порошок. Тпл: 252–253 °С. ИК (KBr), ν : 3184 (NH), 3072, 3046 (Ar), 2989, 2979, 2956, 2910, 2864, 2842, 2787 (Alk), 1741, 1686, 1640, 1608 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.13 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.22 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.46 (с, 3H, NCH₃), 2.47 (с, 3H, NCH₃), 2.91 (т, J = 10.4 Гц, 1H, 5'-H), 3.60 (д. д., J = 9.9, 6.7 Гц, 1H, 5'-H), 3.90–4.10 (м, 1H, OCH₂), 4.10–4.31 (м, 3H, OCH₂, 2'-H, 4'-H), 4.48 (д. д., J = 6.0, 2.1 Гц, 1H, 9*a*-H), 4.57 (д, J = 5.8 Гц, 1H, 3*a*-H), 7.00 (д, J = 2.1 Гц, 1H, 9-NH), 7.37 (д, J = 8.3 Гц, 2H, Ar-3,5), 8.16 (д, J = 8.3 Гц, 2H, Ar-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 14.45 (CH₃), 27.10, 28.08 (2NCH₃), 39.73 (1'-NCH₃), 50.62 (4'-CH), 54.45 (5'-CH), 61.41 (OCH₂), 65.41 (3*a*-C), 66.20 (9*a*-C), 66.59 (3'-C), 76.46 (2'-CH), 123.39 (Ar-2,6), 129.99 (Ar-3,5), 142.04 (Ar-1), 147.92 (Ar-4), 149.29 (4*a*-C=N), 158.48 (2-C=O), 167.28 (7-C=O), 169.17 (CO₂Et); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₁H₂₅N₇O₆S: 504.1660; найдено: 504.1662.

Метил (2'*S**,3*aR**,4'*R**,6*S**,9*aS**)-1,1,3-триметил-2'-(4-нитрофенил)-2,7-диоксо-1,2,3,3*a*,9,9*a*-гексагидро-7*H*-спиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин]-4'-карбоксилат (44*a*)



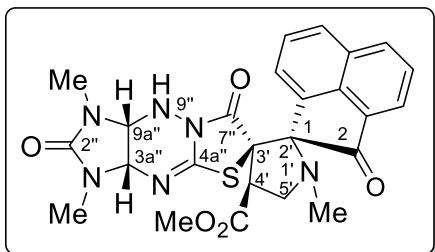
Выход 45 мг (9%), белый порошок. Тпл: 251–252 °С. ИК (KBr), ν : 3275 (NH), 3079 (Ar), 2949, 2868, 2850, 2830, 2791 (Alk), 1740, 1715, 1646, 1604 (C=O, C=N) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.20 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.60 (с, 3H, NCH₃), 2.64 (с, 3H, NCH₃), 2.89 (т, J = 10.4 Гц, 1H, 5'-H), 3.43 (с, 3H, OCH₃), 3.60 (д. д., J = 10.3, 6.2 Гц, 1H, 5'-H), 4.18 (д. д., J = 10.9, 6.7 Гц, 1H, 4'-H), 4.36 (с, 1H, 2'-H), 4.55 (д, J = 5.9 Гц, 1H, 9*a*-H), 4.59 (д, J = 5.9 Гц, 1H, 3*a*-H), 6.82 (д, J = 2.1 Гц, 1H, 9-NH), 7.42 (д, J = 8.4 Гц, 2H, Ar-3,5), 8.23 (д, J = 8.4 Гц, 2H, Ar-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 27.23, 27.83 (2NCH₃), 39.71 (1'-NCH₃), 51.64 (4'-CH), 52.29 (OCH₃), 53.20 (5'-CH), 65.18 (3*a*-C), 66.15 (9*a*-C), 66.28 (3'-C), 75.73 (2'-CH), 123.75 (Ar-2,6), 130.36 (Ar-3,5), 142.86 (Ar-1), 147.89 (Ar-4), 149.64 (4*a*-C=N), 159.09 (2-C=O), 167.61 (7-

C=O), 169.45 ($\underline{\text{CO}}_2\text{Me}$); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$: 490.1503; найдено: 490.1492.

4.8.3 Синтез диспиро(пирролидинаценафтилен)производных имидазотиазолотриазинов линейного и ангулярного строения **46a,b**, **47**

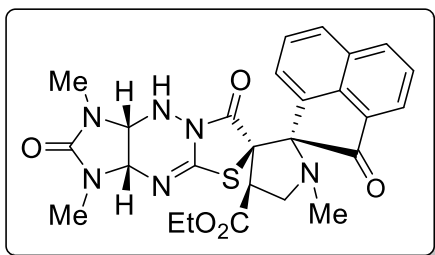
К суспензии 1 ммоль имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазина **1a,l** в 20 мл MeCN добавляли 1 ммоль (0.089 г.) саркозина **38a** и 1 ммоль (0.182 г.) аценафтилен-1,2-диона **45**. Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 10 часов, после чего добавляли еще 0.5 ммоль (0.045 г.) саркозина **38a** и 0.5 ммоль (0.91 г.) диона **45**. Реакционную массу перешивали при кипячении еще 14 часов. Непрореагировавшие реагенты фильтровали, фильтраты упаривали досуха, а твердый остаток перекристаллизовывали из кипящего MeOH (для **46a,b**) или из смеси хлороформ/гексан (1/3) при комнатной температуре (для **47**). Образующиеся при остывании осадки продуктов **46a,b**, и **47** фильтровали, промывали холодным MeOH и водой (для **46a,b**), или смесью хлороформ/гексан (1/3) (для **47**), затем сушили.

Метил (1*R**,3'*R**,3*a*''*S**,4'*S**,9*a*''*R**)-1',1'',3''-триметил-2,2'',7''-триоксо-1'',2'',3'',3*a*''',9'',9*a*''-гексагидро-2*H*,7''*H*-диспиро[аценафтилен-1,2'-пирролидин-3',6''-имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин]-4'-карбоксилат (**46a**)



Выход 426 мг (82%), желтые кристаллы. Тпл: 217–218 °С. ИК (KBr), ν : 3253 (NH), 3062 (Ar), 2947, 2880, 2799 (O-Me, N-Me), 1748, 1713, 1696, 1635, 1602 (C=N, N-C=O, C-C(O)-C, $\underline{\text{CO}}_2\text{Me}$) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 1.94 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.54 (с, 3H, NCH₃), 2.64 (с, 3H, NCH₃), 3.38 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H, 5'-H), 3.50 (с, 3H, OCH₃), 3.85 (т, $J = 9.2$ Гц, 1H, 5'-H), 4.31 (т, $J = 8.7$ Гц, 1H, 4'-H), 4.47 (д. д., $J = 5.8, 2.4$ Гц, 1H, 9*a*-H), 4.55 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H, 3*a*-H), 6.59 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, 9-NH), 7.70–7.82 (м, 2H, 2Ar), 7.85 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.93 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H, Ar), 8.09 (д. т., $J = 7.3, 3.7$ Гц, 1H, Ar), 8.33 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 26.73, 27.15 (2NCH₃), 34.63 (1'-NCH₃), 51.64, 52.37, 52.67 (4'-C, 5'-C, OCH₃), 64.12 (3'-C), 64.93, 65.68 (C-3*a*, C-9*a*), 80.84 (2'-C), 121.25, 124.76, 126.08, 128.45, 128.82, 130.07, 130.49, 132.52, 132.75, 142.41 (10Ar), 148.52 (4*a*-C=N), 158.50, 166.97, 168.77, 202.74 (2-C=O, 7-C=O, $\underline{\text{CO}}_2\text{Me}$, 1''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 521.1601; найдено: 521.1607.

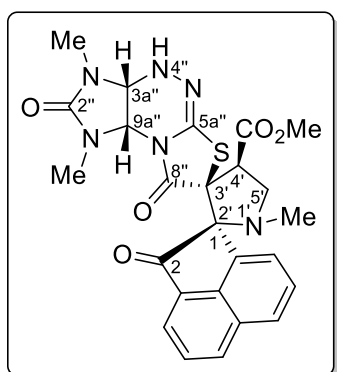
Этил (1*R**,3'*R**,3*a*''*S**,4'*S**,9*a*''*R**)-1',1'',3''-триметил-2,2'',7''-триоксо-1'',2'',3'',3*a*'',9'',9*a*''-гексагидро-2*H*,7''*H*-диспиро[аценафтилен-1,2'-пирролидин-3',6''-имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин]-4'-карбоксилат (46*b*)



Выход 272 мг (51%), желтые кристаллы. Тпл: 208–209 °С. ИК (KBr), ν : 3244 (NH), 3061 (Ar), 2963, 2935, 2879, 2800 (O-Et, N-Me), 1742, 1713, 1694, 1634, 1601 (C=N, N-C=O, C-C(O)-C, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.04 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 1.94 (с, 3H, 1'-NCH₃),

2.53 (с, 3H, NCH₃), 2.63 (с, 3H, NCH₃), 3.3–3.42 (м, 1H, 5'-H), 3.80–4.00 (м, 2H, 5'-H, OCH₂), 4.02–4.20 (м, 1H, OCH₂), 4.24 (т, *J* = 8.8 Гц, 1H, 4'-H), 4.44 (д. д., *J* = 5.8, 2.5 Гц, 1H, 9*a*-H), 4.54 (д, *J* = 5.8 Гц, 1H, 3*a*-H), 6.60 (д, *J* = 2.6 Гц, 1H, 9-NH), 7.70–7.88 (м, 3H, 3Ar), 7.92 (д, 1H, *J* = 6.7 Гц, Ar), 8.09 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, Ar), 8.33 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, Ar). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.60 (CH₃), 26.66, 27.33 (2NCH₃), 34.64 (1'-NCH₃), 51.92 (4'-C), 52.61 (5'-C), 60.74 (OCH₂), 63.80 (3'-C), 64.86 (C-3*a*), 65.61 (C-9*a*), 81.03 (2'-C), 121.15, 124.62, 126.19, 128.51, 128.92, 130.07, 130.46, 132.48, 132.67, 142.64 (10Ar), 148.38 (4*a*-C=N), 158.38, 167.32, 168.31, 203.35 (2-C=O, 7-C=O, CO₂Et, 1''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [*M* + H]⁺ рассчитано для C₂₆H₂₆N₆O₅S: 535.1758; найдено: 535.1758.

Метил (1*S**,3'*S**,3*a*''*R**,4'*R**,9*a*''*S**)-1',1'',3''-триметил-2,2'',8''-триоксо-1'',2'',3'',3*a*'',4'',9*a*''-гексагидро-2*H*,8''*H*-диспиро[аценафтилен-1,2'-пирролидин-3',7''-имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин]-4'-карбоксилат (47)



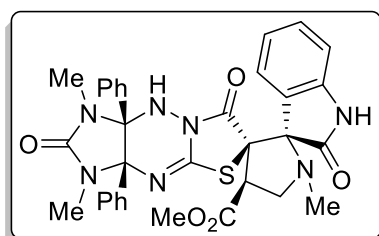
Выход 219 мг (42%), светло-желтый порошок. Тпл: 144–145 °С. ИК (KBr), ν : 3270 (NH), 3056 (Ar), 2948, 2871, 2796 (O-Me, N-Me), 1726, 1649, 1601 (C=N, N-C=O, C-C(O)-C, CO₂Me) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.96 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.44 (с, 3H, NCH₃), 2.86 (с, 3H, NCH₃), 3.53 (т, *J* = 8.8 Гц, 1H, 5'-H), 3.64 (с, 3H, OCH₃), 3.83 (т, *J* = 8.6 Гц, 1H, 5'-H), 4.22 (т, *J* = 8.5 Гц, 1H, 4'-H), 4.45 (д. д., *J* = 6.7,

2.1 Гц, 1H, 3*a*-H), 5.36 (д, *J* = 6.8 Гц, 1H, 9*a*-H), 7.24 (д, *J* = 2.1 Гц, 1H, 4-NH), 7.59 (д, *J* = 7.0 Гц, 1H, Ar), 7.72–7.90 (м, 3H, 3Ar), 8.07 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, Ar), 8.30 (д, *J* = 6.9 Гц, 1H, Ar). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 27.40, 31.09 (2NCH₃), 34.70 (1'-NCH₃), 50.14, 51.86, 53.68 (4'-C, 5'-C, OCH₃), 65.22, 65.74, 66.71 (C-3*a*, C-9*a*, 3'-C), 81.12 (2'-C), 120.73, 123.25, 126.19, 128.52, 128.74, 130.07, 130.85, 132.16, 132.82, 136.44 (10Ar), 142.67 (5*a*-C=N), 158.56, 169.61, 171.55, 203.88 (2-C=O, 8-C=O, CO₂Me, 1''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [*M* + H]⁺ рассчитано для C₂₅H₂₄N₆O₅S: 521.1602; найдено: 521.1596.

4.8.4 Синтез 3а,9а-дифенилзамещенных спиропирролидиноксиндольных производных имидазотиазолотриазина линейного и ангулярного строения 48а-к, 49а-ф

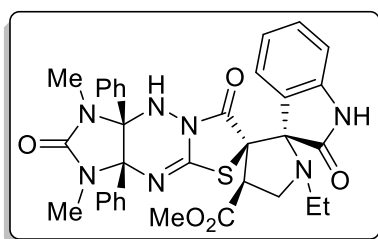
К суспензии 1 ммоль имидазотиазолотриазина **1f,q** или **5f,q** в 20 мл MeCN добавляли 1 ммоль аминокислоты **38a-d** и 1 ммоль изатина **39b-d**. Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 4 часов (для **48a-k**), 6 часов (для **49c-f**) или 24 часа (для **49a,b**), после чего добавляли еще 0.5 ммоль аминокислоты **38a-d** и 0.5 ммоль изатина **39b-d**. Реакционную массу перешивали при кипячении еще 4 часа (для **48a-k**), 6 часов (для **49c-f**) или 48 часов (для **49a,b**), после чего выпавшие осадки продуктов **48a-k** или **49a-f** фильтровали, промывали MeCN и водой, а затем сушили.

Метил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (48а)



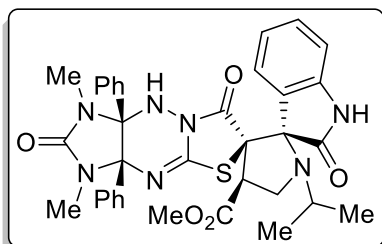
Выход 579 мг (91%), белый порошок. Тпл: 231–232 °С. ИК (KBr), ν : 3242 (NH), 3175 (NH), 3094, 3034 (Ar), 2950, 2871, 2838, 2793 (Alk), 1956, 1886 (Ar), 1755, 1729, 1690, 1645, 1621, 1586 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 2.04 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.64 (с, 3H, NCH₃), 3.38 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H, 5'-H), 3.69 (с, 3H, OCH₃), 3.84 (т, $J = 8.9$ Гц, 1H, 5'-H), 4.10 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 4'-H), 6.39 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.67 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.89–7.20 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-Ar, 7''-Ar), 7.30–7.50 (м, 2H, 4''-Ar, 6''Ar), 7.64 (с, 1H, 9-NH), 10.77 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ 25.00, 25.84 (2NCH₃), 34.78 (1'-NCH₃), 50.80, 51.97, 52.45 (4'-C, 5'-C, OCH₃), 63.65 (C-6), 78.61, 79.67, 82.18 (2'-C, C-3а, C-9а), 109.87 (7''-C), 122.17, 122.92, 126.51, 127.13, 127.44, 127.65, 128.07, 130.51 (2Ph-2-6, 3а''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 133.90, 134.68 (2Ph-1), 143.87, 147.87 (7а''-C, 4а-C=N), 159.10 (2-C=O), 166.37 (7-C=O), 169.06 (CO₂Me), 175.36 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₃H₃₁N₇O₅S: 638.2180; найдено: 638.2189.

Метил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1'-этил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (48b)



Выход 546 мг (84%), белый порошок. Тпл: 247–249 °С. ИК (KBr), ν : 3250 (NH), 3186 (NH), 3094, 3062, 3032 (Ar), 2948, 2866, 2815 (Alk), 1730, 1693, 1637, 1586 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 0.93 (т, J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 2.00–2.18 (м, 1H, 1'-NCH₂), 2.20–2.31 (м, 1H, 1'-NCH₂), 2.50 (м, 3H, NCH₃), 2.63 (с, 3H, NCH₃), 3.51 (т, J = 8.6 Гц, 1H, 5'-H), 3.63–3.78 (м, 4H, 5'-H, OCH₃), 4.08 (т, J = 8.6 Гц, 1H, 4'-H), 6.36 (д, J = 7.1 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.66 (д, J = 7.1 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.90–7.00 (м, 3H, Ph-3-5), 7.00–7.20 (м, 5H, Ph-3-5, 5''-Ar, 7''-Ar), 7.35–7.50 (м, 2H, 4''-Ar, 6''-Ar), 7.63 (с, 1H, 9-NH), 10.75 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ 14.11 (CH₃), 25.53, 26.37 (2NCH₃), 43.22 (1'-NCH₂), 50.06, 51.08, 52.54 (4'-C, 5'-C, OCH₃), 64.07 (C-6), 79.05, 80.12, 82.63 (2'-C, C-3a, C-9a), 110.36 (7''-C), 122.71, 123.98, 127.02, 127.68, 127.98, 128.20, 128.64, 130.98 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 134.37, 135.17 (2Ph-1), 144.22, 148.52 (7a''-C, 4a-C=N), 159.66 (2-C=O), 166.86 (7-C=O), 169.73 (CO₂Me), 176.21 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₄H₃₃N₇O₅S: 652.2337; найдено: 652.2334.

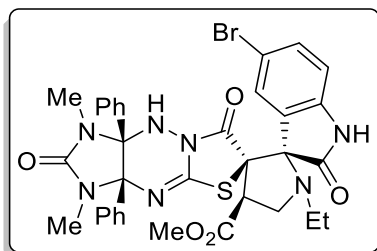
Метил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-1'-изопропил-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (48c)



Выход 512 мг (77%), белый порошок. Тпл: 261–263 °С. ИК (KBr), ν : 3257 (NH), 3188 (NH), 3060, 3031 (Ar), 2954, 2878 (Alk), 1731, 1691, 1641, 1586 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 0.88 (д, J = 7.0 Гц, 3H, CH₃), 0.93 (д, J = 6.9 Гц, 3H, CH₃), 2.50 (с, 3H, NCH₃), 2.59–2.72 (м, 4H, NCH₃, 1'-NCH), 3.45 (т, J = 8.2 Гц, 1H, 5'-H), 3.68 (с, 3H, OCH₃), 3.93 (т, J = 8.1 Гц, 1H, 5'-H), 4.04 (т, J = 8.0 Гц, 1H, 4'-H), 6.33 (д, J = 8.2 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.65 (д, J = 7.9 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92–7.18 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-Ar, 7''-Ar), 7.35 (д, J = 7.9 Гц, 1H, 4''-Ar), 7.43 (т, J = 7.7 Гц, 1H, 6''-Ar), 7.62 (с, 1H, 9-NH), 10.73 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ 17.98, 22.62 (2CH₃), 24.96, 25.82 (2NCH₃), 44.49 (1'-NCH), 46.74, 49.39, 51.95 (4'-C, 5'-C, OCH₃), 63.84 (C-6), 77.19, 79.60, 82.32 (2'-C, C-3a, C-9a), 109.99 (7''-C), 121.96, 123.84, 126.58, 127.10, 127.40, 127.60, 128.05, 130.33 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 133.89, 134.76 (2Ph-1), 143.57, 147.85 (7a''-C, 4a-C=N), 159.11 (2-C=O), 165.91 (7-C=O),

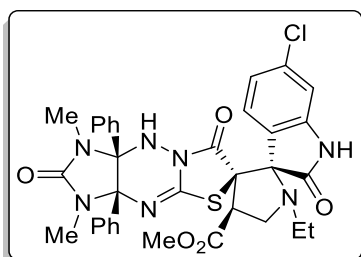
169.45 ($\underline{\text{CO}}_2\text{Me}$), 177.82 ($2''\text{-C=O}$); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$: 666.2493; найдено: 666.2482.

Метил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-5''-бром-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3а,9а-дифенил-1'-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]гиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (48d)



Выход 570 мг (78%), белый порошок. Тпл: 261–262 °С. ИК (KBr), ν : 3252 (NH), 3202, 3160 (NH), 3059, 3034 (Ar), 2981, 2943, 2880, 2840, 2826 (Alk), 1970, 1887 (Ar), 1733, 1690, 1640, 1585 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO_2Me) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.95 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH_3), 2.00–2.35 (м, 2H, $1'\text{-NCH}_2$), 2.51 (с, 3H, NCH_3), 2.66 (с, 3H, NCH_3), 3.57 (т, $J = 8.7$ Гц, 1H, $5'\text{-H}$), 3.63–3.68 (м, 4H, $5'\text{-H}$, OCH_3), 4.08 (т, $J = 8.4$ Гц, 1H, $4'\text{-H}$), 6.32 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.74 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.90–7.20 (м, 7H, 2Ph-3-5, $7''\text{-Ar}$), 7.44 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, $4''\text{-Ar}$), 7.70 (д. д., $J = 8.4, 2.1$ Гц, 1H, $6''\text{-Ar}$), 7.90 (с, 1H, 9-NH), 10.97 (с, 1H, $1''\text{-NH}$). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.65 (CH_3), 25.12, 25.91 (2NCH_3), 42.95 ($1'\text{-NCH}_2$), 49.39, 50.10 ($4'\text{-C}$, $5'\text{-C}$), 52.12 (OCH_3), 63.23 (C-6), 78.75, 79.62, 82.47 ($2'\text{-C}$, C-3а, C-9а), 112.00 ($7''\text{-C}$), 114.15, 125.77, 126.79, 127.19, 127.34, 127.64, 128.09, 129.89 (2Ph-2-6, $3a''\text{-C}$, $4''\text{-C}$, $5''\text{-C}$), 133.40, 133.99, 134.77 (2Ph-1, $6''\text{-C}$), 143.34, 147.66 ($7a''\text{-C}$, $4a\text{-C=N}$), 159.14 (2-C=O), 165.87 (7-C=O), 169.30 ($\underline{\text{CO}}_2\text{Me}$), 175.38 ($2''\text{-C=O}$); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{BrN}_7\text{O}_5\text{S}$: 730.1441; найдено: 730.1448.

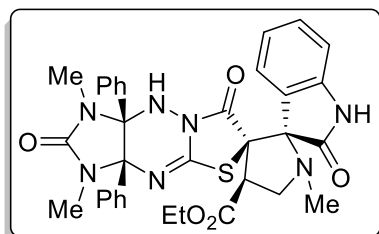
Метил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3а,9а-дифенил-6''-хлор-1'-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]гиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (48e)



Выход 527 мг (77%), белый порошок. Тпл: 260–261 °С. ИК (KBr), ν : 3296 (NH), 3216 (NH), 3066, 3032 (Ar), 2977, 2936, 2874, 2817 (Alk), 1900 (Ar), 1745, 1726, 1686, 1641, 1616 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO_2Me) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO): δ 0.94 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH_3), 2.00–2.19 (м, 1H, NCH_2), 2.20–2.40 (м, 1H, NCH_2), 2.51 (с, 3H, NCH_3), 2.62 (с, 3H, NCH_3), 3.49 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, $5'\text{-H}$), 3.68 (м, 4H, $5'\text{-H}$, OCH_3), 4.08 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, $4'\text{-H}$), 6.47 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.68 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.95 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, $7''\text{-Ar}$), 6.98–7.20 (м, 7H, 2Ph-3-5, $5''\text{-Ar}$), 7.39 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, $4''\text{-Ar}$), 7.53 (с, 1H, 9-NH), 10.94 (с, 1H, $1''\text{-NH}$). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.58 (CH_3), 24.98, 25.83 (2NCH_3), 42.68 ($1'\text{-NCH}_2$), 49.41, 51.07, 52.03 ($4'\text{-C}$, $5'\text{-C}$, OCH_3), 63.56 (C-6), 78.16, 79.77, 81.91 ($2'\text{-C}$, C-3а, C-9а), 109.97 ($7''\text{-C}$), 122.03, 122.57,

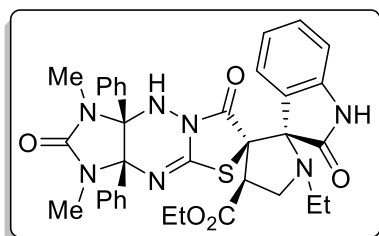
126.40, 127.13, 127.51, 127.72, 128.12, 129.43 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C), 133.89, 134.68, 134.85 (2Ph-1, 6''-C), 145.32, 148.05 (7a''-C, 4a-C=N), 159.06 (2-C=O), 166.35 (7-C=O), 169.01 (CO₂Me), 175.70 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₄H₃₂ClN₇O₅S: 686.1947; найдено: 686.1939.

Этил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]гиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (48f)



Выход 606 мг (93%), белый порошок. Тпл: 222–225 °С. ИК (KBr), ν : 3368 (NH), 3237 (NH), 3060 (Ar), 2975, 2942, 2875, 2790 (Alk), 1711, 1643 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.20 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.04 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.50 (с, 3H, NCH₃), 2.61 (с, 3H, NCH₃), 3.34–3.42 (м, 1H, 5'-H), 3.83 (т, $J = 8.9$ Гц, 1H, 5'-H), 3.99–4.31 (м, 3H, 4'-H, OCH₂), 6.29 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.62 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.89–7.20 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-Ar, 7''-Ar), 7.33 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.45 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6''-Ar), 7.74 (с, 1H, 9-NH), 10.76 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ 13.98 (CH₃), 25.04, 25.81 (2NCH₃), 34.83 (1'-NCH₃), 49.71, 52.69 (4'-C, 5'-C), 60.83 (OCH₂), 63.55 (C-6), 78.92, 79.45, 82.54 (2'-C, C-3a, C-9a), 109.86 (7''-C), 122.11, 122.77, 126.66, 127.11, 127.29, 127.35, 127.57, 128.06, 130.52 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 133.87, 134.64 (2Ph-1), 143.93, 147.56 (7a''-C, 4a-C=N), 159.03 (2-C=O), 166.18 (7-C=O), 168.58 (CO₂Et), 175.44 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₄H₃₃N₇O₅S: 652.2337; найдено: 652.2327.

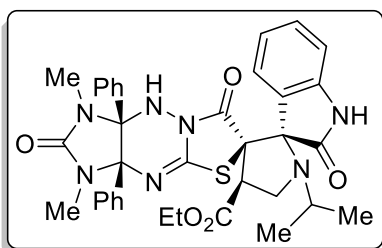
Этил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3а,9а-дифенил-1'-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]гиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (48g)



Выход 631 мг (95%), белый порошок. Тпл: 211–213 °С. ИК (KBr), ν : 3359 (NH), 3162 (NH), 3060 (Ar), 2970, 2940, 2886 (Alk), 1725, 1641, (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 0.93 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.20 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 2.00–2.38 (м, 2H, 1'-NCH₂), 2.50 (с, 3H, NCH₃), 2.61 (с, 3H, NCH₃), 3.50–3.60 (м, 1H, 5'-H), 3.73 (т, $J = 8.7$ Гц, 1H, 5'-H), 4.05 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 4'-H), 4.10–4.30 (м, 2H, OCH₂), 6.29 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.62 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.90–7.16 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-Ar, 7''-Ar), 7.34 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.44 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, 6''-Ar), 7.71 (с, 1H, 9-NH), 10.76 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР

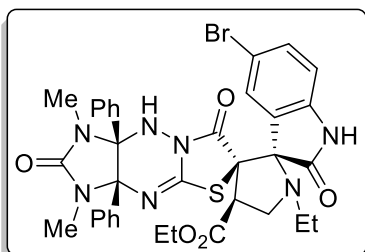
(75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.64, 14.02 (2CH₃), 25.06, 25.84 (2NCH₃), 42.80 (1'-NCH₂), 49.51, 49.82 (4'-C, 5'-C), 60.87 (OCH₂), 63.45 (C-6), 78.82, 79.46, 82.53 (2'-C, C-3a, C-9a), 109.87 (7''-C), 122.10, 123.39, 126.68, 127.16, 127.30, 127.39, 127.63, 128.11, 130.47 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 133.89, 134.67 (2Ph-1), 143.96, 147.66 (7a''-C, 4a-C=N), 159.06 (2-C=O), 166.11 (7-C=O), 168.74 (CO₂Et), 175.85 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₅H₃₅N₇O₅S: 666.2493; найдено: 666.2484.

Этил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-1'-изопропил-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (48h)



Выход 544 мг (80%), белый порошок. Тпл: 209–210 °С. ИК (KBr), ν : 3241 (NH), 3186 (NH), 3069, 3033 (Ar), 2967, 2933, 2897, 2833 (Alk), 1717, 1644 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.90 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H, CH₃), 0.96 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H, CH₃), 1.23 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.54–2.71 (м, 4H, NCH₃, 1'-NCH), 3.48 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 5'-H), 3.86–4.32 (м, 4H, OCH₂, 5'-H, 4'-H), 6.28 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.63 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.90–7.21 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-Ar, 7''-Ar), 7.34 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.47 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-Ar), 7.70 (с, 1H, 9-NH), 10.76 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 14.09 (CH₃), 18.12, 22.78 (2CH₃), 25.11, 25.90 (2NCH₃), 44.79 (1'-NCH), 46.92, 48.61 (4'-C, 5'-C), 60.89 (OCH₂), 63.81 (C-6), 77.49, 79.47, 82.66 (2'-C, C-3a, C-9a), 110.07 (7''-C), 122.03, 123.82, 126.78, 127.17, 127.20, 127.42, 127.66, 127.71, 128.16, 130.44 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 133.94, 134.80 (2Ph-1), 143.67, 147.74 (7a''-C, 4a-C=N), 159.15 (2-C=O), 165.87 (7-C=O), 169.07 (CO₂Et), 178.01 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₆H₃₇N₇O₅S: 680.2650; найдено: 680.2632.

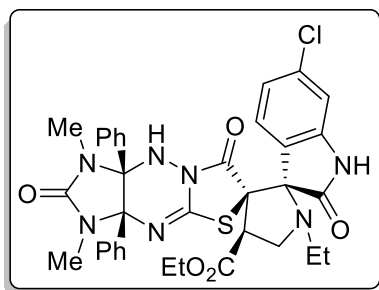
Этил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-5''-бром-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1'-этил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (48i)



Выход 610 мг (82%), белый порошок. Тпл: 244–245 °С. ИК (KBr), ν : 3247 (NH), 3188, 3152 (NH), 3061, 3034 (Ar), 2981, 2938, 2872, 2823 (Alk), 1967, 1880 (Ar), 1731, 1689, 1638, 1584 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.97 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.23 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 2.03–2.40 (м, 2H, 1'-NCH₂), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.64 (с, 3H, NCH₃), 3.58–3.71 (м, 2H, 5'-H), 4.00–4.30 (м, 3H, 4'-H, OCH₂), 6.27 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.74 (д, $J = 7.4$

Гц, 2H, Ph-2,6), 6.90–7.20 (м, 7H, 2Ph-3-5, 7''-Ar), 7.42 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.70 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, 6''-Ar), 8.00 (с, 1H, 9-NH), 10.93 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.60, 13.95 (2CH₃), 25.09, 25.83 (2NCH₃), 42.97 (1'-NCH₂), 48.39, 50.30 (4'-C, 5'-C), 60.88 (OCH₂), 63.12 (C-6), 78.91, 79.38, 82.77 (2'-C, C-3a, C-9a), 111.89 (7''-C), 114.07, 125.60, 126.88, 127.10, 127.20, 127.51, 127.60, 128.01, 129.49 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C), 133.35, 133.89, 134.67 (2Ph-1, 6''-C), 143.29, 147.33 (7a''-C, 4a-C=N), 159.01 (2-C=O), 165.59 (7-C=O), 168.75 (CO₂Et), 175.35 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₃₅H₃₄BrN₇O₅S: 744.1598; найдено: 744.1586.

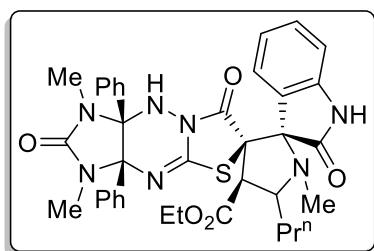
Этил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-6''-хлор-1'-этил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (48j)



Выход 517 мг (74%), белый порошок. Тпл: 190–192 °С. ИК (KBr), ν : 3293 (NH), 3213 (NH), 3064, 3031 (Ar), 2979, 2934, 2856, 2815 (Alk), 1731, 1688, 1645, 1613 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.94 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.21 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 2.00–2.36 (м, 2H, 1'-NCH₂), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.62 (с, 3H, NCH₃),

3.51 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 5'-H), 3.70 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H, 5'-H), 4.06 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H, 4'-H), 4.11–4.31 (м, 2H, OCH₂), 6.41 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.66 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.90–7.20 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-Ar, 7''-Ar), 7.36 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.64 (с, 1H, 9-NH), 10.94 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.70, 14.08 (2CH₃), 25.12, 25.87 (2NCH₃), 42.83 (1'-NCH₂), 49.69, 50.18 (4'-C, 5'-C), 61.03 (OCH₂), 63.42 (C-6), 78.47, 79.64, 82.24 (2'-C, C-3a, C-9a), 110.04 (7''-C), 122.09, 122.53, 126.61, 127.22, 127.53, 127.77, 127.83, 128.22, 129.19 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C), 133.91, 134.67, 134.97 (2Ph-1, 6''-C), 145.44, 147.96 (7a''-C, 4a-C=N), 159.04 (2-C=O), 166.28 (7-C=O), 168.61 (CO₂Et), 175.80 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₃₅H₃₄ClN₇O₅S: 700.2103; найдено: 700.2110.

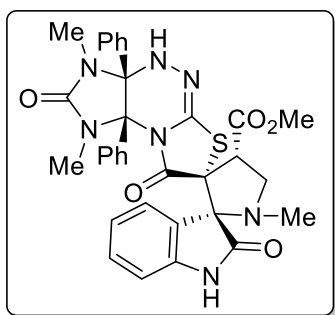
Этил (2'R*,3aS*,4'S*,6R*,9aR*)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-5'-пропил-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (48k)



Выход 214 мг (31%), белый порошок. Тпл: 191–192 °С. ИК (KBr), ν : 3156 (NH), 3086, 3033 (Ar), 2957, 2932, 2873 (Alk), 1715, 1647, 1620, 1585 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.94 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.21 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.30–1.47 (м, 2H, CH₂),

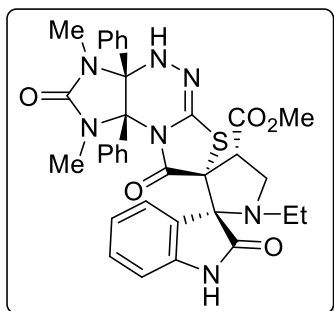
1.48–1.80 (м, 2H, 5'-C-CH₂), 1.98 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.61 (с, 3H, NCH₃), 3.60 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, 5'-H), 4.00–4.10 (м, 1H, 4'-H), 4.11–4.30 (м, 2H, OCH₂), 6.22 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.61 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.90–7.18 (м, 8H, 2Ph-3-5, 5''-Ar, 7''-Ar), 7.29 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.48 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6''-Ar), 7.79 (с, 1H, 9-NH), 10.75 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ 13.97, 14.42 (2CH₃), 17.86 (CH₂), 25.10, 25.86 (2NCH₃), 33.18, 34.06 (1'-NCH₃, 5'-C-CH₂), 55.11, 55.17 (4'-C, 5'-C), 60.90 (OCH₂), 61.98 (C-6), 79.38, 80.15, 82.79 (2'-C, C-3a, C-9a), 109.83 (7''-C), 122.19, 123.10, 126.72, 127.00, 127.16, 127.33, 127.62, 127.69, 128.14, 130.66 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 133.83, 134.56 (2Ph-1), 143.88, 147.28 (7a''-C, 4a-C=N), 159.09 (2-C=O), 166.28 (7-C=O), 168.78 (CO₂Et), 175.65 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₇H₃₉N₇O₅S: 694.2806; найдено: 694.2801.

Метил (2'S*,3aR*,4'S*,7R*,9aS*)-1,1',3-триметил-2,2'',8-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,4,9a-гексагидро-8H-диспиро[имидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (49a)



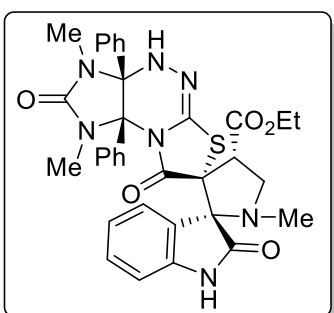
Выход 324 мг (51%), белый порошок. Тпл: 259–260 °С. ИК (KBr), ν : 3335 (NH), 3228 (NH), 3065, 3033 (Ar), 2955, 2927, 2877, 2796 (Alk), 1958 (Ar), 1750, 1729, 1704, 1650, 1622, 1599 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 2.03 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.33 (с, 3H, NCH₃), 2.38 (с, 3H, NCH₃), 3.34–3.41 (м, 1H, 5'-H), 3.54 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H, 5'-H), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 4.78 (д, д., $J = 10.7, 6.9$ Гц, 1H, 4'-H), 6.47–6.68 (м, 2H, Ph-2,6), 6.70–7.39 (м, 11H, Ph-2,6, 2Ph-3-5, 5''-7''-Ar), 7.62 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.73 (с, 1H, 4-NH), 10.44 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ 25.20, 29.37 (2NCH₃), 34.52 (1'-NCH₃), 48.71, 50.67, 52.23 (4'-C, 5'-C, OCH₃), 68.89 (C-7), 77.82, 81.27, 86.46 (2'-C, C-3a, C-9a), 110.12 (7''-C), 120.93, 121.70 (4''-C, 3a''-C), 126.81, 127.25, 127.67, 127.75, 128.02, 128.51 (2Ph-2-6, 5''-C), 130.81, 132.14, 133.31 (2Ph-1, 6''-C), 137.06, 142.97 (7a''-C, 5a-C=N), 157.12 (2-C=O), 167.40, 169.55 (8-C=O, CO₂Me), 174.84 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₃H₃₁N₇O₅S: 638.2180; найдено: 638.2194.

Метил (2'S*,3aR*,4'S*,7R*,9aS*)-1,3-диметил-2,2'',8-триоксо-3a,9a-дифенил-1'-этил-1,2,3,3a,4,9a-гексагидро-8H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[2,3-c][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (49b)



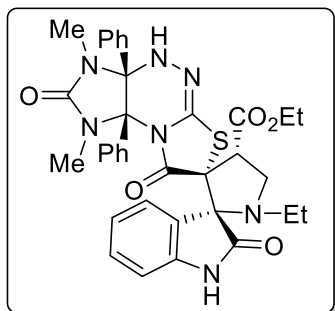
Выход 352 мг (54%), белый порошок. Тпл: 234–235 °С. ИК (KBr), ν : 3312 (NH), 3268 (NH), 3094, 3065 (Ar), 2974, 2951, 2909, 2895, 2872 (Alk), 1962 (Ar), 1724, 1659, 1616 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.95 (т, J = 7.0 Гц, 3H, CH₃), 2.11–2.34 (м, 2H, 1'-NCH₂), 2.35 (с, 3H, NCH₃), 2.40 (с, 3H, NCH₃), 3.20–3.30 (м, 1H, 5'-H), 3.59 (т, J = 7.4 Гц, 1H, 5'-H), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 4.82 (т, J = 9.2 Гц, 1H, 4'-H), 6.39–6.61 (м, 2H, Ph-2,6), 6.63–7.53 (м, 11H, Ph-2,6, 2Ph-3-5, 5''-7''-Ar), 7.64 (д, J = 7.9 Гц, 1H, 4''-Ar), 7.74 (с, 1H, 4-NH), 10.43 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.49 (CH₃), 25.22, 29.39 (2NCH₃), 42.69 (1'-NCH₂), 48.37, 52.26 (4'-C, 5'-C, OCH₃), 68.72 (C-7), 77.66, 81.26, 86.41 (2'-C, C-3a, C-9a), 110.09 (7''-C), 120.93, 122.20 (4''-C, 3a''-C), 126.83, 127.25, 127.68, 128.03, 128.53 (2Ph-2-6, 5''-C), 130.76, 132.16, 133.34 (2Ph-1, 6''-C), 137.02, 142.95 (7a''-C, 5a-C=N), 157.13 (2-C=O), 167.36, 169.56 (8-C=O, CO₂Me), 175.22 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₄H₃₃N₇O₅S: 652.2337; найдено: 652.2314.

Этил (2'S*,3aR*,4'S*,7R*,9aS*)-1,1',3-триметил-2,2'',8-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,4,9a-гексагидро-8H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[2,3-c][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (49c)



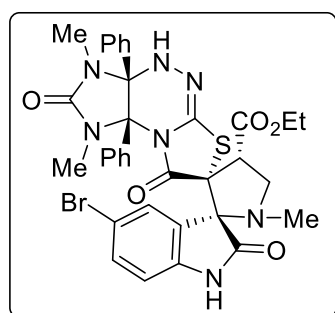
Выход 474 мг (73%), белый порошок. Тпл: 254–255 °С. ИК (KBr), ν : 3341 (NH), 3237 (NH), 3067, 3033 (Ar), 2978, 2936, 2875, 2786 (Alk), 1957 (Ar), 1729, 1708, 1652, 1620, 1599 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.37 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.02 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.32 (с, 3H, NCH₃), 2.35 (с, 3H, NCH₃), 3.2–3.32 (м, 1H, 5'-H), 3.55 (д. д., J = 9.1, 7.0 Гц, 1H, 5'-H), 4.20–4.40 (м, 2H, OCH₂), 4.75 (д. д., J = 10.5, 6.7 Гц, 1H, 4'-H), 6.53–6.56 (м, 2H, Ph-2,6), 6.62–7.58 (м, 11H, Ph-2,6, 2Ph-3-5, 5''-7''-Ar), 7.63 (д, J = 7.6 Гц, 1H, 4''-Ar), 7.73 (с, 1H, 4-NH), 10.43 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 14.72 (CH₃), 25.78, 29.60 (2NCH₃), 35.03 (1'-NCH₃), 49.53, 51.33 (4'-C, 5'-C), 61.88 (OCH₃), 69.56 (C-7), 78.37, 82.06, 87.49 (2'-C, C-3a, C-9a), 110.50 (7''-C), 121.57, 122.18 (4''-C, 3a''-C), 127.38, 127.72, 128.25, 128.40, 128.53, 129.07 (2Ph-2-6, 5''-C), 131.41, 132.56, 133.76 (2Ph-1, 6''-C), 138.40, 143.56 (7a''-C, 5a-C=N), 157.58 (2-C=O), 168.06, 169.63 (8-C=O, CO₂Et), 175.23 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₄H₃₃N₇O₅S: 652.2337; найдено: 652.2326.

Этил (2'S*,3aR*,4'S*,7R*,9aS*)-1,3-диметил-2,2'',8-триоксо-3a,9a-дифенил-1'-этил-1,2,3,3a,4,9a-гексагидро-8H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[2,3-c][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (49d)



Выход 272 мг (41%), белый порошок. Тпл: 245–246 °С. ИК (KBr), ν : 3242 (NH), 3141 (NH), 3089, 3035 (Ar), 2997, 2974, 2934, 2866, 2834 (Alk), 1901 (Ar), 1748, 1733, 1714, 1654, 1622, 1600 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 0.94 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.38 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.00–2.29 (м, 2H, 1'-NCH₂), 2.33 (с, 3H, NCH₃), 2.36 (с, 3H, NCH₃), 3.20–3.32 (м, 1H, 5'-H), 3.59 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H, 5'-H), 4.20–4.50 (м, 2H, OCH₂), 4.78 (д. д., $J = 10.7, 7.0$ Гц, 1H, 4'-H), 6.54–6.57 (м, 2H, Ph-2,6), 6.76 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 7''-Ar), 6.82–7.56 (м, 10H, 5''-Ar, 6''-Ar, Ph-2,6, 2Ph-3-5), 7.64 (д, $J = 6.5$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.73 (с, 1H, 4-NH), 10.41 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ 13.49, 14.21 (2CH₃), 25.27, 29.10 (2NCH₃), 42.66 (1'-NCH₂), 48.65 (4'-C, 5'-C), 61.36 (OCH₂), 68.88 (C-7), 77.71, 81.53, 86.93 (2'-C, C-3a, C-9a), 109.95 (7''-C), 121.01, 122.18 (4''-C, 3a''-C), 126.89, 127.20, 127.73, 127.78, 128.00, 128.55 (2Ph-2-6, 5''-C), 130.82, 132.10, 133.34 (2Ph-1, 6''-C), 137.76, 143.06 (7a''-C, 5a-C=N), 157.05 (2-C=O), 167.49, 169.21 (8-C=O, CO₂Et), 175.20 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₅H₃₅N₇O₅S: 666.2493; найдено: 666.2488.

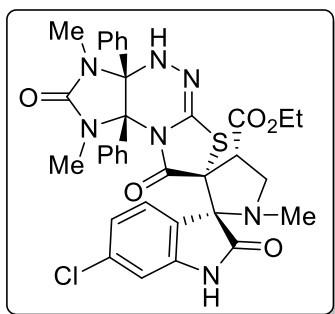
Этил (2'S*,3aR*,4'S*,7R*,9aS*)-5''-бром-1,1',3-триметил-2,2'',8-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,4,9a-гексагидро-8H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[2,3-c][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (49e)



Выход 342 мг (47%), белый порошок. Тпл: 231–232 °С. ИК (KBr), ν : 3342 (NH), 3270 (NH), 3058 (Ar), 2948, 2876, 2791 (Alk), 1960 (Ar), 1732, 1658, 1618 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1.35 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.06 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.42 (с, 3H, NCH₃), 2.46 (с, 3H, NCH₃), 3.26–3.33 (м, 1H, 5'-H), 3.55 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H, 5'-H), 4.20–4.48 (м, 2H, OCH₂), 4.76 (д. д., $J = 10.7, 7.0$ Гц, 1H, 4'-H), 6.20–6.70 (м, 3H, Ph-2,6, Ph-4), 6.77 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, 7''-Ar), 6.81–7.48 (м, 7H, 2Ph-3,5, Ph-4, Ph-2,6), 7.52 (д. д., $J = 8.3, 2.1$ Гц, 1H, 6''-Ar), 7.78–7.79 (м, 2H, 4''-Ar, 4-NH), 10.67 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ 14.20 (CH₃), 25.11, 29.64 (2NCH₃), 34.64 (1'-NCH₃), 48.36, 50.83 (4'-C, 5'-C), 61.30 (OCH₂), 68.54 (C-7), 78.04, 81.29, 86.75 (2'-C, C-3a, C-9a), 112.19 (7''-C), 113.01, 123.81, 127.01, 127.23, 127.74, 128.20, 128.64, 129.99 (2Ph-2-6, 4''-C, 3a''-C, 5''-C), 131.73, 133.25, 133.91 (2Ph-1, 6''-C), 136.58, 142.18 (7a''-C, 5a-C=N), 156.97 (2-C=O), 167.39, 168.98 (8-C=O,

$\underline{\text{CO}_2\text{Et}}$), 174.24 ($2''\text{-C=O}$); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{BrN}_7\text{O}_5\text{S}$: 730.1442; найдено: 730.1434.

Этил (2'S*,3aR*,4'S*,7R*,9aS*)-1,1',3-триметил-2,2'',8-триоксо-3a,9a-дифенил-6''-хлор-1,2,3,3a,4,9a-гексагидро-8H-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (49f)



Выход 478 мг (70%), белый порошок. Тпл: 240–241 °С. ИК (KBr), ν : 3326 (NH), 3268 (NH), 3062, 3041 (Ar), 2968, 2940, 2873, 2850, 2794 (Alk), 1956 (Ar), 1732, 1675, 1612 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO_2Et) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 1.36 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 2.05 (с, 3H, $1'\text{-NCH}_3$), 2.38 (с, 3H, NCH_3), 2.48 (с, 3H, NCH_3), 3.23–3.32 (м, 1H, $5'\text{-H}$), 3.57 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H, $5'\text{-H}$), 4.20–4.48 (м, 2H, OCH_2), 4.73 (д. д., $J = 10.7, 6.8$ Гц, 1H, $4'\text{-H}$), 6.00–7.69 (м, 13H, 2Ph, $4''\text{-}7''\text{-Ar}$), 7.77 (с, 1H, 4-NH), 10.63 (с, 1H, $1''\text{-NH}$). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 14.18 (CH_3), 25.06, 29.60 (2NCH_3), 34.52 ($1'\text{-NCH}_3$), 48.42, 50.79 ($4'\text{-C}$, $5'\text{-C}$), 61.29 (OCH_2), 68.53 (C-7), 77.83, 81.26, 86.64 ($2'\text{-C}$, C-3a, C-9a), 110.62 ($7''\text{-C}$), 120.47, 120.88, 126.96, 127.22, 127.72, 128.16, 128.60, 129.06 (2Ph-2-6, $4''\text{-C}$, $3a''\text{-C}$, $5''\text{-C}$), 131.79, 133.20, 135.61 (2Ph-1, $6''\text{-C}$), 136.68, 144.25 ($7a''\text{-C}$, $5a\text{-C=N}$), 156.97 (2-C=O), 167.39, 168.98 (8-C=O, $\underline{\text{CO}_2\text{Et}}$), 174.24 ($2''\text{-C=O}$); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_5\text{S}$: 686.1947; найдено: 686.1941.

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

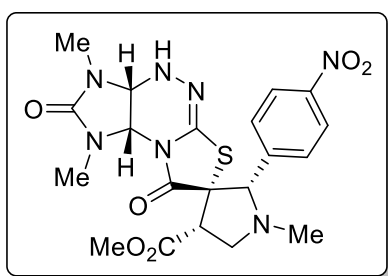
4.9.1 Основно-индуцируемые перегруппировки спиропирролидинового производного имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазина 43a

Метод А (синтез изомера **50**): к суспензии соединения **43a** (0.489 г, 1 ммоль) в 50 мл MeOH добавляли 30%-ый метанольный раствор MeONa (0.047 мл, 0.25 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После реакции нейтрализовали реакционную массу HCl (конц.) (0.023 мл, 0.25 ммоль). Затем растворитель упаривали, а сухой остаток растворяли в 50 мл кипящего EtOAc и отделяли нерастворимый неорганический осадок. Образующийся через 2 суток осадок соединения **50** фильтровали, промывали EtOAc, затем водой и сушили. Эфирный фильтрат упаривали досуха и образующийся твердый остаток перекристаллизовывали из 4 мл кипящего MeCN. Образующийся через несколько часов осадок соединения **50** фильтровали, промывали MeCN, затем водой и сушили.

Метод Б (синтез изомера **50**): к суспензии **43а** (0.489 г, 1 ммоль) в 50 мл MeOH добавляли триэтиламин (0.276 мл, 2 ммоль). Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 36 часов. Затем растворитель упаривали, сухой остаток перекристаллизовывали из 50 мл кипящего EtOAc. Образующийся через 2 суток осадок соединения **51** фильтровали, промывали EtOAc, затем водой и сушили. Эфирный фильтрат упаривали досуха и образующийся твердый остаток перекристаллизовывали из 4 мл кипящего MeCN. Образующийся через несколько часов осадок соединения **50** фильтровали, промывали MeCN, затем водой и сушили.

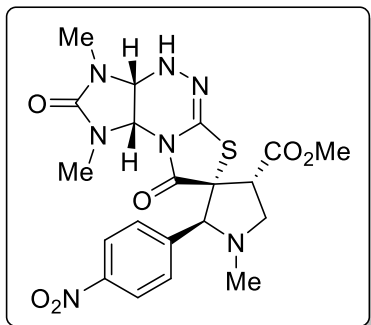
Метод В (синтез изомера **51**): к суспензии **43а** (0.489 г, 1 ммоль) в 50 мл MeOH добавляли 30%-ый метанольный раствор MeONa (0.186 мл, 1 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. После реакции нейтрализовали реакционную массу HCl (конц.) (0.091 мл, 1 ммоль). Образующийся осадок соединения **51** фильтровали, промывали EtOAc, затем водой и сушили.

Метил (2'S*,3aR*,4'R*,7S*,9aS*)-1,1',3-триметил-2'-(4-нитрофенил)-2,8-диоксо-1,2,3,3a,4,9a-гексагидро-8H-спиро[имидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин]-4'-карбоксилат (50)



Выход 264 мг (54%) (метод А), 225 мг (46%) (метод Б), белый порошок. Тпл: 220–221 °С. ИК (KBr), ν : 3314 (NH), 3081 (Ar), 2975, 2949, 2856, 2794 (Alk), 1750, 1722, 1704, 1646 (C=N, C=O, CO₂Me) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.20 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.83–2.92 (м, 4H, NCH₃, 5'-H), 3.52 (с, 3H, OCH₃), 3.59 (д. д., $J = 9.9, 7.0$ Гц, 1H, 5'-H), 4.24 (д. д., $J = 10.8, 6.9$ Гц, 1H, 4'-H), 4.30 (с, 1H, 2'-H), 4.66 (д. д., $J = 6.6, 1.9$ Гц, 1H, 9a-H), 5.59 (д, $J = 6.5$ Гц, 1H, 3a-H), 7.41 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, 4-NH), 7.45 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar-3,5), 8.23 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 28.02, 31.60 (2NCH₃), 39.72 (1'-NCH₃), 51.99 (4'-CH), 52.30 (OCH₃), 53.42 (5'-CH), 65.91 (3a-C), 67.06 (9a-C), 68.47 (3'-C), 76.02 (2'-CH), 123.60 (Ar-2,6), 130.35 (Ar-3,5), 136.35 (5a-C=N), 143.03 (Ar-1), 147.89 (Ar-4), 159.15 (2-C=O), 169.61, 171.57 (CO₂Me, 8-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₂₀H₂₃N₇O₆S: 490.1503; найдено: 490.1497.

Метил (2'S*,3aR*,4'S*,7R*,9aS*)-1,1',3-триметил-2'-(4-нитрофенил)-2,8-диоксо-1,2,3,3a,4,9a-гексагидро-8H-спиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[2,3-c][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин]-4'-карбоксилат (51)



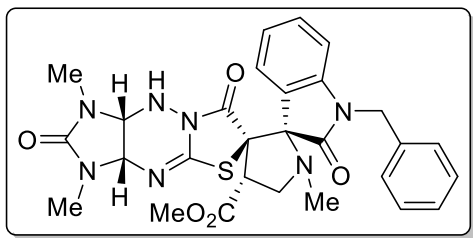
Выход 44 мг (9%) (метод А), 64 мг (13%) (метод Б), 333 мг (68 %) (метод В), белый порошок. Тпл: 251–252 °С. ИК (KBr), ν : 3281 (NH), 3071, 3039 (Ar), 2989, 2953, 2915, 2865, 2798 (Alk), 1744, 1729, 1710, 1656 (C=N, C=O, CO₂Me) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.17 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.18 (с, 3H, NCH₃), 2.43 (с, 3H, NCH₃), 2.74 (т, $J = 9.8$ Гц, 1H, 5'-H), 3.56 (д. д., $J = 9.4, 7.0$ Гц, 1H, 5'-H), 3.64 (с, 3H, OCH₃), 3.80 (д. д., $J = 10.2, 6.9$ Гц, 1H, 4'-H), 3.91 (с, 1H, 2'-H), 4.54 (д. д., $J = 6.1, 2.0$ Гц, 1H, 3a-H), 5.21 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, 9a-H), 7.57 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, 4-NH), 7.63 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar-3,5), 8.14 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar-2,6). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 28.19, 30.92 (2NCH₃), 39.73 (1'-NCH₃), 52.46 (OCH₃), 52.51 (4'-CH), 57.20 (5'-CH), 65.05 (3'-C), 65.63 (3a-C), 66.01 (9a-C), 81.02 (2'-CH), 123.69 (Ar-2,6), 129.51 (Ar-3,5), 134.74 (5a-C=N), 142.51 (Ar-1), 148.21 (Ar-4), 158.95 (2-C=O), 170.39, 171.35 (CO₂Me, 8-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₂₀H₂₃N₇O₆S: 490.1503; найдено: 490.1497.

4.9.2 Основно-индуцируемые перегруппировки диспиропирролидиновых производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов 40а,с и 46а

4.9.2.1 Синтез линейных анти-экзо эпимеров 52а,б

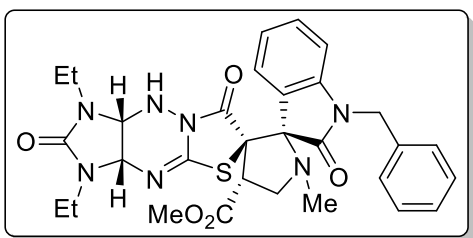
К раствору 0.5 ммоль **40а,с** в 100 мл (для **40а**) или 10 мл (для **40с**) MeOH добавляли 0.25 ммоль (0.046 мл) (для **40а**) или 0.125 ммоль (0.023 мл) (для **40с**) 30%-ого метанольного раствора MeONa. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов (для **52а**) или 2 часов (для **52б**), после чего реакционную массу подкисляли HCl (конц.) до pH=7, растворитель упаривали, образующиеся твердые остатки растирали с 5 мл воды, а образующиеся после этого осадки фильтровали, промывали водой и сушили.

Метил (2'*R**,3*aS**,4'*R**,6*R**,9*aR**)-1''-бензил-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-1,2,3,3*a*,9,9*a*-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (52*a*)



Выход 506 мг (88%), белый порошок. Тпл: 274–275 °С. ИК (KBr), ν : 3292 (NH), 3084, 3013 (Ar), 2960, 2933, 2855, 2791 (Alk), 1756, 1741, 1705, 1649, 1610 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.98 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.59 (с, 3H, NCH₃), 2.68 (с, 3H, NCH₃), 3.36–3.42 (м, 1H, 5'-H), 3.52 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (д. д., $J = 8.8, 5.9$ Гц, 1H, 5'-H), 4.37 (д. д., $J = 11.0, 5.8$ Гц, 1H, 4'-H), 4.51 (д. д., $J = 5.9, 2.5$ Гц, 1H, 9*a*-H), 4.62 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, 3*a*-H), 4.89 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H, 1''-NCH₂), 4.95 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H, 1''-NCH₂), 6.67 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, 9-NH), 6.97 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, 7''-Ar), 7.02–7.15 (м, 2H, 4''-Ar, 5''-Ar), 7.23–7.43 (м, 6H, Ph-2,6, 6''-Ar). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 26.84, 27.89 (2NCH₃), 35.48 (1'-NCH₃), 42.82 (1''-NCH₂), 48.34 (5'-C), 52.23 (4'-C, OCH₃), 61.21 (3'-C), 64.88, 66.03 (C-3*a*, C-9*a*), 78.50 (2'-C), 109.93 (7''-C), 121.62, 123.80, 125.39, 127.51, 127.68, 128.69, 130.81 (Ph-2-6, 3*a*''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 135.89 (Ph-1), 144.22, 148.58 (7*a*''-C, 4*a*-C=N), 158.63, 166.00, 170.06, 174.48 (2-C=O, 7-C=O, CO₂Me, 2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₂₈H₂₉N₇O₅S: 576.2023; найдено: 576.2031.

Метил (2'*R**,3*aS**,4'*R**,6*R**,9*aR**)-1''-бензил-1'-метил-2,2'',7-триоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3*a*,9,9*a*-гексагидро-7*H*-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (52*b*)



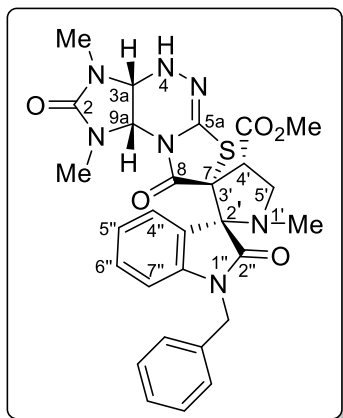
Выход 573 мг (95%), белый порошок. Тпл: 231–232 °С. ИК (KBr), ν : 3284 (NH), 3063 (Ar), 2979, 2958, 2934, 2862, 2790 (Alk), 1742, 1727, 1700, 1653, 1611 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.97 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.06 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.98 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.91–3.08 (м, 2H, NCH₂), 3.13–3.29 (м, 2H, NCH₂), 3.38–3.42 (м, 1H, 5'-H), 3.53 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (д. д., $J = 8.6, 6.0$ Гц, 1H, 5'-H), 4.39 (д. д., $J = 11.0, 6.3$ Гц, 1H, 4'-H), 4.60–4.72 (м, 2H, 3*a*-H, 9*a*-H), 4.81–5.01 (м, 2H, 1''-NCH₂), 6.63 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, 9-NH), 6.97 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, 7''-Ar), 7.02–7.13 (м, 2H, 4''-Ar, 5''-Ar), 7.28–7.42 (м, 6H, Ph-2,6, 6''-Ar). Спектр ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11.61, 13.30 (2CH₃), 34.08, 34.55 (2NCH₂), 35.51 (1'-NCH₃), 42.80 (1''-NCH₂), 47.96 (5'-C), 52.17, 52.29 (4'-C, OCH₃), 61.13 (3'-C), 62.53, 63.18 (C-3*a*, C-9*a*), 78.45 (2'-C), 109.91 (7''-C), 121.59, 123.82, 125.33, 127.50, 127.66, 128.68, 130.79 (Ph-2-6, 3*a*''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 135.90 (Ph-1), 144.18, 148.45 (7*a*''-C, 4*a*-C=N), 157.60, 165.93, 169.96, 174.49 (2-C=O, 7-C=O, CO₂Me, 2''-C=O); Масс-

спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{30}H_{33}N_7O_5S$: 604.2336; найдено: 604.2334.

4.9.2.2 Синтез ангулярных *анти-эндо* продуктов 54a,b и 55

Метил (2'S*,3aR*,4'S*,7R*,9aS*)-1''-бензил-1,1',3-триметил-2,2'',8-триоксо-1,2,3,3a,4,9a-гексагидро-8H-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (54a)

К кипящей суспензии 0.5 ммоль (0.288 г) **40a** в 10 мл MeOH добавляли 0.125 ммоль (0.023 мл) 30%-ого метанольного раствора MeONa. Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 4 часов, после чего реакционную массу подкисляли HCl (конц.) до pH=7, а образующийся на следующий день кристаллический осадок фильтровали, промывали холодным MeOH, затем водой и сушили.

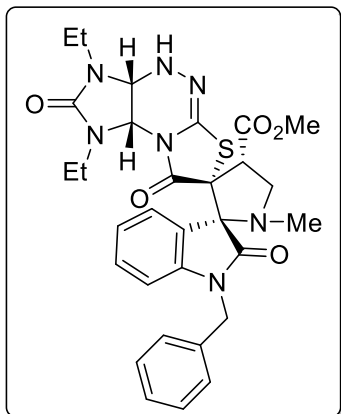


Выход 202 мг (35%), белый порошок. Тпл: 253–254 °С. ИК (KBr), ν : 3293 (NH), 3089, 3056, 3027 (Ar), 2975, 2946, 2924, 2873, 2842, 2786 (Alk), 1763, 1717, 1661, 1611 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.01 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 2.86 (с, 3H, NCH₃), 3.37–3.46 (м, 1H, 5'-H), 3.51–3.64 (м, 4H, 5'-H, OCH₃), 4.66 (д. д., $J = 6.7, 2.0$ Гц, 1H, 3a-H), 4.75–5.04 (м, 3H, 1''-NCH₂, 4'-H), 5.47 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, 9a-H), 6.79 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, 7''-Ar), 7.02 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 5''-Ar), 7.22–7.39 (м, 6H, Ph-2-6, 6''-Ar), 7.54 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, 4-NH), 7.67 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 4''-Ar). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 27.59, 31.34 (2NCH₃), 34.51 (1'-NCH₃), 42.87 (1''-NCH₂), 49.77 (4'-C), 50.65 (5'-C), 51.78 (OCH₃), 65.88 (C-3a), 66.88 (C-9a), 68.63 (3'-C), 77.37 (2'-C), 109.39 (7''-C), 121.79, 122.04, 127.28, 127.35, 127.92, 128.53, 130.70 (Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 135.86, 136.05, 143.85 (Ph-1, 7a''-C, 5a-C=N), 158.68 (2-C=O), 168.91 (8-C=O), 169.32 (CO₂Me), 173.15 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M + H]^+$ рассчитано для $C_{28}H_{29}N_7O_5S$: 576.2024; найдено: 576.2018.

Метил (2'S*,3aR*,4'S*,7R*,9aS*)-1''-бензил-1'-метил-2,2'',8-триоксо-1,3-диэтил-1,2,3,3a,4,9a-гексагидро-8H-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (54b)

К раствору 0.5 ммоль (0.301 г) **40c** в 10 мл MeOH добавляли 0.125 ммоль (0.023 мл) 30%-ого метанольного раствора MeONa. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, после чего реакционную массу

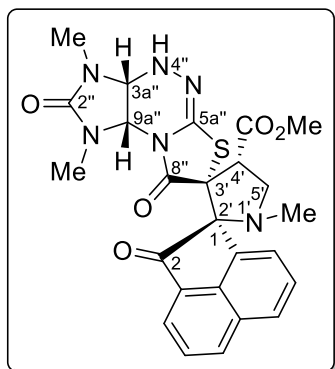
подкисляли HCl (конц.) до pH=7, а образующийся на следующий день кристаллический осадок фильтровали, промывали холодным MeOH, затем водой и сушили.



Выход 283 мг (47%), белый порошок. Тпл: 211–212 °С. ИК (KBr), ν : 3276 (NH), 3069, 3030 (Ar), 2974, 2943, 2869, 2846, 2792 (Alk), 1729, 1699, 1654, 1608 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0.91 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.10 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.01 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.90–3.22 (м, 3H, NCH₂), 3.35–3.42 (м, 1H, 5'-H), 3.47–3.62 (м, 5H, OCH₃, NCH₂, 5'-H), 4.70–4.81 (м, 2H, 3a-H, 1''-NCH₂), 4.90–5.10 (м, 2H, 1''-NCH₂, 4'-H), 5.54 (д, $J = 6.5$ Гц, 1H, 9a-H), 6.77 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 7''-Ar), 7.03 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H, 5''-Ar), 7.22–7.40 (м, 6H, Ph-2-6, 6''-Ar), 7.53 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, 4-NH), 7.68 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-Ar). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.43, 13.29 (2CH₃), 34.53 (NCH₂), 34.57 (1'-NCH₃), 37.67 (NCH₂), 42.92 (1''-NCH₂), 49.82 (4'-C), 50.70 (5'-C), 51.86 (OCH₃), 63.98, 64.32 (C-3a, C-9a), 68.66 (3'-C), 77.46 (2'-C), 109.47 (7''-C), 121.90, 122.12, 127.39, 127.42, 127.99, 128.58, 130.78 (Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 135.97, 135.99, 144.01 (Ph-1, 7a''-C, 5a-C=N), 157.81 (2-C=O), 168.99 (8-C=O), 169.43 (CO₂Me), 173.21(2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₀H₃₃N₇O₅S: 604.2337; найдено: 604.2328.

Метил (1S*,3'R*,3a''R*,4'S*,9a''S*)-1',1'',3''-триметил-2,2'',8''-триоксо-1'',2'',3'',3a'',4'',9a''-гексагидро-2H,8''H-диспиро[аценафтилен-1,2'-пирролидин-3',7''-имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин]-4'-карбоксилат (55)

К кипящему раствору 0.5 ммоль (0.260 г) **46a** в 12.5 мл MeOH добавляли 0.125 ммоль (0.023 мл) 30%-ого метанольного раствора MeONa. Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 1 часа, после чего реакционную массу подкисляли HCl (конц.) до pH=7, а образующийся на следующий день кристаллический осадок фильтровали, промывали холодным MeOH, затем водой и сушили.



сушили.

Выход 312 мг (60%), желтый порошок. Тпл: 241–242 °С. ИК (KBr), ν : 3289 (NH), 3058 (Ar), 2936, 2917, 2875, 2844, 2788 (Alk), 1724, 1705, 1645, 1601 (C=N, N-C=O, C-C(O)-C, CO₂Me) cm^{-1} . Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.98 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.48 (с, 3H, NCH₃), 2.74 (с, 3H, NCH₃), 3.40–3.60 (м, 4H, OCH₃, 5'-H), 3.67 (д. д., $J = 9.5, 7.2$ Гц, 1H,

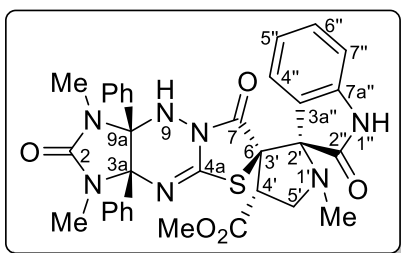
5'-H), 4.52 (д. д., $J = 6.7, 2.0$ Гц, 1H, 3a''-H), 4.80 (д. д., $J = 10.6, 7.2$ Гц, 1H, 4'-H), 5.23 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, 9a''-H), 7.48 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, 4''-NH), 7.70–7.97 (м, 4H, 4Ar), 8.08 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, Ar), 8.27 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 27.54, 30.99 (2NCH₃), 34.31 (1'-NCH₃), 50.68, 51.19, 51.76 (4'-C, 5'-C OCH₃), 65.63, 66.46 (C-3a'', C-9a''), 69.30 (3'-C), 80.83 (2'-C), 120.69, 124.89, 126.52, 128.39, 128.49, 130.06, 131.25, 131.87, 132.23, 136.18 (10Ar), 141.72 (5a''-C=N), 158.56, 169.17, 169.23, 202.93 (2''-C=O, 8''-C=O, CO₂Me, 2-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₂₅H₂₄N₆O₅S: 521.1602; найдено: 521.1611.

4.9.3 Основно-индуцируемые трансформации 3а,9а-дифенилзамещенных спиро-пирролидиноксиндольных производных имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б]триазинов 48а-ж

К суспензии 0.5 ммоль **48а-ж** в 10 мл MeOH (для **48а-е**) или абсолютного EtOH (для **48f-ж**) добавляли при перемешивании 30%-ый метанольный раствор MeONa (0.125 ммоль, 0.024 мл) или 21%-ый этанольный раствор EtONa (0.125 ммоль, 0.047 мл). Реакционные массы перемешивали при кипячении в течение 4 часов. Осадки продуктов **56с,d,h** образовывались при охлаждении реакционных масс в виде единственных диастереомеров.

В остальных случаях для разделения продуктов **56** и **57** реакционные массы упаривали при пониженном давлении, к твердому остаток добавляли небольшое количество MeCN, образующую суспензию фильтровали, промывали осадок малым количеством MeCN и сушили. Далее полученные осадки смесей диастереомерных продуктов разделяли дробной кристаллизацией из MeCN. Полученные растворы оставляли в открытой колбе на воздухе для медленной кристаллизации. По мере уменьшения объема растворителя кристаллизующиеся осадки фильтровали, промывали MeCN и сушили. Фильтраты оставляли в открытой колбе для дальнейшей кристаллизации. Процедуру повторяли 3–4 раза. При необходимости продукты, загрязненные другим диастереомером снова перекристаллизовывали из MeCN.

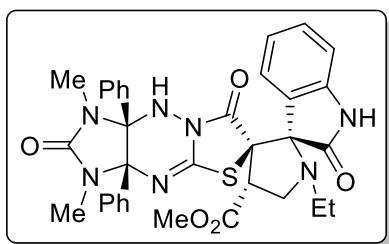
Метил (2'R*,3aS*,4'R*,6R*,9aR*)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (56а)



Выход 168 мг (53%), белый порошок. Тпл: 296–297 °С. ИК (KBr), ν : 3282 (NH), 3180 (NH), 3079, 3058, 3032 (Ar), 2948, 2909, 2863, 2795 (Alk), 1966, 1909 (Ar), 1738, 1711, 1691, 1647, 1584 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.13 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.53 (с, 3H, NCH₃), 2.68 (с, 3H, NCH₃), 3.47 (д. д., $J = 11.2, 8.7$ Гц, 1H, 5'-H), 3.68 (с, 3H, OCH₃), 3.79

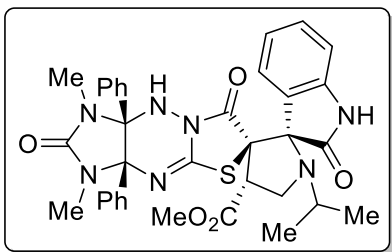
(д. д., $J = 8.6, 6.4$ Гц, 1H, 5'-H), 4.44 (д. д., $J = 11.3, 6.3$ Гц, 1H, 4'-H), 6.04 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.63 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.94 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.00–7.21 (м, 6H, 2Ph-4, Ph-3,5, 5''-Ar, 7''-Ar), 7.25 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.62 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H, 6''-Ar), 7.93 (с, 1H, 9-NH), 10.91 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 25.05, 25.87 (2NCH₃), 35.68 (1'-NCH₃), 45.56, 50.75, 52.30 (4'-C, 5'-C, OCH₃), 62.15 (C-6), 78.84, 79.35, 83.28 (2'-C, C-3a, C-9a), 110.42 (7''-C), 121.85, 122.44, 126.95, 127.03, 127.17, 127.63, 127.95, 128.55, 130.67 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 133.72, 134.56 (2Ph-1), 143.93, 146.00 (7a''-C, 4a-C=N), 159.27 (2-C=O), 163.96 (7-C=O), 170.15 (CO₂Me), 176.28 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₃H₃₁N₇O₅S: 638.2180; найдено: 638.2168.

Метил (2'R*,3aS*,4'R*,6R*,9aR*)-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1'-этил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (56b)



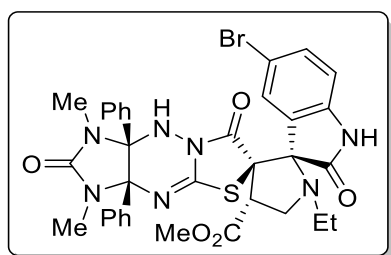
Выход 136 мг (50%), белый порошок. Тпл: 316–317 °С. ИК (KBr), ν : 3259 (NH), 3200 (NH), 3078, 3058, 3030 (Ar), 2954, 2916, 2871, 2823 (Alk), 1965, 1913 (Ar), 1742, 1718, 1694, 1644, 1583 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.94 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 2.20–2.32 (м, 1H, 1'-NCH₂), 2.33–2.43 (м, 1H, 1'-NCH₂), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.67 (с, 3H, NCH₃), 3.42 (д. д., $J = 11.0, 8.6$ Гц, 1H, 5'-H), 3.66 (с, 3H, OCH₃), 3.81 (д. д., $J = 8.7, 6.7$ Гц, 1H, 5'-H), 4.44 (д. д., $J = 11.1, 6.8$ Гц, 1H, 4'-H), 6.03 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.62 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.00 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 7''-Ar), 7.03–7.19 (м, 5H, 5''-Ar, Ph-3,5, 2Ph-4), 7.25 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.60 (т. д., $J = 7.7, 1.4$ Гц, 1H, 6''-Ar), 7.84 (с, 1H, 9-NH), 10.87 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.77 (CH₃), 24.97, 25.86 (2NCH₃), 43.81 (1'-NCH₂), 45.07, 50.36, 52.27 (4'-C, 5'-C, OCH₃), 62.02 (C-6), 78.84, 83.30 (2'-C, C-3a, C-9a), 110.30 (7''-C), 122.47, 125.51, 126.92, 127.03, 127.16, 127.55, 127.62, 128.13, 130.56 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 133.72, 134.56 (2Ph-1), 143.75, 146.03 (7a''-C, 4a-C=N), 159.24 (2-C=O), 163.82 (7-C=O), 170.17 (CO₂Me), 176.66 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₄H₃₃N₇O₅S: 652.2337; найдено: 652.2338.

Метил (2'R*,3aS*,4'R*,6R*,9aR*)-1'-изопропил-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (56с)



Выход 299 мг (90%), белый порошок. Тпл: 305–306 °С. ИК (KBr), ν : 3284 (NH), 3250 (NH), 3074, 3058, 3034 (Ar), 2981, 2966, 2934, 2871, 2816 (Alk), 1964, 1896 (Ar), 1751, 1718, 1692, 1645, 1620, 1601 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.92 (д, *J* = 6.7 Гц, 3H, CH₃), 0.96 (д, *J* = 6.4 Гц, 3H, CH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃), 2.68–2.81 (м, 1H, 1'-NCH), 3.60–3.80 (м, 5H, OCH₃, 5'-H), 4.45 (д. д., *J* = 10.5, 7.5 Гц, 1H, 4'-H), 6.03 (д, *J* = 7.4 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.62 (д, *J* = 7.4 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H, Ph-3,5), 6.98–7.19 (м, 6H, 2Ph-4, Ph-3,5, 5''-Ar, 7''-Ar), 7.23 (д, *J* = 6.6 Гц, 1H, 4''-Ar), 7.60 (т, *J* = 8.3 Гц, 1H, 6''-Ar), 7.77 (с, 1H, 9-NH), 10.85 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 17.87, 22.14 (2CH₃), 24.85, 25.82 (2NCH₃), 44.30, 44.64, 47.16, 52.21 (4'-C, 5'-C, OCH₃, 1'-NCH), 62.23 (C-6), 77.43, 78.80, 83.28 (2'-C, C-3а, C-9а), 110.43 (7''-C), 122.32, 125.50, 126.88, 127.02, 127.10, 127.49, 128.08, 130.41 (2Ph-2-6, 3а''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 133.71, 134.57 (2Ph-1), 143.44, 146.09 (7а''-C, 4а-C=N), 159.20 (2-C=O), 163.65 (7-C=O), 170.15 (CO₂Me), 179.07 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* [*M* + H]⁺ рассчитано для C₃₅H₃₅N₇O₅S: 666.2493; найдено: 666.2482.

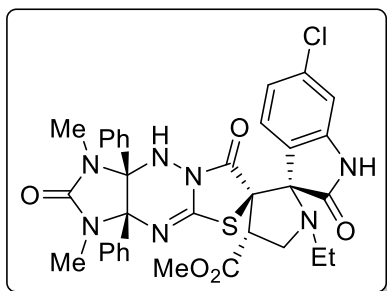
Метил (2'R*,3aS*,4'R*,6R*,9aR*)-5''-бром-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3а,9а-дифенил-1'-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (56d)



Выход 295 мг (81%), белый порошок. Тпл: 308–309 °С. ИК (KBr), ν : 3322 (NH), 3292 (NH), 3091, 3061, 3034 (Ar), 2965, 2951, 2935, 2914, 2874, 2841, 2811 (Alk), 1964, 1881 (Ar), 1747, 1728, 1645, 1613 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.96 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 2.14–2.44 (м, 2H, 1'-NCH₂), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.67 (с, 3H, NCH₃), 3.42 (д. д., *J* = 11.4, 8.8 Гц, 1H, 5'-H), 3.66 (с, 3H, OCH₃), 3.82 (д. д., *J* = 8.6, 7.2 Гц, 1H, 5'-H), 4.42 (д. д., *J* = 11.2, 6.6 Гц, 1H, 4'-H), 6.05 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.76 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.83–7.20 (м, 7H, 2Ph-3-5, 7''-Ar), 7.31 (д, *J* = 2.1 Гц, 1H, 4''-Ar), 7.84 (д. д., *J* = 8.4, 1.8 Гц, 1H, 6''-Ar), 8.31 (с, 1H, 9-NH), 11.06 (уш. с., 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.81 (CH₃), 25.02, 25.92 (2NCH₃), 43.94, 44.70, 50.43 (1'-NCH₂, 4'-C, 5'-C), 52.36 (OCH₃), 62.21 (C-6), 78.92, 79.05, 83.80 (2'-C, C-3а, C-9а), 112.38 (7''-C), 114.61, 124.87, 126.86, 127.18,

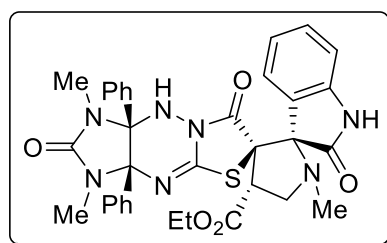
127.30, 127.50, 127.65, 128.07 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C), 133.57, 133.96, 134.70 (2Ph-1, 6''-C), 143.15, 145.53 (7a''-C, 4a-C=N), 159.23 (2-C=O), 163.34 (7-C=O), 170.04 (CO₂Me), 176.21 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₄H₃₂BrN₇O₅S: 732.1410; найдено: 732.1410.

Метил (2'R*,3aS*,4'R*,6R*,9aR*)-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3а,9а-дифенил-6''-хлор-1'-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]гиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (56e)



Выход 65 мг (19%), белый порошок. Тпл: 306–307 °С. ИК (KBr), ν : 3272 (NH), 3197 (NH), 3064, 3031 (Ar), 2971, 2950, 2873 (Alk), 1725, 1643, 1614 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.94 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 2.20–2.45 (м, 2H, 1'-NCH₂), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃), 3.41 (д. д., $J = 11.1, 8.8$ Гц, 1H, 5'-H), 3.67 (с, 3H, OCH₃), 3.80 (д. д., $J = 8.8, 7.0$ Гц, 1H, 5'-H), 4.45 (д. д., $J = 11.3, 6.6$ Гц, 1H, 4'-H), 6.12 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.65 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.98–7.19 (м, 7H, 2Ph-3-5, 5''-Ar), 7.24 (с, 2H, 4''-Ar, 7''-Ar), 7.81 (с, 1H, 9-NH), 11.07 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.87 (CH₃), 25.10, 25.94 (2NCH₃), 43.93, 45.14, 50.42, 52.45 (1'-NCH₂, 4'-C, 5'-C, OCH₃), 61.87 (C-6), 78.58, 79.00, 83.31 (2'-C, C-3a, C-9a), 110.54 (7''-C), 121.62, 122.38, 127.01, 127.10, 127.20, 127.35, 127.71, 127.88, 128.30 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C), 133.62, 134.56, 135.20 (2Ph-1, 6''-C), 145.42, 146.13 (7a''-C, 4a-C=N), 159.30 (2-C=O), 163.84 (7-C=O), 170.15 (CO₂Me), 176.67 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₄H₃₂ClN₇O₅S: 686.1947; найдено: 686.1935.

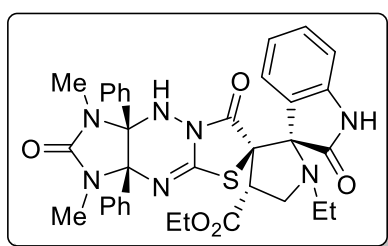
Этил (2'R*,3aS*,4'R*,6R*,9aR*)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]гиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (56f)



Выход 88 мг (27%), белый порошок. Тпл: 260–262 °С. ИК (KBr), ν : 3161 (NH), 3088, 3030 (Ar), 2987, 2941, 2910, 2868, 2790 (Alk), 1962, 1901 (Ar), 1729, 1707, 1648, 1584 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.23 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.13 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.50 (с, 3H, NCH₃), 2.67 (с, 3H, NCH₃), 3.44 (т, $J = 10.0$ Гц, 1H, 5'-H), 3.79 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 5'-H), 4.05 (д. кв., $J = 10.9, 7.1$ Гц, 1H, OCH₂), 4.22 (д. кв., $J = 11.1, 7.0$ Гц, 1H, OCH₂), 4.41 (д. д., $J = 11.3, 6.5$ Гц, 1H, 4'-H), 6.03 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.63 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.93 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-3,5), 6.99–7.20 (м, 6H, 2Ph-4, Ph-3,5, 5''-Ar, 7''-Ar), 7.25 (д,

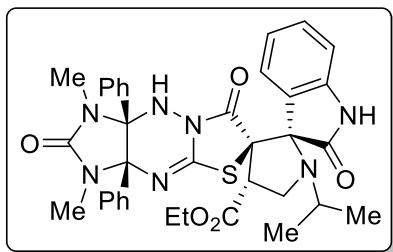
$J = 7.4$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.62 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-Ar), 7.90 (с, 1H, 9-NH), 10.90 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.87 (CH₃), 25.01, 25.88 (2NCH₃), 35.71 (1'-NCH₃), 45.48, 52.40 (4'-C, 5'-C), 60.99 (OCH₂), 62.19 (C-6), 78.80, 79.27, 83.22 (2'-C, C-3a, C-9a), 110.36 (7''-C), 121.88, 122.44, 125.52, 126.95, 127.02, 127.15, 127.51, 127.60, 128.09, 130.67 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 133.76, 134.62 (2Ph-1), 143.84, 145.98 (7a''-C, 4a-C=N), 159.22 (2-C=O), 163.89 (7-C=O), 169.58 (CO₂Et), 176.29 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₄H₃₃N₇O₅S: 652.2337; найдено: 652.2327.

Этил (2'R*,3aS*,4'R*,6R*,9aR*)-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1'-этил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (56g)



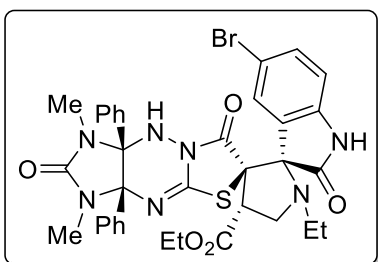
Выход 173 мг (52%), белый порошок. Тпл: 309–310 °С. ИК (KBr), ν : 3178 (NH), 3092, 3034 (Ar), 2973, 2936, 2913, 2866, 2836 (Alk), 1952, 1914 (Ar), 1746, 1722, 1632, 1585 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.94 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.22 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.15–2.46 (м, 2H, 1' -NCH₂), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃), 3.41 (д. д., $J = 11.4, 8.6$ Гц, 1H, 5'-H), 3.82 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 5'-H), 4.06 (д. кв., $J = 10.5, 6.9$ Гц, 1H, OCH₂), 4.20 (д. кв., $J = 11.1, 7.1$ Гц, 1H, OCH₂), 4.42 (д. д., $J = 11.2, 6.8$ Гц, 1H, 4'-H), 6.02 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.62 d, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.92 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7.00 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 7''-Ar), 7.03–7.19 (м, 5H, Ph-3,5, 2Ph-4, 5''-Ar), 7.26 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.60 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 6''-Ar), 7.84 (с, 1H, 9-NH), 10.87 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.83, 13.93 (2CH₃), 24.99, 25.95 (2NCH₃), 43.93 (1'-NCH₂), 45.04, 50.37 (4'-C, 5'-C), 61.14 (OCH₂), 62.16 (C-6), 78.90, 83.34 (2'-C, C-3a, C-9a), 110.42 (7''-C), 122.55, 122.58, 125.57, 126.95, 127.07, 127.24, 127.65, 127.74, 128.26, 130.67 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 133.70, 134.58 (2Ph-1), 143.77, 146.16 (7a''-C, 4a-C=N), 159.38 (2-C=O), 163.89 (7-C=O), 169.74 (CO₂Et), 176.87 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₅H₃₅N₇O₅S: 666.2493; найдено: 666.2491.

Этил (2'R*,3aS*,4'R*,6R*,9aR*)-1'-изопропил-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3а,9а-дифенил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4] триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (56h)



Выход 247 мг (73%), белый порошок. Тпл: 312–313 °С. ИК (KBr), ν : 3292 (NH), 3259 (NH), 3085, 3059, 3036 (Ar), 2964, 2933, 2872, 2816 (Alk), 1967 (Ar), 1747, 1719, 1693, 1642, 1622, 1602 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.94 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H, CH₃), 0.97 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, CH₃), 1.23 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.49 (с, 3H, NCH₃), 2.65 (с, 3H, NCH₃), 2.74–2.78 (м, 1H, 1'-NCH), 3.60–3.80 (м, 2H, 5'-H), 4.00–4.28 (м, 2H, OCH₂), 4.44 (т, $J = 9.0$ Гц, 1H, 4'-H), 6.03 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.62 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.94 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph-3,5), 6.99–7.20 (м, 6H, Ph-3,5, 2Ph-4, 5''-Ar, 7''-Ar), 7.24 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.61 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, 6''-Ar), 7.78 (с, 1H, 9-NH), 10.88 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.86 (CH₃), 17.89, 22.14 (2CH₃), 24.82, 25.82 (2NCH₃), 44.25, 44.60, 47.15 (1'-NCH, 4'-C, 5'-C), 60.90 (OCH₂), 62.28 (C-6), 77.39, 78.76, 83.23 (2'-C, C-3a, C-9a), 110.45 (7''-C), 121.84, 122.27, 122.92, 125.46, 126.88, 127.01, 127.09, 127.47, 128.06, 130.38 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C, 6''-C), 133.75, 134.61 (2Ph-1), 143.47, 146.10 (7a''-C, 4a-C=N), 159.17 (2-C=O), 163.60 (7-C=O), 169.60 (CO₂Et), 179.08 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₆H₃₇N₇O₅S: 680.2650; найдено: 680.2636.

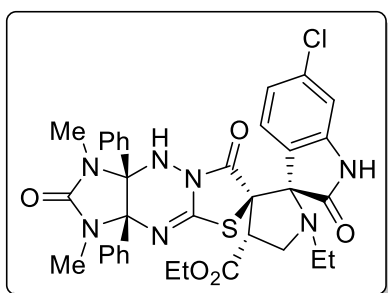
Этил (2'R*,3aS*,4'R*,6R*,9aR*)-5''-бром-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3а,9а-дифенил-1'-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4] триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (56i)



Выход 52 мг (14%), белый порошок. Тпл: 195–196 °С. ИК (KBr), ν : 3248 (NH), 3187 (NH), 3091, 3064, 3034 (Ar), 2975, 2937, 2874, 2828 (Alk), 1957, 1890 (Ar), 1723, 1645, 1585 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.97 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.23 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 2.19–2.49 (м, 2H, 1'-NCH₂), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.68 (с, 3H, NCH₃), 3.42 (д. д., $J = 11.3, 8.7$ Гц, 1H, 5'-H), 3.83 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, 5'-H), 4.00–4.28 (м, 2H, OCH₂), 4.40 (д. д., $J = 11.3, 6.8$ Гц, 1H, 4'-H), 6.06 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.78 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6.90–7.20 (м, 7H, 2Ph-3-5, 7''-Ar), 7.33 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.85 (д. д., $J = 8.3, 2.2$ Гц, 1H, 6''-Ar), 8.31 (с, 1H, 9-NH), 11.06 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.80, 13.84 (2CH₃), 24.98, 25.94

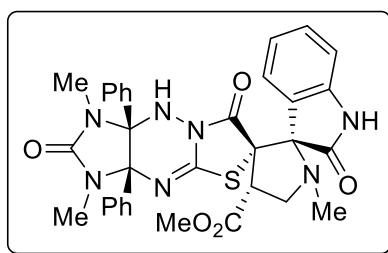
(2NCH₃), 43.93, 44.62, 50.36 (1'-NCH₂, 4'-C, 5'-C), 61.07 (OCH₂), 62.25 (C-6), 78.85, 78.97, 83.67 (2'-C, C-3a, C-9a), 112.32 (7''-C), 114.56, 124.91, 126.81, 127.12, 127.43, 127.56, 128.04 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C), 133.51, 133.95, 134.74 (2Ph-1, 6''-C), 143.10, 145.50 (7a''-C, 4a-C=N), 159.15 (2-C=O), 163.26 (7-C=O), 169.42 (CO₂Et), 176.21 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₅H₃₄BrN₇O₅S: 744.1598; найдено: 744.1595.

Этил (2'R*,3aS*,4'R*,6R*,9aR*)-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-6''-хлор-1'-этил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4] триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (56j)



Выход 168 мг (48%), белый порошок. Тпл: 193–194 °С. ИК (KBr), ν : 3162 (NH), 3064, 3034 (Ar), 2974, 2937, 2874, 2824 (Alk), 1727, 1646, 1616 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.95 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 1.23 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.14–2.46 (м, 2H, 1'-NCH₂), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.66 (с, 3H, NCH₃), 3.41 (т, J = 9.9 Гц, 1H, 5'-H), 3.81 (т, J = 7.8 Гц, 1H, 5'-H), 4.00–4.24 (м, 2H, OCH₂), 4.43 (д. д., J = 11.1, 6.8 Гц, 1H, 4'-H), 6.13 (д, J = 7.8 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.66 (д, J = 7.1 Гц, 2H, Ph-2,6), 6.90–7.19 (м, 7H, 2Ph-3-5, 5''-Ar), 7.25 (с, 2H, 4''-Ar, 7''-Ar), 7.82 (с, 1H, 9-NH), 11.07 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.79, 13.87 (2CH₃), 24.94, 25.85 (2NCH₃), 43.86, 45.04, 50.32 (1'-NCH₂, 4'-C, 5'-C), 61.05 (OCH₂), 61.88 (C-6), 78.42, 78.90, 83.20 (2'-C, C-3a, C-9a), 110.44 (7''-C), 121.61, 122.25, 126.92, 127.02, 127.08, 127.59, 127.75, 128.17 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C), 133.60, 134.54, 135.10 (2Ph-1, 6''-C), 145.31, 146.03 (7a''-C, 4a-C=N), 159.16 (2-C=O), 163.69 (7-C=O), 169.48 (CO₂Et), 176.64 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₅H₃₄ClN₇O₅S: 700.2103; найдено: 700.2118.

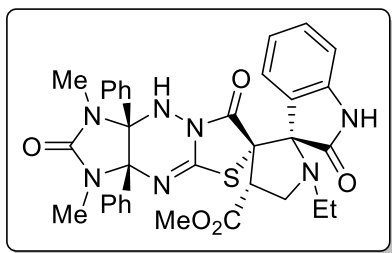
Метил (2'R*,3aS*,4'R*,6S*,9aR*)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (57a)



Выход 41 мг (13%), белый порошок. Тпл: 256–257 °С. ИК (KBr), ν : 3367 (NH), 3159 (NH), 3063 (Ar), 2979, 2949, 2887, 2800 (Alk), 1969, 1911 (Ar), 1751, 1731, 1701, 1642, 1584 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.90 (с, 3H, NCH₃), 2.11 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 3.46 (т, J = 10.0 Гц, 1H, 5'-H), 3.64 (т, J = 8.2 Гц, 1H,

5'-H), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 5.05 (д. д., $J = 10.7, 7.1$ Гц, 1H, 4'-H), 6.53–6.69 (м, 4H, 2Ph-2,6), 6.80 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 7''-Ar), 6.90–7.20 (м, 7H, 2Ph-3-5, 5''-Ar), 7.37 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H, 6''-Ar), 7.63 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.72 (с, 1H, 9-NH), 10.56 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ 23.82 (1-NCH₃), 25.83 (3-NCH₃), 34.69 (1'-NCH₃), 48.59 (4'-C), 50.75 (5'-C), 52.36 (OCH₃), 67.65 (C-6), 77.77 (2'-C), 79.01 (C-9a), 82.31 (C-3a), 109.52 (7''-C), 121.45 (4''-C), 121.94 (3a''-C), 126.52, 127.21, 127.38, 127.58, 127.78, 128.03 (2Ph-2-6, 5''-C), 130.64 (6''-C), 133.85, 134.63 (2Ph-1), 143.21 (7a''-C), 147.21 (4a-C=N), 158.54 (2-C=O), 163.43 (7-C=O), 169.63 (CO₂Me), 174.58 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₃H₃₁N₇O₅S: 638.2180; найдено: 638.2179.

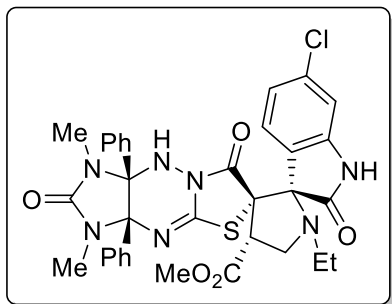
Метил (2'R*,3aS*,4'R*,6S*,9aR*)-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1'-этил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (57b)



Выход 16 мг (5%), белый порошок. Тпл: 245–247 °С. ИК (KBr), ν : 3320 (NH), 3212 (NH), 3054, 3031 (Ar), 2973, 2934, 2918, 2883, 2843 (Alk), 1972, 1950, 1902 (Ar), 1750, 1735, 1717, 1645 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) см⁻¹.

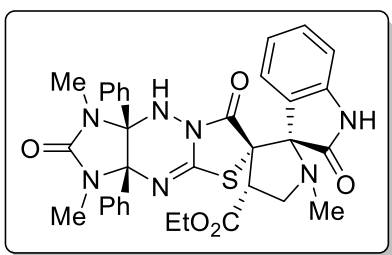
Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 0.98 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.88 (с, 3H, NCH₃), 2.13–2.43 (м, 2H, 1'-NCH₂), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 3.41 (т, $J = 10.0$ Гц, 1H, 5'-H), 3.58–3.72 (м, 1H, 5'-H), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 5.07 (д. д., $J = 10.6, 7.2$ Гц, 1H, 4'-H), 6.64 (д, $J = 7.1$ Гц, 4H, 2Ph-2,6), 6.78 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 7''-Ar), 6.90–7.20 (м, 7H, 2Ph-3-5, 5''-Ar), 7.36 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6''-Ar), 7.64 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.73 (с, 1H, 9-NH), 10.56 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ 13.58 (CH₃), 23.83, 25.84 (2NCH₃), 42.93 (1'-NCH₂), 48.27, 48.54, 52.42 (4'-C, 5'-C, OCH₃), 67.52 (C-6), 77.55, 78.99, 82.26 (2'-C, C-3a, C-9a), 109.49 (7''-C), 121.45, 122.43 (4''-C, 3a''-C), 126.52, 127.25, 127.38, 127.62, 127.81, 128.07 (2Ph-2-6, 5''-C) 130.60 (6''-C), 133.84, 134.63 (2Ph-1), 143.18 (7a''-C), 147.24 (4a-C=N), 158.55 (2-C=O), 163.40 (7-C=O), 169.74 (CO₂Me), 174.95 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₄H₃₃N₇O₅S: 652.2337; найдено: 652.2323.

Метил (2'R*,3aS*,4'R*,6S*,9aR*)-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-6''-хлор-1'-этил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4] триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (57e)



Выход 65 мг (19%), белый порошок. Тпл: 269–270 °С. ИК (KBr), ν : 3305 (NH), 3264 (NH), 3061 (Ar), 2972, 2948, 2881, 2835 (Alk), 1734, 1704, 1643, 1618 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Me) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.97 (т, J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 1.95 (с, 3H, NCH₃), 2.10–2.42 (м, 2H, 1'-NCH₂), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 3.39 (т, J = 10.1 Гц, 1H, 5'-H), 3.64 (т, J = 8.2 Гц, 1H, 5'-H), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 5.02 (д. д., J = 10.3, 7.0 Гц, 1H, 4'-H), 6.63 (т, J = 8.3 Гц, 4H, 2Ph-2,6), 6.80 (с, 1H, 7''-Ar), 7.00–7.19 (м, 7H, 2Ph-3,5, 2Ph-4, 5''-Ar), 7.63 (д, J = 8.2 Гц, 1H, 4''-Ar), 7.75 (с, 1H, 9-NH), 10.74 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.66 (CH₃), 23.71, 25.95 (2NCH₃), 43.06 (1'-NCH₂), 48.14, 48.59, 52.53 (4'-C, 5'-C, OCH₃), 67.53 (C-6), 77.40, 79.07, 82.19 (2'-C, C-3a, C-9a), 109.69 (7''-C), 121.27, 121.45, 126.57, 127.36, 127.43, 127.74, 127.92, 128.17, 128.68 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C), 133.71, 134.57, 135.48 (2Ph-1, 6''-C), 144.69, 147.18 (7a''-C, 4a-C=N), 158.59 (2-C=O), 163.41 (7-C=O), 169.68 (CO₂Me), 174.85 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + H$]⁺ рассчитано для C₃₄H₃₂ClN₇O₅S: 686.1947; найдено: 686.1944.

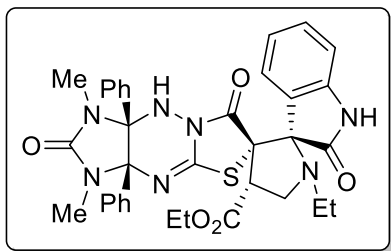
Этил (2'R*,3aS*,4'R*,6S*,9aR*)-1,1',3-триметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (57f)



Выход 94 мг (29%), белый порошок. Тпл: 239–240 °С. ИК (KBr), ν : 3370 (NH), 3165 (NH), 3064 (Ar), 2978, 2943, 2883, 2798 (Alk), 1911 (Ar), 1731, 1699, 1638, 1584 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.36 (т, J = 7.0 Гц, 3H, CH₃), 1.91 (с, 3H, NCH₃), 2.11 (с, 3H, 1'-NCH₃), 2.50 (с, 3H, NCH₃), 3.43 (т, J = 9.7 Гц, 1H, 5'-H), 3.63 (т, J = 8.3 Гц, 1H, 5'-H), 4.31 (кв, J = 7.2 Гц, 2H, OCH₂), 5.05 (д. д., J = 10.6, 7.2 Гц, 1H, 4'-H), 6.51–6.68 (м, 4H, 2Ph-2,6), 6.80 (д, J = 7.7 Гц, 1H, 7''-Ar), 6.90–7.20 (м, 7H, 2Ph-3,5, 2Ph-4, 5''-Ar), 7.37 (т, J = 8.0 Гц, 1H, 6''-Ar), 7.64 (д, J = 7.5 Гц, 1H, 4''-Ar), 7.88 (с, 1H, 9-NH), 10.59 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.97 (CH₃), 23.84, 25.83 (2NCH₃), 34.70 (1'-NCH₃), 48.29, 50.64 (4'-C, 5'-C), 61.19 (OCH₂), 67.72 (C-6), 77.88, 79.20, 82.67 (2'-C, C-3a, C-9a), 109.51 (7''-C), 121.51, 121.88 (4''-C, 3a''-C), 126.61, 127.07, 127.28, 127.36, 127.54, 127.76, 128.04 (2Ph-2-6, 5''-C), 130.67 (6''-C),

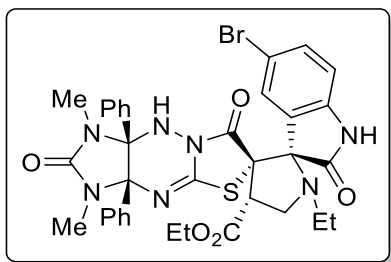
133.83, 134.81 (2Ph-1), 143.14 (7a''-C), 146.84 (4a-C=N), 158.33 (2-C=O), 162.89 (7-C=O), 169.00 (CO₂Et), 174.54 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₄H₃₃N₇O₅S: 652.2337; найдено: 652.2336.

Этил (2'R*,3aS*,4'R*,6S*,9aR*)-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1'-этил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4] триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (57g)



Выход 10 мг (3%), белый порошок. Тпл: 282–283 °С. ИК (KBr), ν : 3308 (NH), 3224 (NH), 3091, 3063, 3035 (Ar), 2981, 2924, 2874, 2826 (Alk), 1970, 1884 (Ar), 1728, 1700, 1635, 1583 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.98 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 1.36 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 1.91 (с, 3H, NCH₃), 2.10–2.44 (м, 2H, 1'-NCH₂), 2.50 (с, 3H, NCH₃), 3.39 (т, J = 10.0 Гц, 1H, 5'-H), 3.65 (т, J = 8.1 Гц, 1H, 5'-H), 4.31 (кв, J = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 5.07 (д. д., J = 10.6, 7.3 Гц, 1H, 4'-H), 6.52–6.69 (м, 4H, 2Ph-2,6), 6.78 (д, J = 7.5 Гц, 1H, 7''-Ar), 6.90–7.20 (м, 7H, 2Ph-3-5, 5''-Ar), 7.36 (т, J = 7.7 Гц, 1H, 6''-Ar), 7.65 (д, J = 7.5 Гц, 1H, 4''-Ar), 7.87 (с, 1H, 9-NH), 10.57 (с, 1H, 1''-NH). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.58 (CH₃), 14.00 (CH₃), 23.87, 25.86 (2NCH₃), 42.92 (1'-NCH₂), 47.96, 48.45 (4'-C, 5'-C), 61.23 (OCH₂), 67.63 (C-6), 77.68, 79.22, 82.68 (2'-C, C-3a, C-9a), 109.48 (7''-C), 121.52, 122.41 (4''-C, 3a''-C), 126.63, 127.11, 127.19, 127.38, 127.57, 127.78, 128.06 (2Ph-2-6, 5''-C), 130.63 (6''-C), 133.86, 134.86 (2Ph-1), 143.14 (7a''-C), 146.87 (4a-C=N), 158.35 (2-C=O), 162.85 (7-C=O), 169.11 (CO₂Et), 174.93 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M + H]⁺ рассчитано для C₃₅H₃₅N₇O₅S: 666.2493; найдено: 666.2503.

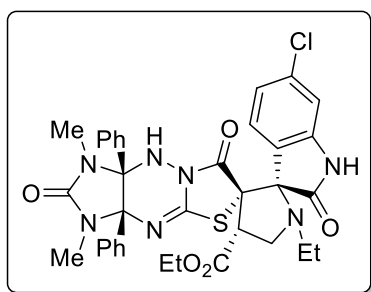
Этил (2'R*,3aS*,4'R*,6S*,9aR*)-5''-бром-1,3-диметил-2,2'',7-триоксо-3a,9a-дифенил-1'-этил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4] триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (57i)



Выход 119 мг (32%), белый порошок. Тпл: 292–293 °С. ИК (KBr), ν : 3272 (NH), 3150 (NH), 3048 (Ar), 2975, 2936, 2913, 2885, 2836 (Alk), 1961, 1897 (Ar), 1753, 1733, 1699, 1636, 1584 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.95 (т, J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 1.31 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.00 (с, 3H, NCH₃), 2.08–2.40 (м, 2H, 1'-NCH₂), 2.48 (с, 3H, NCH₃), 3.34 (т, J = 9.9 Гц, 1H, 5'-H), 3.61 (т, J = 8.2 Гц, 1H, 5'-H), 4.13–4.40 (м, 2H, OCH₂), 4.98 (д. д., J = 10.7, 7.1 Гц, 1H, 4'-H),

6.50–6.68 (м, 4H, 2Ph-2,6), 6.73 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, 7''-Ar), 6.88–7.18 (м, 6H, 2Ph-3-5), 7.48 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, 6''-Ar), 7.66 (с, 1H, 4''-Ar), 7.83 (с, 1H, 9-NH), 10.67 (уш. с., 1H, 1''-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 13.59, 13.98 (2CH₃), 24.24, 26.03 (2NCH₃), 42.99 (1'-NCH₂), 47.67, 48.42 (4'-C, 5'-C), 61.17 (OCH₂), 67.53 (C-6), 77.91, 79.36, 82.34 (2'-C, C-3a, C-9a), 111.45 (7''-C), 113.34, 124.67, 126.56, 127.10, 127.26, 127.57, 127.67, 127.99, 129.87 (2Ph-2-6, 3a''-C, 4''-C, 5''-C), 133.58, 133.90, 135.16 (2Ph-1, 6''-C), 142.67 (7a''-C), 146.52 (4a-C=N), 158.11 (2-C=O), 162.64 (7-C=O), 168.92 (CO₂Et), 174.65 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₃₅H₃₄BrN₇O₅S: 744.1598; найдено: 744.159.

Этил (2'R*,3aS*,4'R*,6S*,9aR*)-1,3-диметил-2,2',7-триоксо-3a,9a-дифенил-6''-хлор-1'-этил-1,2,3,3a,9,9a-гексагидро-7H-диспиро[имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4] триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-4'-карбоксилат (57j)



Выход 39 мг (11%), белый порошок. Тпл: 280–282 °С. ИК (KBr), ν : 3300 (NH), 3065 (Ar), 2974, 2939, 2878 (Alk), 1962, 1884 (Ar), 1734, 1701, 1637, 1616 (C=N, N-C=O, NH-C=O, CO₂Et) см⁻¹. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.98 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃), 1.36 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃), 1.98 (с, 3H, NCH₃), 2.17–2.43 (м, 2H, 1'-NCH₂), 2.52 (с, 3H,

NCH₃), 3.38 (т, $J = 9.8$ Гц, 1H, 5'-H), 3.65 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H, 5'-H), 4.20–4.40 (м, 2H, OCH₂), 5.05 (д. д., $J = 10.8, 7.2$ Гц, 1H, 4'-H), 6.64 (д, $J = 7.7$ Гц, 4H, 2Ph-2,6), 6.81 (с, 1H, 7''-Ar), 6.92–7.20 (м, 7H, 2Ph-3-5, 5''-Ar), 7.64 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, 4''-Ar), 7.89 (с, 1H, 9-NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.48, 12.89 (2CH₃), 22.56, 24.78 (2NCH₃), 41.88 (1'-NCH₂), 46.64, 47.32 (4'-C, 5'-C), 60.15 (OCH₂), 66.41 (C-6), 76.38, 78.09, 81.44 (2'-C, C-3a, C-9a), 108.60 (7''-C), 120.14, 120.19 (4''-C, 3a''-C), 125.49, 126.03, 126.23, 126.51, 126.70, 126.98, 127.28 (2Ph-2-6, 5''-C), 132.53, 133.61, 134.29 (2Ph-1, 6''-C), 144.10, 145.67 (7a''-C, 4a-C=N), 157.23 (2-C=O), 161.68 (7-C=O), 167.90 (CO₂Et), 173.91 (2''-C=O); Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [$M + \text{H}$]⁺ рассчитано для C₃₅H₃₄ClN₇O₅S: 700.2103; найдено: 700.2107.

5 ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

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

8. Разработаны регио- и диастереоселективные методы синтеза полигетероциклических моно- и диспироциклических соединений, содержащих фрагменты замещённого пирролидина, α,β' -спиропирролидиноксиндола или

спиропирролидинаценафтиленона в комбинации с имидазотиазолотриазинном линейного или ангулярного строения, основанные на реакции [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов, генерируемых *in situ* из карбонильных соединений и *N*-замещённых α -аминокислот, к алкоксикарбонилметиленпроизводным имидазотиазолотриазина. Установлено, что стереоселективность циклоприсоединения зависит от структуры как производного имидазотиазолотриазина, так и генерируемых азометинилидов.

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

6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nichols B.P., Guay G.G. Gene amplification contributes to sulfonamide resistance in *Escherichia coli* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1989. – V. 33. – № 12. – P. 2042–2048.
2. Igual-Adell R., Oltra-Alcaraz C., Soler-Company E., Sánchez-Sánchez P., Matogo-Oyana J., Rodríguez-Calabuig D. Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis // *Expert Opin Pharmacother.* – 2004. – V. 5. – № 12. – P. 2615–2619.
3. Hotta N. New approaches for treatment in diabetes: Aldose reductase inhibitors // *Biomed. Pharmacother.* – 1995. – V. 49. – № 5. – P. 232–243.
4. Ye X. Zhou W., Li Y., Sun Y., Zhang Y., Ji H., Lai Y. Darbufelone, a novel anti-inflammatory drug, induces growth inhibition of lung cancer cells both in vitro and in vivo // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2010. – V. 66. – № 2. – P. 277–285.
5. Pedras M.S.C., Abdoli A. Pathogen inactivation of cruciferous phytoalexins: detoxification reactions, enzymes and inhibitors // *RSC Adv.* – 2017. – V. 7. – № 38. – P. 23633–23646.
6. Chamoun A.M., Chockalingam K., Bobardt M., Simeon R., Chang J., Gallay P., Chen Z. PD 404,182 Is a Virocidal Small Molecule That Disrupts Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – V. 56. – № 2. – P. 672–681.
7. Mizuhara T., Oishi S., Ohno H., Shimura K., Matsuoka M., Fujii N. Structure–activity relationship study of pyrimido[1,2-*c*][1,3]benzothiazin-6-imine derivatives for potent anti-HIV agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20. – № 21. – P. 6434–6441.
8. Elkot H.A., Ragab I., Saleh N.M., Amin M.N., Al-Rashood S.T., El-Messery S.M., Hassan G.S. Design, synthesis, and antitumor activity of PLGA nanoparticles incorporating a discovered benzimidazole derivative as EZH2 inhibitor // *Chem. Biol. Interact.* – 2021. – V. 344. – P. 109530.
9. Vicentini C.B., Forlani G., Manfrini M., Romagnoli C., Mares D. Development of new fungicides against *Magnaporthe grisea*: Synthesis and biological activity of pyrazolo[3,4-*d*][1,3]thiazine, pyrazolo[1,5-*c*][1,3,5]thiadiazine, and pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives // *J. Agric. Food Chem.* – 2002. – V. 50. – № 17. – P. 4839–4845.
10. Gazieva G.A., Izmet'ev A.N., Anikina L.V., Pukhov S.A., Meshchaneva M.E., Khakimov D.V., Kolotyrkina N.G., Kravchenko A.N. The influence of substituents on the reactivity and cytotoxicity of imidazothiazolotriazinones // *Mol. Divers.* – 2018. – V. 22. – № 3. – P. 585–599.
11. Izmet'ev A.N., Gazieva G.A., Kulikov A.S., Anikina L.V., Kolotyrkina N.G., Kravchenko A.N. Synthesis and biological activity of oxindolylidene derivatives of imidazo[4,5-*e*]thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazin-7-ones and imidazo[4,5-*e*]thiazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazin-8-ones // *Russ. J. Org. Chem.* – 2017. – V. 53. – № 5. – P. 753–763.

12. Izmet'sev A.N., Gazieva G.A., Anikina L.V., Pukhov S.A., Karnoukhova V.A., Kolotyrykina N.G., Kravchenko A.N. Synthesis and evaluation of the antiproliferative activity of new heterylmethylidene derivatives of imidazothiazolotriazinones // *New J. Chem.* – 2021. – V. 45. – № 27. – P. 12271–12285.
13. Izmet'sev A.N., Anikina L.V., Zanin I.E., Kolotyrykina N.G., Izmalkova E.S., Kravchenko A.N., Gazieva G.A. Design, synthesis and *in vitro* evaluation of the hybrids of oxindolylidene and imidazothiazolotriazine as efficient antiproliferative agents // *New J. Chem.* – 2022. – V. 46. – № 24. – P. 11632–11647.
14. Izmet'sev A.N., Gazieva G.A., Karnoukhova V.A., Kravchenko A.N. Diastereodivergent synthesis of dispiroheterocyclic structures comprising pyrrolidinyloxindole and imidazothiazolotriazine moieties // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18. – № 35. – P. 6905–6911.
15. Vargas E., Echeverri F., Vélez I., Robledo S., Quiñones W. Synthesis and Evaluation of Thiochroman-4-One Derivatives as Potential Leishmanicidal Agents // *Molecules.* – 2017. – V. 22. – № 12. – P. 2041.
16. Vaghoo H., Prakash G.K.S., Narayanan A., Choudhary R., Paknia F., Mathew T., Olah G. Superelectrophilic Activation of Crotonic/Methacrylic Acids: Direct Access to Thiochroman-4-ones from Benzenethiols by Microwave-Assisted One-Pot Alkylation/Cyclic Acylation // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – № 24. – P. 6170–6173.
17. Prakash G.K.S., Narayanan A., Nirmalchandar A., Vaghoo H., Paknia F., Mathew T., Olah G.A. Direct synthesis of 2-/3-(trifluoromethyl)thiochroman-4-ones: Superacid-induced tandem alkylation-cyclic acylation of benzenethiols using 2-/3-(trifluoromethyl)acrylic acid // *J. Fluor. Chem.* – 2017. – V. 196. – P. 63–66.
18. Yu L., Xiao L., Li P., Chi J., Li J., Tan S. Synthesis and Bioactivity Evaluation of Novel Thiochroman-4-One Derivatives Incorporating Carboxamide and 1, 3, 4-Thiadiazole Thioether Moieties // *J. Chem.* – 2022. – V. 2022. – P. 1–7.
19. O'Shea D., Ahmad R., Årstad E., Avory M., Chau W., Durrant C., Hirani E., Jones P.A., Khan I., Luthra S.K., Mantzilas D., Morisson-Iveson V., Passmore J., Robins E.G., Shan B., Wadsworth H., Walton S., Zhao Y., Trigg W. Exploration of the structure–activity relationship of a novel tetracyclic class of TSPO ligands—Potential novel positron emitting tomography imaging agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23. – № 8. – P. 2368–2372.
20. Yu L., Xiao L., Chi J., Tang Z., Li J., Tan S., Li P. Design, synthesis, and bioactivity evaluation of novel thiochromanone derivatives containing an oxime or oxime ether moiety // *J. Heterocycl. Chem.* – 2021. – V. 58. – № 11. – P. 2124–2131.

21. Birck M.R., Holler T.P., Woodard R.W. Identification of a Slow Tight-Binding Inhibitor of 3-Deoxy-d-*manno*-octulosonic Acid 8-Phosphate Synthase // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – V. 122. – № 38. – P. 9334–9335.
22. Chockalingam K., Simeon R.L., Rice C.M., Chen Z. A cell protection screen reveals potent inhibitors of multiple stages of the hepatitis C virus life cycle // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., – 2010. – V. 107. – № 8. – P. 3764–3769.
23. Prescott J.F. Beta-lactam Antibiotics // Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. – 2013. – P. 153–173.
24. Mykhaylychenko S.S., Pikun N.V., Rusanov E.B., Shermolovich Y.G. Synthesis of fluorine-containing 1,3-thiazine derivatives from primary polyfluoroalkanethioamides // J. Fluor. Chem. – 2014. – V. 168. – P. 105–110.
25. Britsun V.N., Esipenko A.N., Kudryavtsev A.A., Lozinskii M.O. Synthesis and Transformations of 2-R-5-Aryl-5,6-dihydro-7H-[1,2,4]-triazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-7-ones // Russ. J. Org. Chem. – 2004. – V. 40. – № 2. – P. 232–238.
26. Kulakov I.V., Nikitina O.S., Fisyuk A.S., Goncharov D.S., Shul'gau Z.T., Gulyaev A.E. Synthesis and Intramolecular Cyclization of N-acyl- and N-allyl-N'-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl)thiourea // Chem. Heterocycl. Compd. – 2014. – V. 50. – № 5. – P. 670–676.
27. Britsun V.N., Borisevich A.N., Esipenko A.N., Lozinskii M.O. Cycloacylation of 3-oxo-3-R¹-N-R²-propanethioamides by 3-aryl-2-propenoyl chlorides // Chem. Heterocycl. Compd. – 2006. – V. 42. – № 4. – P. 546–550.
28. Kulakov I.V., Shul'gau Z.T., Turdybekov K.M., Turdybekov D.M., Sadyrbekov D.T. Synthesis, steric structure, and biological activity of 5-methyl-2-(morpholin-4-ylamino)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-4-one // Russ. J. Gen. Chem. – 2015. – V. 85. – № 2. – P. 467–471.
29. Kulakov I.V. Synthesis and heterocyclization of β -N-(methacryloylthiocarbamoyl)-isonicotinohydrazide // Chem. Heterocycl. Compd. – 2008. – V. 44. – № 7. – P. 889–890.
30. Kulakov I.V., Turdybekov D.M., Nurkenov O.A., Issabaeva G.M., Makhmutova A.S., Turdybekov K.M., Fazylov S.D. Synthesis and crystal structure of β -N-(5-methyl-4-oxo-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-2-yl)isonicotinohydrazide // Chem. Heterocycl. Compd. – 2009. – V. 45. – № 9. – P. 1117–1120.
31. Nagase H. Studies on Fungicides. XXV. Addition Reaction of Dithiocarbamates to Fumaronitrile, Bis(alkylthio)maleonitrile, 2,3-Dicyano-5, 6-dihydro-1, 4-dithiin and 4,5-Dicyano-2-oxo-1,4-dithiole // Chem. Pharm. Bull. – 1974. – V. 22. – № 3. – P. 505–513.

32. Yavari I., Bayat M.J., Soury S., Sirouspour M. One-Pot Synthesis of Functionalized (4-Oxo-1,3-thiazinan-5-yl)acetic Acids from Isothiocyanates, Primary Alkylamines, and Ithaconic Anhydride // *Helv. Chim. Acta.* – 2009. – V. 92. – № 9. – P. 1903–1907.
33. Haggam R.A., Assy M.G., Sherif M.H., Galahom M.M. Facile synthesis of some condensed 1,3-thiazines and thiazoles under conventional conditions: antitumor activity // *Res. Chem. Intermed.* – 2017. – V. 43. – № 11. – P. 6299–6315.
34. Aly A.A., Brown A.B., Ramadan M., Gamal-Eldeen A.M., Abdel-Aziz M., Gamal El-Din A.A.A., Radwan M.F. Thieno[2,3-*d*]pyrimidines in the Synthesis of Antitumor and Antioxidant Agents // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2010. – V. 343. – № 5. – P. 301–309.
35. Aly A.A., Ahmed E.K., El-Mokadam K.M. Reactions of aroylthioureas with acetylenic esters and dibenzoyl ethylene. Selectivity towards the formation of new 1,3-thiazines // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – V. 44. – № 6. – P. 1431–1438.
36. Omar M.T., Kandeel K.A., Youssef A.S.A. The (*E*)/(*Z*)-ratio in the reaction of 5-(2-aryl-2-oxoethyl)-2-thioxo-4-oxo-1,3-thiazolidines with bromine // *Monatsh. Chem.* – 1995. – V. 126. – № 4. – P. 439–446.
37. Perjési P., Földesi A., Szabó D., Zschunke A., Mák M. Reaction of Cyclic Thioureas with 2-Benzylidenecycloalkanones // *Chem. Ber.* – 1987. – V. 120. – № 8. – P. 1449–1450.
38. Perjési P., Sohár P., Böcskei Z., Magyarfalvi G., Farkas Ö., Mák M. Synthesis, structure and conformational analysis of imidazo-thiazines // *J. Mol. Struct.* – 1996. – V. 377. – № 3. – P. 277–288.
39. Perjési P., Földesi A., Batta G., Tamás J. Synthesis and Stereochemistry of Saturated and Partially Saturated 4-Aryl-4*H*-3,1-benzothiazine-2(1*H*)-thiones // *Chem. Ber.* – 1989. – V. 122. – № 4. – P. 651–656.
40. Augustin M., Jeschke P. Synthese von (*Z*/*E*)-1-Aryl-4-arylmethylen-pyrrolidin-2,3,5-trionen und Reaktionen mit Heteronucleophilen // *J. Prakt. Chem.* – 1987. – V. 329. – № 4. – P. 626–636.
41. Takido T., Tamura S., Sato K., Kamijo H., Nakazawa T., Hata T., Seno M. The synthesis of hexahydrooxoepithiopyridinedicarboximides by the reaction of thioamides with *N*-substituted maleimides // *J. Heterocycl. Chem.* – 1998. – V. 35. – № 2. – P. 437–443.
42. Aseeva Y.V., Stolpovskaya N.V., Vandyshev D.Y., Sulimov V.B., Present M.A., Minyaev M.E., Shikhaliev K.S. New Aspects of the Reaction of Thioacetamide and *N*-Substituted Maleimides // *Molecules.* – 2022. – V. 27. – № 24. – P. 8800.
43. Yadav L.D.S., Rai V.K., Yadav B.S. The first ionic liquid-promoted one-pot diastereoselective synthesis of 2,5-diamino-/2-amino-5-mercapto-1,3-thiazin-4-ones using masked amino/mercapto acids // *Tetrahedron.* – 2009. – V. 65. – № 7. – P. 1306–1315.

44. El-Sheref E.M. One-pot synthesis of 3-substituted-2-[(3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)imino]-5,6-diphenyl-1,3-thiazin-4-ones // *J. Sulphur. Chem.* – 2017. – V. 38. – № 6. – P. 625–634.
45. Mohamed A.H., Mostafa S.M., Aly A.A., Hassan A.A., Osman E.M., AbdElAziz A.N., Brown A.B., Elshimaa M.N.A. Novel quinoline/thiazinan-4-one hybrids; design, synthesis, and molecular docking studies as potential anti-bacterial candidates against MRSA // *RSC Adv.* – 2023. – V. 13. – № 21. – P. 14631–14640.
46. El-Shaieb K.M., Ameen M.A., Abdel-latif F.F., Mohamed A.H. Facile Synthesis of Thiazole, Thiazine and Isoindole Derivatives via EDA Approach and Conventional Methods // *Z. Naturforsch. B.* – 2013. – V. 68. – № 8. – P. 905–912.
47. El-Shaieb K.M., Abdel-latif F.F., El-Din A.G. Synthesis of Thiazine and Thiazepine Derivatives from (*Z*)-2-Cyano-3-Mercapto-3-(Phenylamino)Acrylamide // *J. Chem. Res.* – 2012. – V. 36. – № 5. – P. 308–311.
48. Majumdar P., Mohanta P.P., Behera R.K., Behera A.K. Chemistry of Dimedone for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and Sulfur- Containing Heterocycles from 2-(3-Hydroxy-5,5-dimethylcyclohex-2-enylidene)malononitrile // *Synth. Commun.* – 2013. – V. 43. – № 6. – P. 899–914.
49. Hassan A.A., Mohamed S.K., Abdel-Latif F.F., Mostafa S.M., Mague J.T., Akkurt M., Abdel-Aziz M. Tetracyanoethylene as a mediator and building block in synthesis of 5-substituted amino-1,3,4-thiadiazolyl-1*H*-pyrazole derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – № 3. – P. 345–347.
50. Rassukana Y.V., Yelenich I.P., Synytsya A.D., Onys'ko P.P. Fluorinated NH-iminophosphonates and iminocarboxylates: novel synthons for the preparation of biorelevant α -aminophosphonates and carboxylates // *Tetrahedron.* – 2014. – V. 70. – № 18. – P. 2928–2937.
51. Rassukana Y.V. Methyl α -Iminotrifluoropropionate: A Novel Convenient Building Block for the Preparation of Functionalized Derivatives Bearing a Trifluoroalanine Residue // *Synthesis.* – 2011. – V. 2011. – № 21. – P. 3426–3428.
52. Dandia A., Saha M., Shivpuri A. Improved synthesis of trifluoromethyl substituted 3-spiro indolines and 3-indolyimines under microwaves irradiation // *IJCT.* – 1997. – V. 4. – P. 201–205.
53. Silverberg L.J., Pacheco C., Lagalante A., Cannon K.C., Bachert J.T., Xie Y., Baker L., Bayliff J.A. Synthesis and Spectroscopic Properties of 2,3-Diphenyl-1,3-thiaza-4-one Heterocycles // *Int. J. Chem.* – 2015. – V. 7. – № 2. – P. 150–162.
54. Silverberg L.J., Pacheco C., Lagalante A., Tierney J., Bachert J.T., Bayliff J.A., Bendinsky R.V., Cali A.S., Chen L., Cooper A.D., Minehan M.J., Mroz C.R., Noble D.J., Weisbeck A.K.,

Xie Y., Yang Z. Synthesis and spectroscopic properties of a series of novel 2-aryl-3-phenyl-2,3-dihydro-4*H*-1,3-benzothiazin-4-ones // *Arkivoc.* – 2016. – V. 2016. – № 6. – P. 122–143.

55. Unsworth W.P., Kitsiou C., Taylor R.J.K. Direct Imine Acylation: Rapid Access to Diverse Heterocyclic Scaffolds // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – № 2. – P. 258–261.

56. Kitsiou C., Unsworth W.P., Coulthard G., Taylor R.J.K. Substrate scope in the direct imine acylation of *ortho*-substituted benzoic acid derivatives: the total synthesis (\pm)-cavidine // *Tetrahedron.* – 2014. – V. 70. – № 40. – P. 7172–7180.

57. Ginman T., Viklund J., Malmström J., Blid J., Emond R., Forsblom R., Johansson A., Kers A., Lake F., Sehgelmeble F., Sterky K.J., Bergh M., Lindgren A., Johansson P., Jeppsson F., Fälting J., Gravenfors Y., Rahm F. Core Refinement toward Permeable β -Secretase (BACE-1) Inhibitors with Low hERG Activity // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56. – № 11. – P. 4181–4205.

58. Ren D., Hu X., Li X. Synthesis of novel dispiro[indoline-3,2'-pyrrolidine-3',10''-thiazolo[3',2':1,2]pyrimido[5,4-*g*]indolizine] derivatives by 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – V. 55. – № 3. – P. 275–279.

59. Rudnichenko A.V., Timoshenko V.M., Chernega A.N., Nesterenko A.M., Shermolovich Y.G. Addition reactions of 2-polyfluoroalkyl substituted 1,3-thiazolin-4-one derivatives // *J. Fluor. Chem.* – 2004. – V. 125. – № 9. – P. 1351–1356.

60. Li S., Tan J., Li X. Synthesis of 1'-Aryl-1-phenyl-5',6,6',7,7',7a'-hexahydro-1'*H*-dispiro[indazole-5,2'-pyrrolizine-3',11''-indeno[1,2-*b*]quinoxalin]-4(1*H*)-one via Cycloaddition Reaction // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2020. – V. 90. – № 12. – P. 2484–2488.

61. Sathi V., Thomas N. V., Deepthi A. Stereoselective synthesis of dispiro heterocycles by [3 + 2] cycloaddition of azomethine ylides with a thiazolo[3,2-*a*]indole derivative // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18. – № 39. – P. 7822–7826.

62. Ling Y., Liu H., Zheng A., Li G., Li X. Synthesis of Novel Spiro Pyrano[2,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylide // *J. Heterocycl. Chem.* – 2013. – V. 50. – № 5. – P. 1009–1013.

63. Liu B., Li X., Liu H., Yu X. Unexpected nitrilimine cycloaddition of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – № 50. – P. 6952–6954.

64. Li X., Liu H., Zheng A., Li Z., Yu X., Yi P. One-Pot Synthesis of Novel Spiro Pyrano[2,3-*d*][1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine Derivatives // *Synth. Commun.* – 2014. – V. 44. – № 10. – P. 1414–1421.

65. Izmet'sev A.N., Streltsov A.A., Kravchenko A.N., Gazieva G.A. 5-Arylmethylidene-2-iminothiazolidin-4-ones in the synthesis of novel dispiro-fused

oxindolepyrrolidineiminothiazolidinones // Chem. Heterocycl. Compd. – 2023. – V. 59. – № 4. – P. 309–316.

66. Rhodes S., Short S., Sharma S., Kaur R., Jha M. One-pot mild and efficient synthesis of [1,3]thiazino[3,2-*a*]indol-4-ones and their anti-proliferative activity // Org. Biomol. Chem. – 2019. – V. 17. – № 16. – P. 3914–3920.

67. Warren R., Cain E. Nickel peroxide as a selective oxidant in the pyrimidine series. The synthesis of *NI*-substituted orotic and 2-thioorotic acids // Aust. J. Chem. – 1971. – V. 24. – № 4. – P. 785–807.

68. Sun K., Jin S., Zhu J., Zhang X., Gao M., Zhang W., Lu T., Du D. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed in situ Activation of Alkynyl Acids for C–S Bond Formation: Access to Imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazinones // Adv. Synth. Catal. – 2018. – V. 360. – № 23. – P. 4515–4522.

69. Danilkina N.A., Vershilov S.V., Ganina M.B., Mikhailov L.E., Ivin B.A. Synthesis of Perfluoroalkyl[1,2,4]triazolo[1,3]thiazinones // Russ. J. Gen. Chem. – 2004. – V. 74. – № 3. – P. 472–474.

70. Danilkina N.A., Mikhailov L.E., Selivanov S.I., Ivin B.A. Azines and azoles: CXXVII. 5-phenyl-7*H*-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-7-ones: Synthesis and structure // Russ. J. Org. Chem. – 2007. – V. 43. – № 9. – P. 1347–1356.

71. Danilkina N.A., Mikhaylov L.E., Ivin B.A. Reaction of acetylenedicarboxylic acids esters with 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbothioamides and 3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-1,2,4-triazepine-3-thiones // Chem. Heterocycl. Compd. – 2011. – V. 47. – № 7. – P. 886–900.

72. Gabillet S., Lecercle D., Loreau O., Carboni M., Dézard S., Gomis J.M., Taran F. Phosphine-catalyzed construction of sulfur heterocycles // Org. Lett. – 2007. – V. 9. – № 20. – P. 3925–3927.

73. Kulakov I.V., Ogurtsova D.N., Shulgau Z.T., Seilkhanov T.M., Gatilov Y.V. Synthesis and structure of novel ylidene derivatives of methanobenzo[*g*]thiazolo[2,3-*d*][1,3,5]oxadiazocine // Chem. Heterocycl. Compd. – 2016. – V. 52. – № 5. – P. 331–336.

74. Rashad A.E., Shamroukh A.H., Yousif N.M., Salama M.A., Ali H.S., Ali M.M., Mahmoud A.E., El-Shahat M. New pyrimidinone and fused pyrimidinone derivatives as potential anticancer chemotherapeutics // Arch. Pharm. – 2012. – V. 345. – № 9. – P. 729–738.

75. Amr A.E.G.E., Sayed H.H., Abdulla M.M. Synthesis and reactions of some new substituted pyridine and pyrimidine derivatives as analgesic, anticonvulsant and antiparkinsonian agents // Arch. Pharm. – 2005. – V. 338. – № 9. – P. 433–440.

76. Izmet'sev A.N., Vasileva D.A., Melnikova E.K., Kolotytkina N.G., Borisova I.A., Kravchenko A.N., Gazieva G.A. Skeletal rearrangement of arylmethylideneimidazo[4,5-*e*]thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazine-2,7-diones in the synthesis of the corresponding imidazo[4,5-*e*]

thiazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazine-2,8-diones // *New J. Chem.* – 2019. – V. 43. – № 2. – P. 1038–1052.

77. Flefel E.E., Salama M.A., El-Shahat M., El-Hashash M.A., El-Farargy A.F. A Novel Synthesis of Some New Pyrimidine and Thiazolopyrimidine Derivatives for Anticancer Evaluation // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2007. – V. 182. – № 8. – P. 1739–1756.

78. Izmet'ev A.N., Gazieva G.A., Sigay N.V., Serkov S.A., Karnoukhova V.A., Kachala V.V., Shashkov A.S., Zanin I.E., Kravchenko A.N., Makhova N.N. An effective one-pot access to polynuclear dispiroheterocyclic structures comprising pyrrolidinyloxindole and imidazothiazolotriazine moieties via a 1,3-dipolar cycloaddition strategy // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2016. – V. 12. – P. 2240–2249.

79. Wang Y.-H., Zhao Z.-N., Jyoti Kalita S., Huang Y.-Y. Phosphine-Catalyzed Annulations Based on [3+3] and [3+2] Trapping of Ketene Intermediates with Thioamides // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – P. 8147–8152.

80. Baddar F.G., Al-Hajjar F.H., El-Rayyes N.R. Acetylenic ketones. Part V. Reaction of acetylenic ketones with thiourea and some of its derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – 1978. – V. 15. – № 1. – P. 105–112.

81. Mourad A.K., Mohammed F.K., Essawy A.E.-N.I., Soliman A.Y., Sayed S.M. Pyrazolo [3,4-*d*]pyrimidine-based scaffolds as antibacterial agents: Synthetic strategies, reactions, and in vitro biological evaluation // *J. Heterocycl. Chem.* – 2023. – V. 60. – № 7. – P. 1150–1164.

82. Anand S.A.A., George K., Thomas N.S., Kabilan S. Synthesis, characterization and antitumor activities of some novel thiazinones and thiosemicarbazones derivatives // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2020. – V. 195. – № 10. – P. 821–829.

83. Ané A., Prestat G., Thiam M., Josse S., Pipelier M., Pradère J.P., Dubreuil D. Synthesis of thiazaheterocycle nucleoside analogues // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* – 2002. – V. 21. – № 4–5. – P. 335–360.

84. Lown J.W., Ma J.C.N. Acetylenic esters. II. Further addition reactions with sulfur- and nitrogen-containing compounds // *Can. J. Chem.* – 1967. – V. 45. – № 9. – P. 953–967.

85. Wade J.J. Reaction of 2*H*-Benzimidazole-2-thione with Dimethyl Acetylenedicarboxylate // *J. Org. Chem.* – 1979. – V. 44. – № 11. – P. 1816–1819.

86. Heravi M.M., Nami N., Oskooie H.A., Hekmatshoar R. Synthesis of Thiazinobenzimidazole Derivatives in a Solventless System Under Microwave Irradiation // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2005. – V. 180. – № 7. – P. 1605–1610.

87. Mourad A.K., Mohammed F.K., Tammam G.H., Mohammed S.R. An Efficient Access to Pyrimidine-based Polyfunctional Heterocycles with Anticipated Antibacterial Activity // *J. Heterocycl. Chem.* – 2019. – V. 56. – № 8. – P. 2262–2273.
88. Britsun V.N., Esipenko A.N., Chernega A.N., Lozinskii M.O. Synthesis and transformations of 5-substituted 2-aryl-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,2-*b*][1,3]thiazin-7-ones and 2-aryl- 2,3-dihydro-4*H*-[1,3]thiazino[3,2-*a*]benzimidazol-4-ones // *Russ. J. Org. Chem.* – 2005. – V. 41. – № 1. – P. 108–113.
89. Mahmoodi N.O., Mohammadi Zeydi M., Biazar E., Kazeminejad Z. Synthesis of novel thiazolidine-4-one derivatives and their anticancer activity // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2017. – V. 192. – № 3. – P. 344–350.
90. Heravi M.M., Beneshtih Y.S.H., Shoar R.H., Nami N. Reaction of Dimethyl Acetylenedicarboxylate With Triazinone // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2000. – V. 165. – № 1. – P. 285–289.
91. Vögeli U., von Philipsborn W., Nagarajan K., Nair M.D. Structures of Addition Products of Acetylenedicarboxylic Acid Esters with Various Dinucleophiles. An application of C, H-spin-coupling constants // *Helv. Chim. Acta.* – 1978. – V. 61. – № 2. – P. 607–617.
92. Belskaya N.P., Lugovik K.I., Ivina A.D., Bakulev V.A., Fan Z.J. Reaction of enamines and azaenamines containing a thioamide group with dimethyl acetylenedicarboxylate // *Chem Heterocycl. Compd.* – 2014. – V. 50. – № 6. – P. 888–900.
93. Sohár P., Szöke-Molnár Z., Stájer G., Bernáth G. Preparation and structure of cycloalkane-condensed [1,3]thiazino[3,2-*a*]pyrimidinones // *Magn. Reson. Chem.* – 1989. – V. 27. – № 10. – P. 959–963.
94. Georgiev V.S., Bennett G.A., Radov L.A., Kamp D.K., Trusso L.A. 2-Substituted 2,3-Dihydro-5*H*-thiazolo[2,3-*b*]quinazoline Derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – 1986. – V. 23. – № 5. – P. 1359–1362.
95. Choudhary G., Peddinti R.K. An efficient solvent-tuning approach for the rapid synthesis of thiazolidinone derivatives and the selective synthesis of 2-amino-4*H*-1,3-thiazin-4-one and dimethyl 3,3'-thiodiacrylates // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – № 41. – P. 5597–5600.
96. Yavari I., Hojati M., Azad L., Halvagar M. A Synthesis of Spirocyclic Oxazinoisoquinolines and Oxazinoquinolines Bearing Thiazolopyrimidine Moieties // *Synlett.* – 2018. – V. 29. – № 08. – P. 1024–1027.
97. Bečka M., Vilková M., Šoral M., Potočňák I., Breza M., Béres T., Imrich J. Synthesis and isomerization of acridine substituted 1,3-thiazolidin-4-ones and 4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene

acetates. An experimental and computational study // *J. Mol. Struct.* – 2018. – V. 1154. – P. 152–164.

98. Ansari A., Ali A., Asif M., Shamsuzzaman. Steroidal thiazolidinone derivatives: Design, synthesis and their molecular interaction with human serum albumin // *Steroids.* – 2019. – V. 148. – P. 99–113.

99. Mohlala R.L., Coyanis E.M., Fernandes M.A., Bode M.L. Synthesis of highly functionalised 5-membered ring fused pyrimidine derivatives using an isocyanide-based one-pot, three component reaction // *Tetrahedron Lett.* – 2020. – V. 61. – № 17. – P. 151796.

100. Yavari I., Nematpour M., Hossaini Z. Ph_3P -mediated one-pot synthesis of functionalized 3,4-dihydro-2*H*-1,3-thiazines from *N,N'*-dialkylthioureas and activated acetylenes in water // *Monatsh. Chem.* – 2010. – V. 141. – № 2. – P. 229–232.

101. El-Shaieb K.M. Reaction of Dimethyl Acetylenedicarboxylate With 2-Mercaptoperimidine and 2-Mercaptobenzimidazole // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2006. – V. 181. – № 3. – P. 675–681.

102. Kozlov V.A., Odinets I.L., Lyssenko K.A., Churusova S.G., Yarovenko S.V., Petrovskii P.V., Mastryukova T.A. Regioselective synthesis, structure and behavior in solutions of novel phosphorylated thiazolidin-4-ones // *Heteroatom Chemistry.* – 2005. – V. 16. – № 2. – P. 159–168.

103. Gazieva G.A., Kravchenko A.N., Lebedev O.V., Strelenko Yu.A., Chegaev K.Yu. Reactions of sulfonamides with 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-ones // *Russ. Chem. Bull.* – 1998. – V. 47. – № 8. – P. 1561–1564.

104. Nelyubina Yu.V., Gazieva G.A., Baranov V.V., Belyakov P.A., Chizhov A.O., Lyssenko K.A., Kravchenko A.N. The synthesis, structure, and electron density distribution in crystals of 4,5-dihydroxyimidazolidine-2-thiones // *Russ. Chem. Bull.* – 2009. – V. 58. – № 7. – P. 1353–1360.

105. Baranov V.V., Nelyubina Yu.V., Kravchenko A.N., Kolotyrkina N.G., Biriukova K.A. New access to thioglycolurils by condensation of 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-ones(thiones) with HSCN // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – № 44. – P. 6085–6088.

106. Gazieva G.A., Kravchenko A.N. Unexpected Formation of Thioglycolurils Precursors // *J. Heterocycl. Chem.* – 2015. – V. 52. – № 6. – P. 1858–1863.

107. Gazieva G.A., Karpova T.B., Nechaeva T.V., Nelyubina Yu.V., Zanin I.E., Kravchenko A.N. Synthesis of *N*-{5-Oxo-2-thioxo(2,5-dithioxo)hexahydroimidazo-[4,5-*d*]imidazol-1(2*H*)-yl}formamides // *Synlett.* – 2017. – V. 28. – № 07. – P. 858–862.

108. Vasilevskii S.V., Belyakov P.A., Gazieva G.A., Nelyubina Yu.V., Kolotyrkina N.G., Kravchenko A.N. Condensation of 5,7-dimethyl-4a,7a-diphenyl-3-thioxoperhydroimidazo[4,5-*e*]-1,2,4-triazin-6-one with halogenoacetic acids // *Mendeleev Commun.* – 2010. – V. 20. – № 1. – P. 47–49.
109. Gazieva G.A., Poluboyarov P.A., Nelyubina Yu.V., Struchkova M.I., Kravchenko A.N. Synthesis of imidazo[4,5-*e*][1,3]thiazolo-[3,2-*b*][1,2,4]triazines // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2012. – V. 48. – № 9. – P. 1382–1389.
110. Gazieva G.A., Shishkova E.A., Kulikova L.B., Kolotyrkina N.G., Sigay N.V., Kravchenko A.N. Diastereoselective Synthesis of (*Z*)-6-(2-Oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene)-3,3a,9,9a-tetrahydroimidazo[4,5-*e*]thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazin-2,7(1*H*,6*H*)-diones // *J. Heterocycl. Chem.* – 2014. – V. 51. – № 4. – P. 921–926.
111. Gazieva G.A., Izmet'ev A.N., Nelyubina Yu.V., Kolotyrkina N.G., Zanin I.E., Kravchenko A.N. Synthesis of imidazo[4,5-*e*]thiazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazine-2,8-diones *via* a rearrangement of imidazo[4,5-*e*]thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazine-2,7-diones in the reaction with isatins // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – № 55. – P. 43990–44002.
112. Motornov V.A., Ioffe S.L., Tabolin A.A. [3+2]-Annulation reactions with nitroalkenes in the synthesis of aromatic five-membered nitrogen heterocycles // *Targets Heterocycl. Syst.* – 2019. – V. 23. – P. 237–260.
113. Kucukdisli M., Opatz T. A Modular Synthesis of Polysubstituted Indolizines // *European J. Org. Chem.* – 2012. – V. 2012. – № 24. – P. 4555–4564.
114. Abaszadeh M., Seifi M. Ultrasound-assisted 1,3-dipolar cycloaddition and cyclopropanation reactions for the synthesis of bis-indolizine and bis-cyclopropane derivatives // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – V. 12. – № 39. – P. 7859–7863.
115. Motornov V.A., Tabolin A.A., Nelyubina Yu.V., Nenajdenko V.G., Ioffe S.L. Copper-mediated oxidative [3 + 2]-annulation of nitroalkenes and pyridinium ylides: general access to functionalized indolizines and efficient synthesis of 1-fluoroindolizines // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – V. 17. – № 6. – P. 1442–1454.
116. Motornov V.A., Tabolin A.A., Nelyubina Yu.V., Nenajdenko V.G., Ioffe S.L. Copper-mediated oxidative [3 + 2]-annulation of nitroalkenes and pyridinium imines: efficient synthesis of 3-fluoro- and 3-nitro-pyrazolo[1,5-*a*]pyridines // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18. – № 7. – P. 1436–1448.
117. Acheson R.M., Wallis J.D. Addition reactions of heterocyclic compounds. Part 74. Products from dimethyl acetylenedicarboxylate with thiourea, thioamide, and guanidine derivatives // *J. Chem. Soc. Perkin. 1.* – 1981. – P. 415–422.

118. Izmet'sev A.N., Karnoukhova V.A., Larin A.A., Kravchenko A.N., Fershtat L.L., Gazieva G.A. Synthesis, Structure and Stereochemistry of Dispirocompounds Based on Imidazothiazolotriazine and Pyrrolidineoxindole // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – V. 23. – № 22. – P. 13820.
119. Hantzsch A., Weber J.H. Ueber Verbindungen des Thiazols (Pyridins der Thiophenreihe) // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* – 1887. – V. 20. – № 2. – P. 3118–3132.
120. Facchinetti V., Avellar M., Nery A., Gomes C., Vasconcelos T., de Souza M. An Eco-friendly, Hantzsch-Based, Solvent-Free Approach to 2-Aminothiazoles and 2-Aminoselenazoles // *Synthesis.* – 2015. – V. 48. – № 3. – P. 437–440.
121. Potewar T.M., Ingale S.A., Srinivasan K. V. Catalyst-free efficient synthesis of 2-aminothiazoles in water at ambient temperature // *Tetrahedron.* – 2008. – V. 64. – № 22. – P. 5019–5022.
122. APEX-III. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2019. Bruker.
123. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. Comparison of silver and molybdenum microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination // *J. Appl. Crystallogr.* – 2015. – V. 48. – № 1. – P. 3–10.
124. Sheldrick G.M. *SHELXT* – Integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallogr. A.* – 2015. – V. 71. – № 1. – P. 3–8.
125. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with *SHELXL* // *Acta Crystallogr. C. Struct. Chem.* – 2015. – V. 71. – № 1. – P. 3–8.
126. Dolomanov O. V. et al. *OLEX2*: a complete structure solution, refinement and analysis program // *J. Appl. Crystallogr.* – 2009. – V. 42. – № 2. – P. 339–341.
127. CrysAlisPro: 1.171.42. Rigaku Oxford Diffraction, 2022.
128. Spek A.L. *PLATON SQUEEZE*: a tool for the calculation of the disordered solvent contribution to the calculated structure factors // *Acta Crystallogr. C. Struct. Chem.* – 2015. – V. 71. – № 1. – P. 9–18.
129. Allgäuer D.S., Mayr H. One-Pot Two-Step Synthesis of 1-(Ethoxycarbonyl)indolizines via Pyridinium Ylides // *European J. Org. Chem.* – 2013. – V. 2013. – № 28. – P. 6379–6388.
130. Brioché J., Meyer C., Cossy J. Synthesis of 2-Aminoindolizines by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Pyridinium Ylides with Electron-Deficient Ynamides // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – № 11. – P. 2800–2803.
131. Kondratenko G.P., Geonya N.I., Perel'man L.A., Litvinenko L.M. Antimicrobial activity of the pyridinium salts of some α -halo carbonyl compounds // *Pharm. Chem. J.* – 1976. – V. 10. – № 2. – P. 201–203.